

Aus der Klinik und Poliklinik für Geburtshilfe und Frauengesundheit
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

**Der prädiktive Wert des axillären Ultraschalls
zur Aussage einer lymphogenen Metastasierung beim Mammakarzinom
in Abhängigkeit vom intrinsischen Subtyp**

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Universitätsmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Janna Lina Brodersen
aus Flensburg

Mainz, 2024

Wissenschaftlicher Vorstand: Univ.-Prof. Dr. H. Schild

1. Gutachter: [REDACTED]

2. Gutachterin: [REDACTED]

Tag der Promotion: 30.01.2025

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	I
Abbildungsverzeichnis	II
Tabellenverzeichnis.....	III
1 Einleitung / Ziel der Dissertation	1
2 Literaturdiskussion	4
2.1 Das Mammakarzinom.....	4
2.1.1 Risikofaktoren des Mammakarzinoms	4
2.2 Klinische Stadieneinteilung des Brustkrebses	5
2.2.1 Die Brustdrüse und ihr Lymphgefäßsystem	6
2.2.2 Historische Entwicklung des axillären Stagings bei Brustkrebs	7
2.2.3 Aktuelle Grundlagen des axillären Stagings	8
2.2.4 Der axilläre Ultraschall	9
2.2.5 Die axilläre Lymphknotendisektion (ALND)	10
2.2.6 Die Sentinel-Lymphknoten-Biopsie (SLNB).....	10
2.2.7 Das aktuelle Vorgehen zum axillären Staging.....	11
2.3 Diagnostik der axillären Lymphknoten beim Mammakarzinom	11
2.3.1 Kriterien benigner und maligner Lymphknoten beim axillären Ultraschall	11
2.4 Prognostische und prädiktive Faktoren des Mammakarzinoms	14
2.4.1 TNM-Klassifikation	14
2.4.2 Resektionsrandstatus (R-Klassifikation) und Sicherheitsabstände.....	18
2.4.3 Histologischer Tumortyp	18
2.4.4 Histologisches Grading	19
2.4.5 Intrinsische Subtypen	20
3 Material und Methoden	24
3.1 Stichprobe.....	24
3.2 Therapie des Mammakarzinoms	24
3.3 Ein- und Ausschlusskriterien	26
3.4 Datenerhebung	26
3.4.1 Statistische Auswertung.....	27
4 Ergebnisse	29
4.1 Deskriptive Statistik des Kollektivs.....	29
4.1.1 Alter und Geschlecht.....	29
4.1.2 Menopausenstatus	31
4.1.3 Tumorgröße.....	31
4.1.4 Histologische Tumortypen.....	32
4.1.5 Grading der Primärtumoren	33
4.1.6 Intrinsische Subtypen	33
4.1.7 Axillärer Lymphknotenbefall.....	35
4.2 Sensitivität und Spezifität der präoperativen Einschätzung des Lymphknotenstatus	

4.2.1	Sensitivität und Spezifität des gesamten Kollektivs	39
4.2.2	Sensitivität und Spezifität in Abhängigkeit vom intrinsischen Subtyp	43
4.2.3	Sensitivität und Spezifität in Abhängigkeit von der TumorgroÙe	54
4.2.4	Sensitivität und Spezifität bei Änderung der Kategorisierung	58
5	Diskussion.....	61
5.1	Prognostische und prädiktive Faktoren des Mammakarzinoms.....	62
5.1.1	Geschlecht und Altersverteilung des Kollektivs.....	62
5.1.2	Menopausenstatus.....	62
5.1.3	TumorgroÙe.....	63
5.1.4	Histologische Tumortypen.....	64
5.1.5	Histologisches Grading	64
5.1.6	Intrinsische Subtypen.....	64
5.2	Axillärer Lymphknotenbefall	65
5.2.1	Alter	65
5.2.2	TumorgroÙe.....	66
5.2.3	Histologischer Tumortyp	66
5.2.4	Intrinsische Subtypen.....	66
5.2.5	Histologisches Grading	67
5.3	Sensitivität und Spezifität der sonographischen Einschätzung des axillären Lymphknotenstatus	67
5.3.1	Sensitivität und Spezifität der sonographischen Einschätzung des Lymphknotenstatus in Abhängigkeit vom intrinsischen Subtyp.....	68
5.3.2	Sensitivität und Spezifität der sonographischen Einschätzung des Lymphknotenstatus in Abhängigkeit der TumorgroÙe	70
5.3.3	Sensitivität und Spezifität der sonographischen Einschätzung des Lymphknotenstatus bei Doppelbefundung.....	71
5.3.4	Sensitivität und Spezifität der sonographischen Einschätzung des Lymphknotenstatus bei Änderung der Kategorisierung.....	71
5.4	Limitationen.....	72
6	Zusammenfassung	73
7	Literaturverzeichnis.....	75
8	Danksagung.....	85
9	Tabellarischer Lebenslauf.....	86

Abkürzungsverzeichnis

ALND	Axillary lymph node dissection
ASCO.....	American Society of Clinical Oncology
BRCA.....	Breast cancer gene
CAP	College of American Pathologists
DALYs.....	disability-adjusted life years, disability-adjusted life years
DCIS	Duktales Carcinoma in situ
ER	Östrogenrezeptor
FNAC	fine needle aspiration cytologie
HER2	Human Epidermal Growth Factor (HER2/neu)
HPF.....	high power field
ILC	invasive lobular carcinoma
L/T- Quotient.....	Longitudinal/Transversal-Quotient
LCIS.....	Lobuläres Carcinoma in situ
LumA	Luminal A
LumB	Luminal B
NST.....	invasives Karzinom no sepcial type
PR	Progesteronrezeptor
SLNB	sentinel lymph node biopsy
Tis.....	Tumor in situ
TN	Triple negativ
TNM.....	tumor, nodes, metastasis

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Statistische Häufigkeit des Tumorvorkommens in der Brustdrüse (In Anlehnung an: Baumann et al., 2020)	6
Abbildung 2: Lymphknoten der Achsel eingeteilt in die diagnostischen 3 Gruppen (Level) in Bezug auf die Lage eines möglichen Wächterlymphknotens (Baumann et al., 2020)	7
Abbildung 3: Altersverteilung zum Zeitpunkt der Operation	30
Abbildung 4: Menopausenstatus des Kollektivs	31
Abbildung 5: Verteilung der Tumortypen nach pathohistologischem Befund	32
Abbildung 6: Verteilung der Tumoren nach Größe im pathohistologischen Befund.....	32
Abbildung 7: Verteilung der Tumoren nach Grading	33
Abbildung 8: Verteilung der intrinsischen Subtypen des Mammakarzinoms	34
Abbildung 9: Gruppierte Verteilung der intrinsischen Subtypen des Mammakarzinoms.....	34
Abbildung 10: Anzahl der metastasierten Lymphknoten an der Gesamtzahl (%) je Altersdekade.....	35
Abbildung 11: Anzahl der metastasierten Lymphknoten an der Gesamtzahl (%) je TumorgroÙe.....	36
Abbildung 12: Anzahl der metastasierten Lymphknoten an der Gesamtzahl (%) je Tumortyp	37
Abbildung 13: Anzahl der metastasierten Lymphknoten an der Gesamtzahl (%) je Subtyp ..	38
Abbildung 14: Anzahl der metastasierten Lymphknoten an der Gesamtzahl (%) je Grading	39

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: klinische und sonographische Kriterien zur Unterscheidung benigner und maligner Lymphknoten	12
Tabelle 2: TNM-Klassifikation - Tumorgröße des Primärtumors	15
Tabelle 3: TNM-Klassifikation - regionärer Lymphknotenbefall	16
Tabelle 4: TNM-Klassifikation - Fernmetastasen.....	18
Tabelle 5: Intrinsische Subtypen des invasiven Mammakarzinoms (St. Gallen Konsensus von 2011).....	20
Tabelle 6: Altersverteilung zum Zeitpunkt der Operation	30
Tabelle 7: Chi-Quadrat-Tests und statistische Korrelation der Tumorgröße in Bezug auf den axillären Lymphknotenbefall.....	36
Tabelle 8: Statistische Korrelationen der intrinsischen Subtypen	37
Tabelle 9: Chi-Quadrat-Test und statistische Korrelationen des Gradings.....	38
Tabelle 10: Sonographische Einschätzung der axillären Lymphknoten durch die Gynäkologie und Radiologie, absolute Zahlen	39
Tabelle 11: sonographische Einschätzung (s.o.) und histopathologische Verifizierung des Lymphknotenstatus, absolute Zahlen	40
Tabelle 12: Sensitivität, Spezifität, positiver prädiktiver Wert, negativer prädiktiver Wert des gesamten Patientinnenkollektivs für die Einschätzung des Lymphknotenstatus durch die Gynäkologie.....	40
Tabelle 13: Sensitivität, Spezifität, positiver prädiktiver Wert, negativer prädiktiver Wert des gesamten Patientinnenkollektivs für die Einschätzung des Lymphknotenstatus durch die Radiologie.....	41
Tabelle 14: Doppelbefundung: Sensitivität und Spezifität des Lymphknotenstatus beim gesamten Patientinnenkollektiv	42
Tabelle 15: Sensitivität und Spezifität des Lymphknotenstatus beim gesamten Patientinnenkollektiv.....	43
Tabelle 16: Sensitivität und Spezifität des Lymphknotenstatus bei Luminal A-like Tumor, Einschätzung Gynäkologie.....	43
Tabelle 17: Sensitivität und Spezifität des Lymphknotenstatus bei Luminal B-like/HER2-negativ Tumor, Einschätzung Gynäkologie	44
Tabelle 18: Sensitivität und Spezifität des Lymphknotenstatus bei Luminal B-like/HER2-positiv Tumor, Einschätzung Gynäkologie	44
Tabelle 19: Sensitivität und Spezifität des Lymphknotenstatus bei HER2 Tumor, Einschätzung Gynäkologie.....	45
Tabelle 20: Sensitivität und Spezifität des Lymphknotenstatus bei Triple negativ Tumor, Einschätzung Gynäkologie.....	45
Tabelle 21: Sensitivität und Spezifität des Lymphknotenstatus bei Luminal A-like Tumor, Einschätzung Radiologie.....	46
Tabelle 22: Sensitivität und Spezifität des Lymphknotenstatus bei Luminal B-like/HER2-negativ Tumor, Einschätzung Radiologie	46
Tabelle 23: Sensitivität und Spezifität des Lymphknotenstatus bei Luminal B-like/HER2-positiv Tumor, Einschätzung Radiologie.....	47
Tabelle 24: Sensitivität und Spezifität des Lymphknotenstatus bei HER2 Tumor, Einschätzung Radiologie.....	47
Tabelle 25: Sensitivität und Spezifität des Lymphknotenstatus bei Triple negativ Tumor, Einschätzung Radiologie.....	48
Tabelle 26: Sensitivität und Spezifität des Lymphknotenstatus der Subtypen Luminal A-like und Luminal B-like, Einschätzung Gynäkologie	49
Tabelle 27: Sensitivität und Spezifität des Lymphknotenstatus der Subtypen HER2 und Triple negativ, Einschätzung Gynäkologie.....	49
Tabelle 28: Sensitivität und Spezifität des Lymphknotenstatus der Subtypen Luminal A-like und Luminal B-like, Einschätzung Radiologie	50
Tabelle 29: Sensitivität und Spezifität des Lymphknotenstatus der Subtypen HER2 und Triple negativ, Einschätzung Radiologie.....	50

Tabelle 30: Sensitivität und Spezifität des Lymphknotenstatus bei Luminal A-like Tumor, Doppelbefundung	51
Tabelle 31: Sensitivität und Spezifität des Lymphknotenstatus bei Luminal B-like/HER2-negativ Tumor, Doppelbefundung.....	51
Tabelle 32: Sensitivität und Spezifität des Lymphknotenstatus bei Luminal B-like/HER2-positiv Tumor, Doppelbefundung	52
Tabelle 33: Sensitivität und Spezifität des Lymphknotenstatus bei HER2 Tumor, Doppelbefundung	52
Tabelle 34: Sensitivität und Spezifität des Lymphknotenstatus bei Triple negativem Tumor, Doppelbefundung	53
Tabelle 35: Zusammenfassung intrinsische Subtypen: Sensitivität und Spezifität des Lymphknotenstatus	53
Tabelle 36: Sensitivität und Spezifität des Lymphknotenstatus bei pT1 Tumor, Einschätzung Gynäkologie.....	54
Tabelle 37: Sensitivität und Spezifität des Lymphknotenstatus bei pT2 Tumor, Einschätzung Gynäkologie.....	55
Tabelle 38: Sensitivität und Spezifität des Lymphknotenstatus bei pT3 Tumor, Einschätzung Gynäkologie.....	55
Tabelle 39: Sensitivität und Spezifität des Lymphknotenstatus bei pT4 Tumor, Einschätzung Gynäkologie.....	56
Tabelle 40: Sensitivität und Spezifität des Lymphknotenstatus bei pT1 Tumor, Einschätzung Radiologie.....	56
Tabelle 41: Sensitivität und Spezifität des Lymphknotenstatus bei pT2 Tumor, Einschätzung Radiologie.....	57
Tabelle 42: Sensitivität und Spezifität des Lymphknotenstatus bei pT3 Tumor, Einschätzung Radiologie.....	57
Tabelle 43: Sensitivität und Spezifität des Lymphknotenstatus bei pT4 Tumor, Einschätzung Radiologie.....	58
Tabelle 44: Sensitivität und Spezifität des Lymphknotenstatus beim gesamten Patientinnenkollektiv bei Änderung der Kategorisierung, Einschätzung Gynäkologie	58
Tabelle 45: Sensitivität und Spezifität des Lymphknotenstatus beim gesamten Patientinnenkollektiv bei Änderung der Kategorisierung, Einschätzung Radiologie	59
Tabelle 46: Sensitivität und Spezifität des Lymphknotenstatus beim gesamten Patientinnenkollektiv bei Änderung der Kategorisierung, Doppelbefundung.....	60
Tabelle 47: Sensitivität und Spezifität des Lymphknotenstatus bei Änderung der Kategorisierung, intrinsische Subtypen	60
Tabelle 48: Tumorgrößen des Kollektivs im Vergleich mit der Literatur	63
Tabelle 49: Grading des Kollektivs im Vergleich mit der Literatur	64
Tabelle 50: Intrinsische Subtypen des Kollektivs im Vergleich mit der Literatur	65
Tabelle 51: Sensitivität des axillären Lymphknotenstatus: Kollektiv im Vergleich mit der Literatur.....	70

Anmerkung

In der vorliegenden Dissertation wurde das generische Femininum verwendet, da Brustkrebs die häufigste Krebserkrankung der Frau darstellt und das vorliegende Kollektiv bis auf zwei Ausnahmen weiblich ist. Sämtliche Personenbezeichnungen schließen, falls nicht eindeutig gekennzeichnet, das männliche sowie das dritte Geschlecht ein.

1 Einleitung / Ziel der Dissertation

Das Mammakarzinom stellt insgesamt die häufigste Krebserkrankung weltweit dar. Nach Angaben der Weltgesundheitsorganisation wurde Brustkrebs im Jahr 2020 in 2,26 Millionen Fällen (11,7%) diagnostiziert, wobei die Tendenz seit Jahren weiter steigt. Die Anzahl der Todesfälle belief sich weltweit auf 684.996. (International Agency for Research on Cancer and World Health Organisation, 2020). In Deutschland erkrankten 70.550 Frauen und 740 Männer im Jahr 2020 neu an Brustkrebs. Die Sterbefälle lagen bei 18.425 Frauen und 166 Männern (Robert Koch-Institut, 2020). Weltweit lag die Anzahl der Frauen, bei denen in den letzten fünf Jahren Brustkrebs diagnostiziert wurde, Ende 2020 bei 7,79 Millionen. Bei keiner anderen Krebsart gehen mehr disability-adjusted life years (DALYs) verloren (International Agency for Research on Cancer and World Health Organisation, 2021). Brustkrebs tritt weltweit bei Frauen in jedem Alter nach der Pubertät auf, wobei die Raten mit zunehmendem Lebensalter steigen. Es stellt bei Frauen die häufigste Krebserkrankung und die häufigste Krebstodesursache dar. Postmenopausal ist Brustkrebs für 23% aller Krebstodesfälle bei Frauen verantwortlich (Akram *et al.*, 2017). Laut Robert Koch-Institut beträgt das derzeitige Lebenszeitrisiko für Frauen in Deutschland an Brustkrebs zu erkranken 13,2%, dies bedeutet, dass etwa eine von acht Frauen im Laufe ihres Lebens an Brustkrebs erkrankt (Robert Koch-Institut, 2020). Deutlich seltener sind Männer betroffen. Weltweit macht männlicher Brustkrebs 1% aller Krebserkrankungen beim Mann und etwa 1% aller Brustkrebserkrankungen aus (Gucalp *et al.*, 2019).

Risikofaktoren stellen unter anderen das Geschlecht und Alter, sowie genetische und hormonelle Faktoren dar (Sun *et al.*, 2017). Weitere Risikofaktoren, die mit dem Lebensstil assoziiert sind, sind Rauchen, Alkoholkonsum, Übergewicht und eine ballaststoffarme Ernährung (Gaudet *et al.*, 2013; Escala-Garcia *et al.*, 2020; Hao *et al.*, 2021; Kazemi *et al.*, 2021).

Ein wichtiger prognostischer Faktor für das Überleben und das Rückfallrisiko beim Mammakarzinom stellt die Metastasierung der axillären Lymphknoten dar. Je mehr Lymphknotenmetastasen vorliegen, desto schlechter ist die Prognose. Der positive oder negative Lymphknotenbefall der Axilla durch Tumorzellen eines Mammakarzinoms ist der stärkste Prädiktor für das krankheitsfreie- und Gesamtüberleben (Fitzgibbons *et al.*, 2000; Rajesh, Ellenbogen und Banerjee, 2002). Bei der Erstdiagnose des Brustkrebses sind bei etwa 30% aller Patientinnen die regionären Lymphknoten bereits befallen (US National Cancer Institute, 2019).

Der axilläre Ultraschall ist eine nicht invasive, kostengünstige und weit verbreitete Methode zur Einschätzung des Lymphknotenstatus. Der Lymphknotenstatus wird präoperativ erhoben, wobei die Lymphknoten anhand ihres Erscheinungsbildes in benigne oder maligne eingeteilt werden. Die Bewertung, als klinisch unauffällige Lymphknoten (TNM-Klassifikation: cN0) oder als mit Krebszellen befallene Lymphknoten, ist für das weitere Vorgehen entscheidend. Es ist wichtig, den Lymphknotenstatus bei gesichertem Brustkrebs schon vor einer Operation möglichst genau einzuschätzen. Die Beurteilung über das Vorliegen von axillären Lymphknotenmetastasen beeinflusst sowohl das operative Konzept als auch das Ausmaß der systemischen Therapie, sowohl hinsichtlich der Dosierung und der Zyklusabstände der Chemotherapie wie auch der Dauer der anschließenden endokrinen Therapie.

Aufgrund von Forschungsergebnissen von Perou *et al.* hat sich eine Einteilung des Brustkrebses in sogenannte intrinsische Subtypen etabliert (Perou *et al.*, 2000; Sorlie *et al.*, 2001). Diese Subtypen unterscheiden sich maßgeblich im Grad der Malignität und

Aggressivität ihres Wachstums, sowie im klinischen Verlauf und im Therapieansprechen (Goldhirsch *et al.*, 2011). Es werden fünf Subtypen unterschieden: Luminal A, Luminal B/HER2-negativ, Luminal B/HER2-positiv, HER2 und Basal-like. Die Tumoren der Subtypen Luminal A und Luminal B treten am häufigsten auf, gefolgt von den Subtypen Basal-like und HER2.

Die intrinsischen Subtypen weisen unterschiedliche Biomarker- und Genexpressionsprofile auf, welche heutzutage zur Vorhersage der Prognose und des Therapieansprechens bei Brustkrebs angewendet werden. Luminal A Tumoren gehen mit der besten Prognose einher (Hennigs *et al.*, 2016). Generell ist die Prognose der intrinsischen Subtypen abhängig vom Erhalt und der Art einer Therapie.

In der klinischen Praxis erfolgt die Einteilung der intrinsischen Subtypen anhand des Hormonrezeptorstatus, welcher sich auf den Östrogenrezeptor (ER) und den Progesteronrezeptor (PR) bezieht sowie durch den Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) und den Proliferationsfaktor Ki-67. Die Daten dieser Definitionskriterien werden in immunhistochemischen Untersuchungen erhoben und bilden den heutigen Standard bei der Diagnose und Therapie von Brustkrebs. Bei $\geq 1\%$ ER- oder PR-positiver Tumorzellen wird der Tumor als ER/PR-positiv definiert. Liegt eine hohe Dichte an ER und PR vor, kann von einem guten Ansprechen auf eine endokrine Therapie ausgegangen werden (Hennigs *et al.*, 2016). Ein Tumor wird bei nachgewiesener HER2-Überexpression als HER2-positiv bezeichnet. Dies trifft auf etwa 15% aller invasiven Mammakarzinome zu (Rüschoff *et al.*, 2017). Tumorzellen können positiv auf Ki-67 getestet werden. Eine hohe Ki-67-Positivität ($\geq 25\%$) weist auf ein schnelleres Tumorstadium hin und ist deshalb mit einer signifikant schlechteren Prognose assoziiert (Petrelli *et al.*, 2015).

Die Luminalen Subtypen sind hormonrezeptor-positiv, die Subtypen HER2 und Basal-like hormonrezeptor-negativ (Hennigs *et al.*, 2016).

Nach Definition der St. Gallen Konferenz 2013 werden die Tumoren in die folgenden fünf Subtypen unterteilt (Goldhirsch *et al.*, 2013):

- **Luminal A** ER- und PR-positiv, HER2-negativ, Ki-67 niedrig ($<14\%$)
- **Luminal B** ER-positiv, HER2-negativ und: PR-negativ oder Ki-67 hoch ($>20\%$)
- **Luminal B** ER-positiv, HER2-positiv
- **HER2** ER- und PR-negativ, HER2-positiv
- **Basal-like** ER-, PR- und HER2-negativ

Die axilläre Ultraschalluntersuchung ist ein wichtiger Bestandteil der präoperativen Einschätzung der Lymphknoten der Achselhöhle (Axilla), in welcher das Ausmaß der Brustkrebserkrankung eingeschätzt wird. Diese nicht invasive Methode kann Patientinnen im Frühstadium der Brustkrebserkrankung einen radikalen chirurgischen Eingriff ersparen. Mit dem besseren Verständnis der Tumorbiologie werden Entscheidungen über neoadjuvante und adjuvante systemische Therapien zunehmend aufgrund des molekularen Profils des Mammakarzinoms getroffen. Zielgerichtete individuelle Behandlungen, wie endokrine Therapien oder Therapien mit HER2-Wirkstoffen, sind durch das Wissen der Biomarker-Profile möglich.

Die chirurgische Behandlung bei Brustkrebs nimmt stetig an Radikalität ab. Immer häufiger ist ein brusterhaltender Eingriff möglich und bei klinisch unauffälligen Lymphknoten kann auf die

Entfernung aller axillärer Lymphknoten verzichtet werden. Der axilläre Ultraschall gewinnt zunehmend an Bedeutung für das axilläre Staging.

Das Ziel der Arbeit war es herauszufinden, wie genau der Lymphknotenstatus, bei Patientinnen und Patienten mit gesichertem Brustkrebs, in der präoperativen sonographischen Untersuchung der Axilla eingeschätzt wurde und welche Einflussfaktoren existierten.

Die Arbeit sollte klären, ob die Sensitivität (richtig positiv Rate) und Spezifität (richtig negativ Rate) der Ultraschalluntersuchung durch den intrinsischen Subtyp des Brustkrebses beeinflusst werden. Außerdem wurde der Einfluss der Tumorgröße untersucht. Zusätzlich wurde analysiert, ob eine Doppelbefundung durch zwei verschiedene Fachdisziplinen die Sensitivität und Spezifität der Ultraschalluntersuchung erhöht.

Die Prognose der Brustkrebserkrankung wird wesentlich von einer frühzeitigen gezielten Diagnostik, dem intrinsischen Subtyp und einer individuellen Therapie bestimmt. Nicht invasive Verfahren und schonende chirurgische Eingriffe erhöhen die Lebensqualität der Betroffenen erheblich.

2 Literaturdiskussion

2.1 Das Mammakarzinom

2.1.1 Risikofaktoren des Mammakarzinoms

Die Risikofaktoren und Ursachen für die Entstehung von Brustkrebs sind vielseitig und nicht endgültig belegt. Im Folgenden werden die wichtigsten bekannten Faktoren genannt.

Alter und Geschlecht

Das Risiko an Brustkrebs zu erkranken, steigt mit dem Alter. Während die Brustkrebserkrankung bei beiden Geschlechtern auftritt, unterscheidet sich das Erkrankungs- und Sterberisiko deutlich. Frauen im Alter von 35 Jahren haben in Deutschland ein Risiko in den nächsten 10 Jahren an Brustkrebs zu erkranken von 1/99. Mit 45 Jahren erkrankt 1/45, mit 55 Jahren 1/35 Frauen und mit 65 Jahren 1/29. Das höchste Risiko in den nächsten 10 Jahren an Brustkrebs zu erkranken haben Frauen ab einem Alter von 75 Jahren, 1/28 erkrankt. Das Lebenszeitrisko für Frauen an Brustkrebs zu erkranken, liegt bei 13,2%, absolut 1 von 8. Männer erkranken später und seltener als Frauen an Brustkrebs. Das Lebenszeitrisko liegt bei 0,1%, absolut erkrankt 1 von 740 (Robert Koch-Institut, 2020). Im Gegensatz zu Frauen, existiert für Männer kein Screening-Programm, sodass der Brustkrebs oft erst spät diagnostiziert und therapiert wird (Deutsche Krebsgesellschaft, 2018).

Hormonelle Risikofaktoren

Die Körperzellen des Menschen sind Träger von Rezeptoren. Die Zellen der Brust, sowie einige Tumorzellen, tragen Rezeptoren für die Sexualhormone Östrogen und Gestagen. Die Hormone sind verantwortlich für das Wachstum der Drüsenzellen, sie können aber auch Tumorwachstum beeinflussen ('S3-Leitlinie Mammakarzinom', 2021).

Die Dauer des Östrogenspiegels korreliert proportional mit dem Brustkrebsrisiko. Endogene Faktoren, die den Hormonhaushalt beeinflussen, können für die Entstehung von Brustkrebs verantwortlich sein: Ein langer hormonell aktiver Zeitraum (frühe Menarche, späte Menopause), sowie eine Nulliparität im Vergleich zu einer Multiparität, stellen Risikofaktoren dar. Eine exogene Zufuhr von Östrogen ist mitverantwortlich für ein erhöhtes Erkrankungsrisiko: Eine Hormonersatztherapie in der Postmenopause ist mit einem gesteigerten Erkrankungsrisiko assoziiert. Eine Metaanalyse aus dem Jahr 2019 bestätigte ein erhöhtes Risiko für ein (Östrogenrezeptor-positives) Mammakarzinom aufgrund einer systemischen Behandlung mit Östrogenen in der Kombination mit Gestagen. Für Frauen aus Industrienationen mit durchschnittlichem Gewicht, die ab dem 50. Lebensjahr für 5 Jahre ein menopausales kombiniertes Hormonpräparat (Östrogen plus Gestagen) einnahmen, stieg das Risiko in den nächsten 20 Jahren an Brustkrebs zu erkranken um 2%. Das Risiko stieg zusätzlich mit der Dauer der Einnahme und einem erhöhten BMI der Frauen. Aufgrund der Ergebnisse der Studie, wird angenommen, dass etwa 1 Million von 20 Millionen Brustkrebserkrankungen, die seit 1990 in westlichen Ländern aufgetreten sind, durch Hormontherapie verursacht wurde (Beral *et al.*, 2019). Die alleinige Anwendung von Östrogen, im Vergleich zur Östrogen-Gestagen-Kombination, ist mit keinem oder sogar einem geringeren Risiko an Brustkrebsdiagnosen verbunden (Yang *et al.*, 2017).

Hormonelle Kontrazeptiva können in Abhängigkeit von Dosis und Dauer der Einnahme ein begünstigender Faktor für eine Brustkrebserkrankung sein. Eine bevölkerungsbasierte dänische Studie ermittelte ein um 20% erhöhtes Risiko für Frauen die aktuell oder in jüngerer

Vergangenheit hormonelle Kontrazeptiva einnahmen. 5 Jahre nach Absetzen der hormonellen Kontrazeption hatten Anwenderinnen wieder das gleiche Risiko wie Frauen, die nie hormonelle Kontrazeptiva eingenommen haben (Mørch *et al.*, 2017).

Hereditäre Risikofaktoren

Die Wahrscheinlichkeit an Brustkrebs zu erkranken kann genetisch veranlagt sein. In Deutschland weisen etwa 30% aller Frauen mit Brustkrebs eine familiäre Belastung oder ein junges Erkrankungsalter auf. Eine erblich-genetische Ursache liegt schätzungsweise bei 5-10% aller Mammakarzinome vor. Mutationen in den Breast Cancer Genen 1 und 2 (BRCA1, BRCA2) werden autosomal-dominant vererbt und sind bei etwa 25% dieser Frauen nachweisbar (Kast *et al.*, 2016). Das Risiko an Brustkrebs zu erkranken ist bei Mutationsträgerinnen deutlich erhöht (Mavaddat *et al.*, 2010). Das Lebenszeitrisko an Brustkrebs zu erkranken, liegt für Trägerinnen von Mutationen im BRCA1-Gen bei 72% und im BRCA2-Gen bei 69%. Betroffene haben außerdem ein erhöhtes Risiko an einem Ovarialkarzinom (44% für BRCA1 und 17% für BRCA2) zu erkranken. Bei Frauen, die bereits an Brustkrebs erkrankt und Trägerin der BRCA1-Mutation sind, besteht ein Risiko von 40% in den nächsten zwanzig Jahren für ein kontralaterales Mammakarzinom. Bei der BRCA2-Mutation liegt das Risiko bei 26% (Kuchenbaecker *et al.*, 2017).

Das Erkrankungsalter für Brustkrebs ist im Schnitt 20 Jahre früher als bei Frauen ohne Mutationen im BRCA1/2-Gen (Mavaddat *et al.*, 2010).

Es wurden weitere Risikogene identifiziert werden. Das Gen PALB2 wird als 3. Hochrisikogen (1. BRCA1, 2. BRCA2) angesehen, das Lebenszeitrisko beträgt 53% (Yang *et al.*, 2020). Ein Beispiel für ein moderates Risikogen ist CHEK2, welches mit einem zwei- bis dreifachen Risiko für die Entstehung von Brustkrebs bei Frauen einhergeht (Cybulski *et al.*, 2011).

Dichte der Brustdrüse

Eine erhöhte mammographische Dichte des Brustgewebes ist ein unabhängiger begünstigender Faktor für die Ausbildung von Brustkrebs. Eine erhöhte Dichte liegt bei weniger Fettgewebe und mehr Drüsen- und Bindegewebe vor. Das Risiko an einem Mammakarzinom zu erkranken ist für Frauen mit erhöhter Dichte des Brustgewebes im Vergleich zur Normalbevölkerung um den Faktor 1,3 gering erhöht (Brentnall *et al.*, 2015).

Lebensstil

Ein hoher Anteil der postmenopausalen Mammakarzinome ist auf Lebensstilfaktoren zurückzuführen: Laut einer retrospektiven Kohortenstudie aus den Niederlanden aus dem Jahr 2010 sind 25,7% der postmenopausalen Brustkrebserkrankungen Lebensstilfaktoren zuzuschreiben. Mit 8,8% machte Fettleibigkeit den größten Anteil aus, gefolgt von Alkoholkonsum (6,6%), körperlicher Inaktivität (5,5%), Rauchen (4,6%) und geringer Ballaststoffzufuhr (3,2%) (van Gemert *et al.*, 2015).

2.2 Klinische Stadieneinteilung des Brustkrebses

Das Staging (engl. Stadieneinteilung) beschreibt die Einschätzung des Ausmaßes einer Tumorerkrankung. Beim Mammakarzinom ist der axilläre Lymphknotenbefall durch Tumorzellen seit langem als der wichtigste einzelne Prädiktor für das krankheitsfreie und

Gesamtüberleben etabliert. Zur Bestimmung werden vor allem bildgebende Verfahren genutzt (Fitzgibbons *et al.*, 2000; Rajesh, Ellenbogen and Banerjee, 2002).

2.2.1 Die Brustdrüse und ihr Lymphgefäßsystem

Die weibliche Brust besteht aus der in 10-20 Drüsenlappen untergliederten Brustdrüse und ist von Binde- und Fettgewebe umgeben. Aus den Drüsenlappen gehen die Milchgänge hervor, welche radiär in die Mamille münden. Die Brust liegt paarig angeordnet an der ventralen Rumpfwand auf der Höhe der zweiten bis sechsten Rippe, unterhalb der Subcutis und oberhalb der ventralen Thoraxmuskeln. Oberflächlich wird die Brust in 4 Quadranten eingeteilt. Ein zusätzliches Areal bildet der Mamillenkomplex mit Brustwarze und Warzenhof. Brustkrebs tritt in diesen insgesamt fünf Arealen unterschiedlich häufig auf: mehr als die Hälfte aller Mammakarzinome sind im oberen äußeren Quadranten lokalisiert. In den verbleibenden Arealen liegt die Wahrscheinlichkeit zwischen fünf und fünfzehn Prozent.

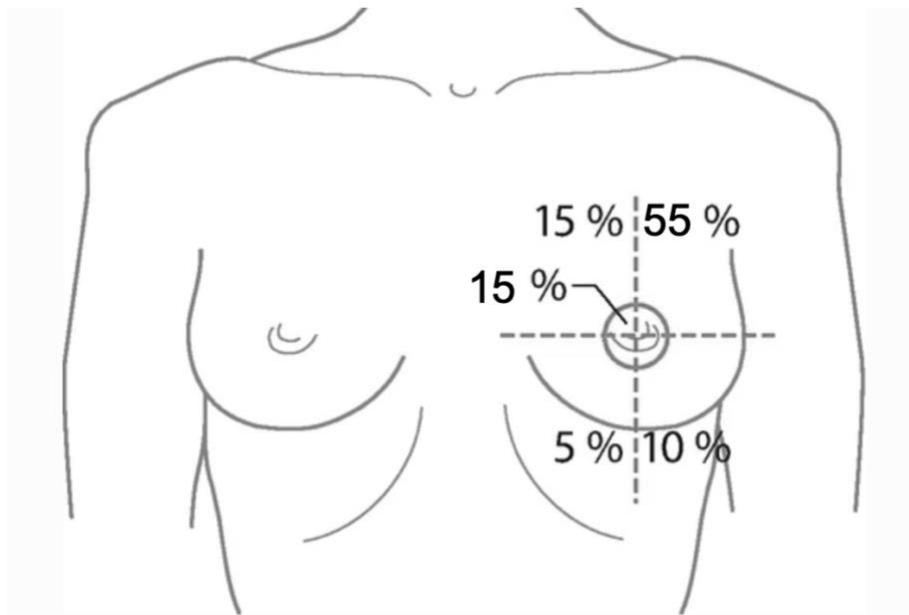


Abbildung 1: Statistische Häufigkeit des Tumorkommens in der Brustdrüse (In Anlehnung an: Baumann *et al.*, 2020)

Die Lymphe der Brust fließt über drei Wege ab. Es werden der axilläre, der interpektorale und der parasternale Abflussweg unterschieden. Axilläre Lymphgefäße drainieren den lateralen Teil der Brust, der interpektorale Abflussweg verläuft zwischen dem M. pectoralis major und minor zur Axilla und der mediale Teil der Brust wird durch die parasternalen Lymphgefäße drainiert.

Mit 30-60 Lymphknoten nehmen die axillären Lymphknoten 75 % des Abflusses auf. Auf Grund dessen werden diese zuerst von Metastasen befallen und stellen den wichtigsten prognostischen Faktor für das Gesamtüberleben bei Brustkrebsdiagnose dar.

Eingeteilt werden die axillären Lymphknoten anhand des Musculus pectoralis in drei Level, wobei Level I die untere, Level II die mittlere und Level III die obere axillare Gruppe beschreibt. Die Anzahl von metastasierten Lymphknoten in den einzelnen Levels korreliert mit der Überlebensrate bei Brustkrebs (Henne-Bruns, Dürig and Kremer, 2003).

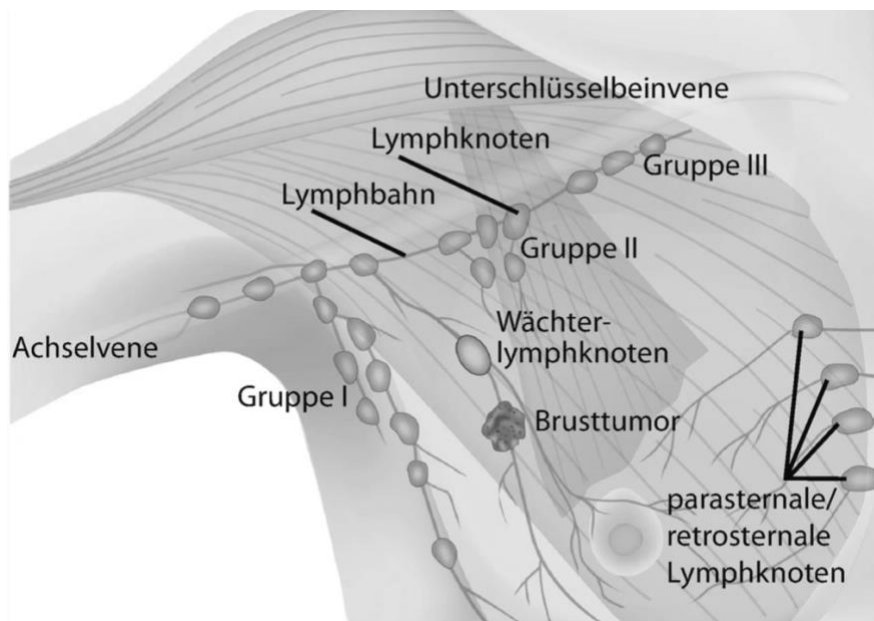


Abbildung 2: Lymphknoten der Achsel eingeteilt in die diagnostischen 3 Gruppen (Level) in Bezug auf die Lage eines möglichen Wächterlymphknotens (Baumann et al., 2020)

Das Wissen über den Lymphabfluss der Brust ist aufgrund der Häufigkeit von Tumorerkrankungen und einer Metastasierung in die anliegenden Lymphknoten von großer diagnostischer und therapeutischer Bedeutung.

2.2.2 Historische Entwicklung des axillären Stagings bei Brustkrebs

Bei der Diagnostik und Behandlung von Brustkrebs ist die genaue Einschätzung des axillären Lymphknotenstatus von zentraler Bedeutung. Rudolph Virchow postuliert im 19. Jahrhundert, dass axilläre Lymphknotenmetastasen des Mammakarzinoms eine Fernmetastasierung begünstigen (Magnoni et al., 2020). William Halsted etablierte daraufhin als Therapie die radikale Mastektomie, welche die Entfernung des Brustgewebes, des Musculus pectoralis und der ipsilateralen axillären Lymphknoten beinhaltet (Halsted, 1907). Seitdem haben erhebliche Fortschritte in der diagnostischen Bildgebung, der systemischen Therapie, der Strahlentherapie und ein besseres Verständnis der Tumorbilogie zu einer wesentlichen Reduktion des Umfangs und der Intensität bei Brustkrebsoperationen geführt (Freeman, Gopman and Salzberg, 2018).

Die radikale Mastektomie wurde modifiziert, indem das Brustdrüsengewebe, die Haut mit Nippel-Areola-Komplex, die Pectoralisfaszie, sowie die axillären Lymphknoten der Level I und II entfernt wurden.

Brusterhaltende Operationen, durch eine komplette lokale Tumorentfernung im Gesunden, verringerten die Morbidität nach der Operation (Veronesi et al., 1997). Die radikale axilläre Lymphknotenenddissektion (ALND) wurde von der Sentinel-Lymphknotenbiopsie (SLNB) bei Brustkrebs im Frühstadium abgelöst (Veronesi et al., 1997). Neue Fortschritte in der axillären Bildgebung und die Kenntnisse über molekulare Tumorprofile des Mammakarzinoms führten zu einem Umdenken und stellen die Notwendigkeit der radikalen Axillarchirurgie und der SLNB in Frage.

Der axilläre Ultraschall wurde als nicht invasive, kostengünstige und weit verbreitete Alternative zur Einschätzung des axillären Lymphknotenstatus bei Brustkrebs vorgeschlagen (Chen and Gillanders, 2021).

Heutzutage werden Biomarker- und Genexpressionsprofile des Mammakarzinoms zur Vorhersage der Prognose und des Therapieansprechens bei Brustkrebs angewendet. Durch Analysen der Tumorbiologie konnten Tumorprofile erstellt werden und es etablierte sich die Einteilung des Brustkrebses in sogenannte intrinsische Subtypen (Perou *et al.*, 2000; Sorlie *et al.*, 2001).

Die Metastasierung bei Brustkrebs geht meistens aus dem Primärtumor und nicht aus Lymphknotenmetastasen hervor (Hölzel *et al.*, 2010; Engel, Emeny and Hölzel, 2012). Die intrinsischen Subtypen unterscheiden sich maßgeblich im Grad der Malignität und Aggressivität ihres Wachstums, sowie im Metastasierungsverhalten (Lambert, Pattabiraman and Weinberg, 2017; Ullah *et al.*, 2018).

Der unterschiedliche klinische Verlauf und Ansprechen auf Therapieansätze (Goldhirsch *et al.*, 2011) beeinflussen zunehmend die Entscheidungen über neoadjuvante und adjuvante systemische Therapien, sowie über den Einsatz von zielgerichteten Therapien, wie endokrine Therapien oder die Behandlung mit HER2-Wirkstoffen.

2.2.3 Aktuelle Grundlagen des axillären Stagings

Das Staging des Mammakarzinoms umfasst eine klinische und pathologische Einschätzung des Ausmaßes der Tumorerkrankung (Giuliano, Edge and Hortobagyi, 2018). Die körperliche Untersuchung und die bildgebende Diagnostik bilden das klinische Staging. Das pathologische Staging berücksichtigt histopathologische Ergebnisse der axillären Lymphknoten. Je mehr Lymphknoten von Tumorzellen befallen sind, desto schlechter ist die Prognose und invasiver die Therapie.

Die körperliche Untersuchung im Rahmen des Brustkrebsstagings beinhaltet die Inspektion und Palpation der Brust und ihrer Lymphabflusswege. Im besonderen Fokus steht die axilläre Untersuchung, da der Großteil des Lymphabflusses der Brust axillär erfolgt. Wird ein auffälliger Befund, wie z.B. eine Rötung, Verhärtung oder Einziehung erhoben, folgt eine weitere Diagnostik durch bildgebende Verfahren, wie die Mammographie und Sonographie. Die Untersuchungen erfolgen im Seitenvergleich. ('S3-Leitlinie Mammakarzinom', 2021).

Es konnte gezeigt werden, dass die körperliche Untersuchung für das axilläre Staging eine schlechte Sensitivität und Spezifität aufweist. Die körperliche Untersuchung ist nicht ausreichend sensitiv, um Lymphknotenmetastasen mit Millimetergröße zu erkennen. Die Spezifität leidet unter der Unfähigkeit Lymphknotenmetastasen von reaktiven Lymphknoten unterscheiden zu können (Chen and Gillanders, 2021). Vaidya *et al.* untersuchten die Genauigkeit der körperlichen Untersuchung und des axillären Ultraschalls: Die Ultraschalluntersuchung wies eine höhere Spezifität (90% vs. 77%, $p=0,025$) und einen höheren positiven prädiktiven Wert (90% vs. 76%, $p=0,02$) auf. Die körperliche Untersuchung + axillärer Ultraschall ging mit erhöhter Sensitivität (82% vs. 58%, $p=0,00005$) und höherem negativem prädiktiven Wert (76% vs. 58%, $p=0,008$) einher im Vergleich zur alleinigen körperlichen Untersuchung (Vaidya *et al.*, 1996).

2.2.4 Der axilläre Ultraschall

Der Hochfrequenz-Ultraschall ist zur Einschätzung des axillären Lymphknotenstatus allseits verfügbar, kostengünstig und geht ohne Strahlenexposition einher. Der Ultraschall verfügt über eine hohe Ortsauflösung und eine kombinierte Beurteilbarkeit von Morphologie (B-Bild) und Vaskularisierung (Farbdoppler).

Beim Mammakarzinom ist die Lymphknotenultraschallsonographie eine essenzielle Komponente der Diagnostik und Behandlung. Zur Beurteilung der Lymphknoten der Achsel bei Brustkrebs, ist der axilläre Ultraschall das am häufigsten verwendete bildgebende Verfahren. Durchgeführt wird die Untersuchung mit einem Hochfrequenz-Schallkopf (7,5-17 MHz), wodurch detaillierte Veränderungen der Lymphknotenmorphologie dargestellt werden können. Die Patientin liegt in Rückenlage mit abduziertem Arm und der Hand über dem Kopf (Dialani, James and Slanetz, 2015).

Die Visualisierung von Veränderungen der Lymphknotenmorphologie durch Metastasen kann subtil und untersucherabhängig sein. Eine Kortexhypertrophie >3mm, ein exzentrischer Kortex, eine Verkleinerung oder ein Verlust des zentralen Hilus und eine runde anstatt längliche Form, sind Merkmale, die mit einer Metastasierung einhergehen (Black, 2017).

In einer Metaanalyse von 2021 verglichen Le Boulc'h et al. 30 Studien zur prätherapeutischen Diagnostik des axillären Ultraschalls bei Patientinnen mit Brustkrebs und nicht palpierbaren axillären Lymphknoten. Die Sensitivität zum Nachweis metastasierter axillärer Lymphknoten betrug 55% (95% CI: 49–62%) und die Spezifität 99% (95% CI: 97–100%). Bei der Ultraschalluntersuchung wurde ein signifikanter Anteil an Makrometastasen entdeckt. Bei Patientinnen mit mehr als zwei metastasierten axillären Lymphknoten lag die falsch-negative Rate für Makrometastasen bei 0,28 und bei Mikrometastasen bei 0,96 (Le Boulc'h et al., 2021).

Die Variabilität der Sensitivität und Spezifität ergeben sich aufgrund von uneinheitlich gewählten morphologischen Kriterien zur Einschätzung der Lymphknoten, der Größe des Primärtumors, des N-Stadiums und durch die unterschiedliche Erfahrung der Untersuchenden. In den Studien von Sapino et al. und Jain et al. korrelierte die Sensitivität der Ultraschalldiagnostik positiv mit der Größe des Primärtumors und der Anzahl der befallenden axillären Lymphknoten (Sapino et al., 2003; Jain et al., 2008). Bei 95 Patientinnen mit auffälligen Lymphknoten im axillären Ultraschall, führten Sapino et al. eine FNAC durch. Bei einer Brusttumorgöße von 0,5 cm - 1 cm wurde bei 2 Patientinnen ein positiver Lymphknotenstatus detektiert und pathohistologisch bestätigt. Bei einer Tumorgöße von 1 cm - 2 cm waren es 18 Patientinnen und bei einem Tumor >2 cm, wurden bei 29 Patientinnen positive axilläre Lymphknoten diagnostiziert (Sapino et al., 2003).

Ngai et al. ermittelten 2022 in einer retrospektiven Studie, den prädiktiven Wert von nicht-invasiven Variablen, die bei der Quantifizierung axillärer Lymphknotenmetastasen, einschließlich der Genauigkeit der Quantifizierung, eine Rolle spielen könnten. Zu den Vorhersagevariablen zählten das Alter der Patientinnen bei Brustkrebsdiagnose, die Tumorfokalität, die Tumorgöße im Ultraschall und die Anzahl der auffälligen Lymphknoten im axillären Ultraschall. Als Referenzstandard galten in dieser Untersuchung, die durch die Operation (Axilläre Lymphknotendisektion oder Sentinel Lymphknotendisektion) entfernten und pathologisch untersuchten Lymphknoten. Patientinnen mit zwei oder weniger pathologischen Makrometastasen wurden zur Kategorie „geringe axilläre Belastung“,

Patientinnen mit mehr als zwei pathologischen Makrometastasen in die Kategorie „hohe axilläre Belastung“ eingeteilt. Die Auswertung der logistischen Regression ergab einen statistisch signifikanten Wert für die Anzahl auffälliger Lymphknoten im axillären Ultraschall als stärksten Prädiktor für die axilläre Belastung. Im Ultraschall wies die axilläre Belastung (2 oder weniger abnorme Lymphknoten gegenüber >2 abnorme Lymphknoten) eine Sensitivität von 33% und eine Spezifität von 87% auf. Die Genauigkeit dieser Variable als Prädiktor der axillären Belastung lag bei insgesamt 65%.

Eine neuere Studie untersuchte den histologischen Tumortyp, den intrinsischen Subtyp und das Grading als Prädiktor für eine „hohe axilläre Belastung“ (>2 pathologische Makrometastasen). Die Genauigkeit variierte bei verschiedenen Tumorarten (Ngai *et al.*, 2022).

Bei dem Subtyp Luminal B Subtyp (n=19) wurde eine „hohe axilläre Belastung“ im axillären Ultraschall zu 95% richtig erkannt. Beim Triple negativen Subtyp (n=19) lag der Wert bei 79%. HER2-positive Tumortypen (luminal und nicht luminal; n=43) wurden zu 72% als mit >2 zwei pathologische Makrometastasen erkannt. Bei Luminal A Tumoren (n=84) ergab sich ein Wert von 70% (Ngai *et al.*, 2022).

Bereits mehrere Studien stellten fest, dass die Größe des Mammakarzinoms positiv mit dem Vorhandensein oder der Anzahl von Lymphknotenmetastasen korreliert. Ob ein Zusammenhang auch für die Unterscheidung zwischen niedriger oder hoher Lymphknotenbelastung gilt, konnte nicht bestätigt werden.

2.2.5 Die axilläre Lymphknotendisektion (ALND)

Bei der axillären Lymphknotendisektion werden standardmäßig alle tastbaren Lymphknoten im Level I und II und gelegentlich im Level III chirurgisch entfernt und anschließend durch die Pathologie untersucht. Ziel ist ein weitgehend sicheres onkologisches Resultat. Die ALND galt lange als Goldstandard in der Axillarchirurgie bei der Therapie des Mammakarzinoms.

Die axilläre Lymphknotendisektion geht mit einer hohen Morbidität einher. Langzeitkomplikationen stellen Bewegungseinschränkung der betroffenen Extremität, Lymphödeme, chronische Schmerzen und sensorische Defizite dar (‘S3-Leitlinie Mammakarzinom’, 2021).

Die ALND wird heutzutage bei Patientinnen mit drei oder mehr positiven Sentinel-Lymphknoten bei Brusterhaltender Therapie empfohlen. Weitere Indikationen stellen eine inkomplette axilläre Remission nach neoadjuvanter Therapie dar, sowie ein fortgeschrittenes Tumorstadium, welches mit Fernmetastasierung oder einem Rezidiv einhergeht (Chen and Gillanders, 2021).

2.2.6 Die Sentinel-Lymphknoten-Biopsie (SLNB)

Lange Zeit wurde bei jeder Patientin mit gesichertem Mammakarzinom eine routinemäßige prophylaktische Lymphknotendisektion der Axilla (ALND) vorgenommen, auch wenn kein klinischer Verdacht auf Tumorzellen vorlag. 1997 gingen Veronesi *et al.* den Fragen nach, ob der erste abführenden Lymphknoten des primären Abflussgebietes eines malignen Tumors, der sogenannte Sentinel-Lymphknoten (aus dem engl. Wächterlymphknoten), als erster mit Tumorzellen befallen wird und ob bei tumorfreiem Sentinel-Lymphknoten von einer Tumorfreiheit der gesamten Axillalymphknoten ausgegangen werden kann.

Veronesi ließ bei allen Patientinnen ohne klinischen Befall der axillären Lymphknoten eine SLNB durchführen. Bei 97,5% der Fälle konnte der Lymphknotenstatus sicher bestimmt werden, bei Brusttumoren unter 1,5cm in allen Fällen. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass Patientinnen mit einem negativen Sentinel-Lymphknoten, eine ALND mit ihren weitgreifenden Risiken und Nebenwirkungen erspart bleiben kann. (Veronesi *et al.*, 1997).

In einer Metaanalyse mit 69 Studien zur SLNB, konnte gezeigt werden, dass der Sentinel-Lymphknoten mittels lymphatischem mapping und SLNB bei 41-100% aller Patientinnen sicher bestimmt werden konnte, wobei 50% der Studien eine Rate von 90% angaben. Die falsch negative Rate lag zwischen 0% und 29% und lag im Durchschnitt bei 7,3% (Kim, Giuliano and Lyman, 2006).

Da die Studien zeigten, dass eine systematische ALND keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben der Patientinnen hat, sowie die Lebensqualität stark beeinträchtigt, kam es zu einem Umdenken (J Clin Oncol, 2006). Bei der 2003 stattgefundenen 18. St. Gallen Konferenz wurde entschieden, dass bei negativem Lymphknotenbefall auf eine Axilladisektion verzichtet werden kann (Goldhirsch *et al.*, 2003).

Heute wird bei klinisch und sonographisch unauffälligen Lymphknoten eine sogenannte Sentinel-Lymph-Node-Biopsie (SLNB) durchgeführt (Kuehn *et al.*, 2005). Ist der Sentinel-Lymphknoten frei von Tumorzellen, wird außer in den oben aufgeführten Situationen auf eine ALND verzichtet, da davon auszugehen ist, dass auch keine weiteren Lymphknoten befallen sind.

2.2.7 Das aktuelle Vorgehen zum axillären Staging

Bei neu diagnostiziertem Brustkrebs beginnt das axilläre Staging mit einer körperlichen Untersuchung und anschließender Bildgebung. Wird ein klinisch negativer axillärer Lymphknotenstatus erhoben, folgt in der Regel eine SLNB. Sind keine oder in der pathologischen Untersuchung nur ein bis zwei Sentinel-Lymphknoten von Tumorzellen befallen und wird brusterhaltend operiert ist keine weitere Entfernung von Lymphknoten notwendig. Ab drei positiven Sentinel-Lymphknoten wird eine vollständige ALND empfohlen. Bei klinisch positiver Axilla wird eine Stanzbiopsie (CNB) angeraten. Fällt diese negativ aus, folgt eine SLNB. Bei positiver CNB sollte außerhalb eines neoadjuvanten Therapiekonzeptes eine ALND durchgeführt werden. Erhalten Patientinnen mit positiver CNB eine neoadjuvante Therapie kann je nach Ansprechen eine Targeted axillary dissection (Entfernung eines primär befallenen und Clip markierten Lymphknotens sowie des Sentinellymphknotens) erwogen werden (Chen and Gillanders, 2021).

2.3 Diagnostik der axillären Lymphknoten beim Mammakarzinom

Die Brustkrebsdiagnostik setzt sich aus körperlichen, apparativen und laborchemischen Untersuchungen zusammen. Im Folgenden wird auf die Diagnostik der axillären Lymphknoten eingegangen.

2.3.1 Kriterien benigner und maligner Lymphknoten beim axillären Ultraschall

Das Mammakarzinom metastasiert am häufigsten in die Lymphknoten der Achsel (Veronesi *et al.*, 1997). Der axilläre Lymphknotenbefall durch Tumorzellen stellt den wichtigsten Prognosefaktor für das krankheitsfreie- und Gesamtüberleben der Brustkrebserkrankung dar (Fitzgibbons *et al.*, 2000; Rajesh, Ellenbogen and Banerjee, 2002).

Bei der lymphogenen Metastasierung wird meist zuerst der sogenannte Sentinel-Lymphknoten (engl. Wächterlymphknoten) befallen. Der Sentinel-Lymphknoten ist definiert, als der erste im Lymphabflussgebiet eines Primärtumors liegende Lymphknoten. Ist dieser Sentinel-Lymphknoten von Tumorzellen befallen (positiver Lymphknotenstatus), ist es bereits zu einer lymphogenen Metastasierung des Primärtumors gekommen. Bei Tumorfreiheit des Sentinel-Lymphknotens (negativer Lymphknotenstatus), ist davon auszugehen, dass auch folgende Lymphknotenstationen nicht befallen sind. Der Status des Sentinel-Lymphknotens ist von entscheidender Bedeutung für die weitere Diagnostik und Therapieplanung der Brustkrebserkrankung.

Es existieren eine Vielzahl von Kriterien, um benigne und maligne Lymphknoten zu unterscheiden. Studien, welche die Sensitivität und Spezifität der sonographischen Diagnostik axillärer Lymphknoten untersuchten, legten unterschiedliche Kriterien zu Grunde (Bruneton *et al.*, 1986; Tate *et al.*, 1989; Alvarez *et al.*, 2006; Mathijssen *et al.*, 2006).

Tabelle 1: klinische und sonographische Kriterien zur Unterscheidung benigner und maligner Lymphknoten

Lymphknoten	benigne	maligne
Größe	<1 cm	>2 cm
Konsistenz	Eher weich	Oft derb
Schmerz	Eher ja	Eher nein
Verschiebbarkeit	Ja	Meist schlecht
Form	Oval	rund
L/T-Quotient (Longitudinal/Transversal)	L/T-Quotient <0,5	L/T-Quotient >0,5
Aussehen	Homogen, glatt begrenzt	Inhomogen, unscharf begrenzt
Vaskularisierung	zentral	diffus
Hilus	Zentral echoreich	Nicht abgrenzbar, echoarm
Mark	Echoreich, erhaltene Mark-Kortex-Differenzierung	Echoarm, keine Mark-Kortex-Differenzierung
Kortex	Schmal, echoarm	>2 mm (diffus, fokal, asymmetrisch)

In dieser Arbeit wurden folgende sonographische Kriterien für maligne Lymphknoten zu Grunde gelegt:

- Kortexhypertrophie >3mm
- vollständiger Verlust der Rinden-Mark Differenzierung
- runde Form (L/T- Quotient > 0,5)
- inhomogenes, unscharf begrenztes Aussehen

In einer Metaanalyse von 2006 verglichen Alvarez et al. in 16 Studien den Stellenwert des Ultraschalls in der Diagnostik von axillären Lymphknotenmetastasen beim Mammakarzinom.

Als Kriterium für einen positiven Lymphknotenbefall wurden die morphologisch malignitätstypischen Kriterien (siehe Tabelle 1) als positiver Ultraschallbefund gewertet. Die Sensitivität lag zwischen 54,7% und 92,3% und die Spezifität zwischen 80,4% und 97,1%.

Alvarez et al. verglichen zusätzlich nur die Studien, in welchen keine axillären Lymphknoten palpierbar waren (klinisch unauffällige Axilla). Die Lymphknotenmorphologie als positives Kriterium ergab eine Sensitivität zwischen 26,4% und 75,9% und eine Spezifität zwischen 88,4% und 98,1% (Alvarez *et al.*, 2006).

Eine andere Studie mit 131 Brustkrebspatientinnen mit klinisch unauffälliger Axilla, beschreibt eine Sensitivität von 34,0% und eine sehr hohe Spezifität von 98,6%. Lymphknoten wurden als pathologisch eingestuft, wenn sie rund anstatt oval waren oder echoarm und inhomogen aussahen (Mathijssen *et al.*, 2006).

In frühen Studien zur Ultraschalldiagnostik der axillären Lymphknoten wurde allein die Größe oder Sichtbarkeit von Lymphknoten als positives Kriterium für einen Befall betrachtet (Bruneton *et al.*, 1986; Tate *et al.*, 1989). Die Größe allein ist aber kein ausreichender Diagnosefaktor. Lymphknoten können durch entzündliche Prozesse oder systemische Erkrankungen sowie durch Einlagerung von Fettgewebe vergrößert sein und auch können metastasierte Lymphknoten <1cm sein. Zahlreiche Studien zum axillären Ultraschall zeigen, dass die wichtigsten Kriterien für den Nachweis von Lymphknotenmetastasen die Veränderung des Verhältnisses zwischen Längs- und Querdurchmesser (L/T-Quotient), Kortexverdickung und schlechte Sichtbarkeit des Hilus sind (Luparia *et al.*, 2010; Mainiero, 2010).

Sakai et al. definierten den L/T-Quotient als „roundness index“ (Sakai *et al.*, 1988). Ein L/T-Quotient von ungefähr 1 erwies sich in zahlreichen Studien als zuverlässiger Index für metastasierte Lymphknoten. Anhand der genannten Kriterien, wurden in den meisten veröffentlichten Studien Lymphknoten in der sonographischen Befundung in die Kategorien „normal“ und „suspekt“ eingeteilt (Luparia *et al.*, 2010).

In dieser Arbeit erfolgte eine Einteilung in „unauffällig“, „nicht sicher suspekt“ und „suspekt“. Als „nicht sicher suspekt“ waren eine Kortexhypertrophie von 2 mm bis 3 mm definiert oder eine auffällige Form, aber mit erhaltener Rinden-Mark-Struktur.

Die Brustkrebsprognose hängt stark vom Vorliegen oder Fehlen von Lymphknotenmetastasen ab. Aus diesem Grund ist es wichtig, den Lymphknotenstatus bei gesichertem Brustkrebs frühzeitig möglichst genau einzuschätzen. Die Beurteilung über das Vorliegen von axillären Lymphknotenmetastasen beeinflusst das weitere Vorgehen, das operative Konzept, sowie die Festlegung der systemischen Therapie. Eine frühe genaue Einschätzung, verbessert die Prognose und Behandlungsplanung, wodurch eine bessere Patientinnen-Compliance

gewährleistet und Zeit und Kosten für einen Krankenhausaufenthalt reduziert werden können (Luparia *et al.*, 2010) .

Bei der Einschätzung des Lymphknotenstatus kann es zu falsch positiven und falsch negativen Ergebnissen kommen. Falsch positiv wäre die Einschätzung, wenn der Lymphknoten als metastasiert beurteilt wird, dieser aber in Wirklichkeit nicht befallen ist. Ein falsch negatives Ergebnis liegt vor, wenn der Lymphknoten als nicht befallen eingestuft wird, tatsächlich aber von Metastasen befallen ist. Die falsch negative Rate sollte kleinstmöglich ausfallen. Falsch positive Einschätzungen können zu Überdiagnosen, Übertherapien und Verunsicherung bei Patientinnen führen. Im Gegensatz dazu, können falsch negative Ergebnisse zur Verharmlosung der Diagnose führen und eine ungenügende Therapie zur Folge haben.

Mikrometastasen stellen Untersuchende vor eine große Herausforderung, da Lymphknoten bereits befallen sind, diese aber aufgrund der geringen Größe kaum darstellbar sind. Mikrometastasen sind definiert als kleinste Absiedlungen maligner Tumoren mit einer Größe zwischen 0,2 mm und 2 mm.

2.4 Prognostische und prädiktive Faktoren des Mammakarzinoms

Verschiede Faktoren beeinflussen den Verlauf der Brustkrebserkrankung. Im Folgenden werden die prognostischen und prädiktiven Faktoren laut aktueller „Interdisziplinärer S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms“, sowie die Klassifikation der intrinsischen Subtypen genauer beschrieben (‘S3-Leitlinie Mammakarzinom’, 2021).

Eine Prognose beschreibt die Vorhersage und Einschätzung eines wahrscheinlichen Krankheitsverlaufes. Diese kann sich im Verlauf der Erkrankung durch Behandlungsmaßnahmen ändern.

Prädiktion bezeichnet die Vorhersage eines Ansprechens durch eine Therapie (Hayes *et al.*, 1996) (McGuire and Clark, 1992).

Durch verschiedene Bildgebungsverfahren, Biopsien und deren pathomorphologischer Untersuchung können prognostische und prädiktive Faktoren bestimmt werden. Laut aktueller S3-Leitlinie von 2021 sollen folgende evidenzbasierte klassische Faktoren zur Einschätzung der Prognose erhoben werden:

- pTNM-Status (lokoregionäre Tumorausbreitung, lokoregionärer Lymphknotenbefall, Fernmetastasierung)
- Resektionsrandstatus (R-Klassifikation) und Sicherheitsabstände
- Histologischer Typ
- Histologisches Grading
- Peritumorale Lymphgefäßinvasion
- Alter

2.4.1 TNM-Klassifikation

Bei der TNM-Klassifikation handelt es sich um die international anerkannte Stadieneinteilung maligner Tumoren, festgelegt durch die Union Internationale Contre le Cancer (UICC).

Die Abkürzung TNM setzt sich aus den folgenden drei Bestandteilen zusammen:

- T (Tumor): Größe und Ausdehnung des Primärtumors
- N (Nodus): Lokoregionärer Lymphknotenbefall
- M (Metastase): Fernmetastasen

Durch Hinzufügen der arabischen Ziffern Null bis Vier und verschiedener Präfixe, ist eine detaillierte Beschreibung maligner Prozesse möglich. Diese Klassifikation ermöglicht eine standardisierte weltweit vergleichbare Beschreibung, Beurteilung und Therapieplanung von Tumoren.

Die klinische Klassifikation (cTNM) beschreibt eine prätherapeutische TNM-Klassifikation, welcher klinische Untersuchungen und bildgebende Verfahren zugrunde liegen. Diese ist essenziell, um die geeignetste Therapie einzuschätzen und auszuwählen. Die pathologische Klassifikation (pTNM) dient der Beschreibung der postoperativen histopathologischen Ergebnisse (Brierley, Gospodarowicz and Wittekind, 2017). Diese wird verwendet, um die adjuvante Therapie festzulegen und liefert zusätzlich Aussagen zur Einschätzung der Prognose.

Die pathologische Beurteilung des Tumors (pT) beinhaltet die Resektion des Primärtumors. Für die pathologische Bewertung der regionalen Lymphknoten (pN), müssen ausreichend Lymphknoten entfernt werden, um eine Aussage über das Fehlen oder Vorliegen von metastasierten regionalen Lymphknoten machen zu können. Die pathologische Beurteilung von Fernmetastasen (pM) impliziert eine mikroskopische Untersuchung der Metastasenablagerung.

Im Folgenden wird die Klassifikation für Karzinome der weiblichen, sowie der männlichen Brust dargestellt. Liegen multiple simultane Mammakarzinome vor, wird der Tumor zu der höchsten T-Kategorie zugeordnet. Gleichzeitig auftretende bilaterale Brusttumoren werden getrennt klassifiziert, zur Ermöglichung einer Einteilung in unterschiedliche histologische Tumortypen ('S3-Leitlinie Mammakarzinom', 2021).

Tumorgröße

Bereits 1969 beschreibt Fisher et al., dass mit der Größe des Tumors eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für Lymphknotenmetastasen und mit ihnen eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für ein Rezidiv und eine gesteigerte Mortalität einhergehen (Fisher, Slack and Bross, 1969). Zwei Studien aus dem Jahr 1989 zeigen, dass auch bei negativem Lymphknotenbefall die Tumorgröße mit der Fünf-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit positiv korreliert, sowie eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für ein Rezidiv besteht, je größer der Tumor ist (McGuire and Clark, 1992).

Anhand der TNM-Klassifikation der UICC kann die T-Kategorie international einheitlich beschrieben werden (Brierley, Gospodarowicz and Wittekind, 2017; 'S3-Leitlinie Mammakarzinom', 2021):

Tabelle 2: TNM-Klassifikation - Tumorgröße des Primärtumors

TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ
DCIS	Duktales Carcinoma in situ

LCIS	Lobuläres Carcinoma in situ
T1	≤ 2 cm im größten Durchmesser
T1mi	≤ 0,1 cm (Mikroinvasion)
T1a	> 0,1 cm - 0,5 cm
T1b	> 0,5 cm - 1 cm
T1c	> 1 cm - 2 cm
T2	> 2 cm – 5 cm
T3	> 5 cm
T4	Jede Tumorgröße mit Ausdehnung auf Brustwand und/oder Haut
T4a	Ausdehnung auf die Brustwand
T4b	Ödem o. Ulzeration der Brusthaut o. Satellitenknötchen der Brusthaut
T4c	Kriterien 4a und 4b
T4d	Entzündliches (inflammatorisches) Karzinom

Regionärer Lymphknotenbefall

Regionäre Lymphknoten des Mammakarzinoms werden definiert als ipsilaterale axilläre, infraklavikuläre, supraklavikuläre und an der A. mammaria interna liegende Lymphknoten. Klassifiziert als Fernmetastasen werden alle anderen befallenen Lymphknoten.

Bei Brustkrebs stellt der axilläre Lymphknotenbefall den stärksten prognostischen Faktor für das krankheitsfreie und Gesamtüberleben dar. Außerdem ist die konkrete Anzahl der metastasierten Lymphknoten von Bedeutung. Bei vier oder mehr befallenen Lymphknoten ist die Prognose schlechter als bei weniger als vier (Fitzgibbons *et al.*, 2000).

Zur Vorhersage einer zukünftigen Metastasierung ist der Lymphknoten-Status essenziell. Dieser wird anhand einer histologischen Untersuchung unter zahlenmäßiger Angabe aller entfernter und befallener Lymphknoten, Ausdehnung der größten Tumorabsiedelung, Kapseldurchbruch und pN-Kategorie angegeben. Mit der histologischen Untersuchung sollen alle Makrometastasen (> 2 mm) detektiert werden (Kuehn *et al.*, 2005). Darüber hinaus ist die Entdeckung von Mikrometastasen (> 0,2 mm und/oder mehr als 200 Tumorzellen, aber ≤ 2 mm) wünschenswert (Cserni *et al.*, 2004). Patientinnen mit einem negativen Lymphknotenstatus haben eine Wahrscheinlichkeit von 70-80% auch auf längere Sicht metastasenfrem zu bleiben. Bei Erstdiagnose eines invasiven Mammakarzinoms weisen etwa 30% der Patientinnen in den axillären Lymphknoten Tumorzellen auf. Die Fünf-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit liegt bei negativem Lymphknotenstatus bei über 90%, bei regionärem Befall unabhängig von anderen Faktoren bei etwa 85% (US National Cancer Institute, 2019).

Die N-Kategorie der TNM-Klassifikation wird in der folgenden Tabelle beschrieben (Brierley, Gospodarowicz und Wittekind, 2017; 'S3-Leitlinie Mammakarzinom', 2021):

Tabelle 3: TNM-Klassifikation - regionärer Lymphknotenbefall

NX	Keine Beurteilung möglich
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen

pN1	Mikrometastasen; 1-3 ipsilaterale Lymphknotenmetastasen u./o. mikroskopische Metastasen entlang der A. mammaria interna
pN1mi	Mikrometastase(n); > 0,2 mm u./o. > 200 Tumorzellen ≤ 0,2 cm
pN1a	1-3 axilläre Lymphknotenmetastasen
pN1b	Lymphknoten entlang der A. mammaria interna mit mikroskopischer(en) Metastasen
pN1c	Metastasen in 1-3 axillären Lymphknoten und Lymphknoten entlang der A. mammaria interna
pN2	4-9 ipsilaterale axilläre Lymphknotenmetastasen o. Metastasen in klinisch erkennbaren Lymphknoten entlang der A. mammaria interna ohne axilläre Lymphknotenmetastasen
pN2a	4-9 axilläre Lymphknotenmetastasen
pN2b	Metastasen in klinisch erkennbaren Lymphknoten entlang der A. mammaria interna ohne axilläre Lymphknotenmetastasen
pN3	Nachfolgend beschrieben:
pN3a	10 ipsilaterale axilläre Lymphknotenmetastasen o. ipsilaterale infraklavikuläre Lymphknotenmetastasen
pN3b	Metastasen in klinisch erkennbaren Lymphknoten entlang der A. mammaria interna mit mind. einer axillären Lymphknotenmetastase o. 3 axilläre Lymphknotenmetastasen u. Lymphknotenmetastasen entlang der A. mammaria interna durch Untersuchung des/der Sentinellymphknoten(s)
pN3c	Ipsilaterale supraklavikuläre Lymphknotenmetastasen

Fernmetastasierung

Je früher die Diagnose Brustkrebs gestellt wird, desto besser ist die Gesamtüberlebenschance. Laut der Deutschen Krebsgesellschaft weisen etwa 7% der Frauen bereits bei Erstdiagnose Fernmetastasen auf (Deutsche Krebsgesellschaft, 2022). In den USA sind es laut dem National Cancer Institute ebenfalls 6-7% (US National Cancer Institute, 2019). Obwohl kontinuierlich neue Erkenntnisse über den Brustkrebs und dessen Therapie gewonnen werden, entwickeln etwa 20-30% der Erkrankten mit Brustkrebs im Frühstadium Metastasen (Bonotto *et al.*, 2014). Die relative 5-Jahres-Überlebensrate für Frauen mit metastasiertem Brustkrebs liegt bei etwa 25-30% (American Cancer Society, 2018; Deutsches Krebsforschungszentrum, 2023). Am häufigsten finden sich Fernmetastasen des Brustkrebses im Skelett, in der Lungen und der Leber .

Die Anzahl der befallenen regionären Lymphknoten, sowie die Tumorgöße haben Einfluss auf eine spätere Fernmetastasierung. Eine Studie der Universität Oxford (Pan *et al.*, 2017) mit Daten von über 60.000 Frauen hat das Risiko für ein Brustkrebsrezidiv fünfzehn Jahren nach Ende einer erfolgreichen Hormontherapie untersucht:

Von den Patientinnen mit einem N0 Status zum Zeitpunkt ihrer Operation und anschließender fünfjähriger Hormontherapie erkrankten 15% fünfzehn Jahre nach Ende der endokrinen Therapie erneut an Brustkrebs. Bei Frauen, bei denen ein bis drei Lymphknoten zum Zeitpunkt der Operation befallen waren, erkrankten 15 Jahre nach Ende der Hormontherapie 23% an Fernmetastasen. Bei bereits vier bis neun befallenen Lymphknoten waren es 39%.

Auch die Tumorgröße stellt ein Risiko für eine Fernmetastasierung dar. Bei den Frauen deren Tumorgröße bei weniger als einem Zentimeter lag und der Lymphknotenstatus negativ war (T1N0), konnten bei 10% Fernmetastasen 15 Jahre nach dem Ende der Hormontherapie nachgewiesen werden. Bei Frauen im Stadium T2N0 (Tumorgröße > 2,0cm) erkrankten 20%.

Die Studie zeigte außerdem, dass der Nachweis von Ki-67 im Tumor und das histologische Grading ein Risiko für ein Rezidiv darstellen: Ein starker Zusammenhang bestand zwischen Tumorgrad und Ki-67-Status und dem Risiko eines Fernrezidivs in den Jahren 0 bis 5, aber nur ein mäßiger Zusammenhang in den Jahren 5 bis 20 (Pan *et al.*, 2017).

(Metastasierter) Brustkrebs stellt bis heute eine große Herausforderung für die Forschung und die Onkologie dar. Die folgende Tabelle beschreibt die M-Kategorie der TNM Klassifikation (Brierley, Gospodarowicz und Wittekind, 2017; 'S3-Leitlinie Mammakarzinom', 2021)

Tabelle 4: TNM-Klassifikation - Fernmetastasen

M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen
pM1	Fernmetastasen mikroskopisch bestätigt

2.4.2 Resektionsrandstatus (R-Klassifikation) und Sicherheitsabstände

Der Resektionsrandstatus wird anhand der aktuellen TNM-Klassifikation erhoben und macht eine prognostische Aussage bezüglich des invasiven Mammakarzinoms möglich. Ein positiver oder negativer Resektionsrandstatus korreliert signifikant mit der Lokalrezidivrate. Die Entfernung des Tumors im Gesunden (R0-Resektion), stellt die Grundlage der Therapie des Mammakarzinoms dar. Die intrinsischen Subtypen gehen mit einem unterschiedlichen Risiko für ein Lokalrezidiv einher. Da aber die Erweiterung der Resektionsgrenzen auch bei biologisch aggressiveren Tumoren (z.B. triple-negativ, HER2-positiv) nicht zu einer Senkung lokaler Rezidive führt, wird bei allen intrinsischen Subtypen, eine Resektion als ausreichend angesehen, wenn am Schnittrand kein Tumorgewebe nachweisbar ist (Houssami *et al.*, 2014).

2.4.3 Histologischer Tumortyp

Die histologische Klassifikation der verschiedenen Tumortypen des invasiven Mammakarzinoms erfolgt anhand der international gültigen WHO-Klassifikation (aktuell 4. Auflage). Vorgenommen wird die Klassifikation auf Grundlage der pathologischen Untersuchung an Stanz- und Vakuumbiopsien, sowie an Operationspräparaten. Die histologische Klassifikation dient der Korrelation mit der bildgebenden Diagnostik, sowie der Behandlungsplanung: Charakteristisch für das invasive Mammakarzinom ist der Durchtritt durch die Basalmembran (Böckler *et al.*, 2012).

Histologisch werden verschiedene invasive Tumortypen unterteilt, wobei einige einen günstigeren prognostischen Verlauf auf die Erkrankung nehmen. Der häufigste Tumortyp ist mit 50-80% das vom Milchgangsepithel ausgehende duktales Karzinom. Der von den Milchdrüsenläppchen ausgehende lobuläre Tumortyp liegt zu 5-15% vor. Seltener, aber mit besserer Prognose kommen muzinöse, tubuläre, medulläre und papilläre Karzinome vor.

Die WHO-Klassifikation unterscheidet spezielle und nicht-spezialisierte histologische Tumortypen. Liegen mind. 90% eines charakteristischen Musters vor, ist der Tumor einem speziellen Typ zuzuordnen. Bei einem gemischten Typ weisen 10-49% des Tumors kein spezielles Muster auf ('S3-Leitlinie Mammakarzinom', 2021).

Anschließend werden die häufigsten Tumortypen des invasiven Mammakarzinoms beschrieben. Diese Einteilung wurde auch für diese Arbeit verwendet. Es erfolgte eine Unterteilung des histologischen Tumortyps in invasiv duktal/NST, invasiv lobulär und andere seltenere Tumortypen (ua. tubulär, muzinös).

Das invasive Karzinom ohne speziellen Typ

Das invasive Karzinom ohne speziellen Typ (no special type, NST) ist 50-80% aller invasiven Mammakarzinomen zuzuordnen. Der Tumor weist in über 50% seiner Masse ein nicht spezielles Muster auf. Bei den invasiven dukalen Karzinomen liegt in etwa 70-80% ein positiver Hormonrezeptorstatus und eine HER2-Überexpression von etwa 15% vor ('S3-Leitlinie Mammakarzinom', 2021).

Das invasiv lobuläre Karzinom

Das invasiv lobuläre Karzinom (ILC) macht etwa 5-15% aller Mammakarzinome aus und wird den Karzinomen mit speziellem Typ zugeordnet. Charakteristisch für das ILC ist das dissoziierte Wachstumsmuster des kleinzelligen Tumors. Es lassen sich morphologische Varianten abgrenzen, wobei die positive Rate des Hormonrezeptorstatus variiert und sich unterschiedlich auf die jeweilige Prognose auswirkt. Invasiv lobuläre Karzinome weisen sehr selten eine HER2-Überexpression auf. Kennzeichnend ist ein häufigeres multifokales (9-31%) und ein bilaterales (5-19%) Auftreten. Das ILC geht im Vergleich zum NST in den ersten Jahren mit einem geringeren Wachstumsrisiko einher, nach etwa zehn Jahren aber mit einer schlechteren Prognose in Bezug auf das Langzeitüberleben ('S3-Leitlinie Mammakarzinom', 2021).

Das tubuläre Karzinom

Das tubuläre Karzinom ist etwa 2% aller invasiven Mammakarzinomen mit speziellem Typ zuzuordnen. Mehr als 90% der Tumormasse müssen aus tubulären Strukturen bestehen, um dieser Klassifikation zugeordnet zu werden. Tubuläre Karzinome weisen in der Regel einen positiven Hormonrezeptorstatus und einen negativen HER2-Status auf. Die Wahrscheinlichkeit eines zehnjährigen krankheitsfreien Überlebens liegt bei über 90% ('S3-Leitlinie Mammakarzinom', 2021).

Das muzinöse Karzinom

Das muzinöse Karzinom macht maximal 2% aller invasiven Mammakarzinome mit speziellem Typ aus, welches durch eine starke Schleimproduktion gekennzeichnet ist. Die Tumorzellen liegen in Seen extrazellulären Schleims. Um der Klassifikation des speziellen muzinösen Typs zugeordnet zu werden, müssen mehr als 90% der charakteristischen Morphologie vorliegen. Der Hormonrezeptorstatus ist in der Regel positiv, eine HER2-Überexpression ungewöhnlich. Die zehnjährige Überlebensrate liegt bei 80-100% ('S3-Leitlinie Mammakarzinom', 2021).

2.4.4 Histologisches Grading

Das Grading beschreibt als Differenzierungsgrad, die Abweichung des Tumorgewebes von normalem gesundem Gewebe.

Beim invasiven Mammakarzinomen erfolgt das histologische Tumorgrading nach dem von Elston und Ellis 1991 modifizierten Bloom-Richardson-Grading von 1957 (C.W. Elston and Ellis, 1991). Das Grading bestimmt den Malignitätsgrad (gering, mäßig, hoch) eines Tumors

anhand von Stanz- und Vakuumbiopsien, sowie Operationspräparaten aufgrund histologischer und zytoloischer Kriterien ('S3-Leitlinie Mammakarzinom', 2021).

In der Nottingham/Tenovus Primary Breast Cancer Study untersuchten Elston und Ellis zwischen 1973-1989 bei 1831 Patientinnen drei morphologische Kriterien des Brustkrebses. Beurteilt werden die Tubulusbildung in Prozent, das Ausmaß der Kernpleomorphie und die Mitoserate pro zehn HPF (high power field). Den einzelnen Kriterien wird ein Scorewert zugeordnet. Anschließend wird ein Summenscore ermittelt, welcher das Tumorgewebe in den Grad G1, G2 oder G3 einteilt. Das Grading beschreibt die Differenzierung des Gewebes als gut, mäßig oder schlecht differenziert in Bezug auf die Ähnlichkeit zum gesunden Brustgewebe. Der histologische Grad korreliert stark mit der Prognose. Patientinnen mit einem G1 Tumor haben eine signifikant bessere Überlebenswahrscheinlichkeit als Patientinnen mit einem G2 und G3 Tumor. In der Studie von Bloom und Richardson lag der Anteil von G1-Karzinomen bei 26%. Bei Elston und Ellis waren es 19% G1-Karzinome, 34% G2-Karzinome und 47% G3-Karzinome (C.W. Elston and Ellis, 1991). Der Anteil von G1-Karzinomen lag in jüngeren Studien zwischen 8-15% (Louwman *et al.*, 2007; Pestalozzi *et al.*, 2008; Christgen, Länger and Kreipe, 2016).

Diese klassischen Prognosefaktoren wurden im Jahr 2000 durch eine neue Art der Einteilung des Brustkrebses erweitert: die intrinsischen Subtypen.

2.4.5 Intrinsische Subtypen

Aufgrund von Forschungsergebnissen von Perou *et al.* hat sich eine Einteilung des Brustkrebses in sogenannte intrinsische Subtypen etabliert. Diese Klassifikation basiert auf der Analyse von Genexpressionsmustern, welche sich mit Hilfe von molekularbiologischen und biochemischen Verfahren entwickeln lassen. So konnten Aussagen über die qualitative und quantitative Aktivität der Gene getroffen werden und verschiedene Typen des Mammakarzinoms identifiziert werden: Luminal A, Luminal B/HER2-negativ, Luminal B-HER2-positiv, HER2 und Basal-like (Perou *et al.*, 2000; Sorlie *et al.*, 2001).

Diese molekularen Subtypen unterscheiden sich maßgeblich im Grad der Malignität, in der Aggressivität des Wachstums, sowie im klinischen Verlauf und im Ansprechen auf Therapieansätze signifikant (Goldhirsch *et al.*, 2011). Sørlie *et al.* wiesen bereits 2001 auf eine unterschiedliche Prognose der Subtypen bezüglich der Krebserkrankung hin (Sorlie *et al.*, 2001). Aber auch prädiktive Informationen zur Vorhersage eines wahrscheinlichen Effekts durch eine Therapie, können durch die Bestimmung des Subtyps gewonnen werden (Rouzier *et al.*, 2005).

In der klinischen Umsetzung werden die intrinsischen Subtypen eingeteilt durch den Hormonrezeptorstatus, welcher sich auf den Östrogenrezeptor (ER) und den Progesteronrezeptor (PR) bezieht, durch den Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) und durch den Proliferationsfaktor Ki-67. Die Daten der Definitionskriterien werden in immunhistochemischen Untersuchungen erhoben und bilden den heutigen Standard bei der Diagnose und Therapie von Brustkrebs (Hennigs *et al.*, 2016).

In der Tabelle 5 ist die Einteilung der Subtypen nach dem St. Gallen Konsensus von 2011 aufgeführt (Goldhirsch *et al.*, 2011).

Tabelle 5: Intrinsische Subtypen des invasiven Mammakarzinoms (St. Gallen Konsensus von 2011)

Intrinsischer Subtyp	ER und/oder PR	HER2	Ki-67
----------------------	----------------	------	-------

Luminal A	+	-	<20%	
Luminal B/HER2-negativ	+	-	>20%	
Luminal B/HER2-positiv	+	+	jeder Wert	
HER2	-	-	+	jeder Wert
Basal-like	-	-	-	jeder Wert

Luminal A Tumoren präsentieren sich klinisch meist mit niedrigem Grading und stark positivem Hormonrezeptor. Sie gehen mit einem geringen Rezidivrisiko und guter Prognose einher. Die heterogene Gruppe der Tumoren vom Luminal B Subtyp weisen ein höheres Grading auf und bilden weniger Östrogenrezeptoren und keine oder weniger Progesteronrezeptoren. Luminal B Tumore können zudem HER2-positiv sein. Mammakarzinome vom Luminal B Subtyp weisen einen aggressiveren Verlauf auf und gehen mit einem erhöhten Metastasierungsrisiko einher. HER2 Tumoren sind typischerweise Hormonrezeptor negativ und weisen eine Überexpression von HER2 auf. Der Subtyp geht mit einem erhöhten Metastasierungsrisiko und einem verringerten Gesamtüberleben einher. Diese Karzinome betreffen häufiger jüngere Patientinnen und ein frühes Rezidiv ist typisch. Die Prognose für HER2-positiven Brustkrebs hat sich durch zielgerichtete Anti-HER2-Behandlungen und Chemotherapie verbessert. Dieser Subtyp zeigt ein besseres Ansprechen auf neoadjuvante Therapien als die luminalen Subtypen. Die heterogene Gruppe verschiedener basal-like Subtypen gehen mit unterschiedlicher Prognose einher. Am häufigsten sind es triple-negative Karzinome mit negativem Östrogen-, Progesteron- und HER2-Rezeptor. Bis zu 10% der basal-like Tumoren können positive Östrogen- und HER2-Rezeptoren aufweisen. Die basal-like Tumoren treten gehäuft bei jungen Patientinnen und in der afrikanisch-amerikanischen Bevölkerung auf. Klinisch präsentiert sich der Subtyp mit einem hohen Grading, aggressiven Verlauf, früher Rezidivgefahr und hohem Metastasierungsrisiko. Der basal-like Tumor weist die schlechteste Prognose unter allen Subtypen auf (Guido and Gomez-Fernandez, 2020). Hormonrezeptor positiver (HER2-negativ) Brustkrebs stellt mit bis zu 70% die häufigsten Tumoren dar. Weltweit bilden 20-25% HER2-positiven Brustkrebs (Szymiczek, Lone and Akbari, 2021).

Bei einem Tumor des Luminal A Typs ohne Lymphknotenbefall ist eine endokrine Therapie ausreichend. Für die anderen Subtypen wird in den meisten Fällen eine Chemotherapie empfohlen, ergänzt bei einem positiven HER2-Status durch eine Anti-HER2-Therapie.

Durch die oben beschriebene Klassifikation in intrinsische Subtypen können Patientinnen eingestuft werden und präzisere Aussagen über ihre Prognose bezüglich der Erkrankung und der Therapieaussichten getroffen werden.

Hennigs et al führten 2016 eine große Vergleichsstudie mit 4102 Patientinnen durch, in welcher die Verteilung und Prognosen der verschiedenen Subtypen von Brusttumoren aufgezeigt wurden. Die gewonnen Daten wurden mit vergleichbaren Studien aus Belgien (Brouckaert *et al.*, 2012) und Italien (Minicozzi *et al.*, 2013) verglichen, wobei ähnliche Ergebnisse erzielt wurden. Die Tumoren der Subtypen LumA und LumB traten am häufigsten auf (LumA 44,7 %, LumB/HER2 neg. 31,8 %, LumB/HER2 pos. 6,2 %), darauf folgten der Subtyp TN (12,3 %) und HER2 (5,0 %). Die Studie belegt, dass Patientinnen mit einem Mammakarzinom vom LumA-Typ eine Fünf-Jahres-Überlebensrate von 95,1% haben.

Darauf folgen der Typ LumB/HER2 pos. (92,5 %) und der LumB/HER2-neg. (88,7 %). Schlechtere Prognosen zeigten sich für den HER2 (85,6 %) und den TN (78,5 %) (Hennigs *et al.*, 2016).

Im Folgenden werden die Definitionskriterien der Subtypen genauer erläutert.

Hormonrezeptorstatus

Der Östrogen- (ER) und Progesteronrezeptorstatus (PR) wird bei einem invasiven Mammakarzinom in der Primärdiagnostik erhoben. Die American Society of Clinical Oncology (ASCO) und das College of American Pathologists (CAP) empfehlen in ihren Leitlinien die immunhistochemische Bestimmung von ER und PR an Stanzbiopsaten durchzuführen (Hammond et al., 2010).

Liegen mindestens 1% positive Tumorzellkerne vor, werden der ER- und PR-Status als positiv und der Tumor als hormonempfindlich bewertet. Sind weniger als 1% der Tumorzellkerne immunreaktiv, wird ein Tumor als ER/PR-negativ eingestuft. Heutzutage wird folgende Unterteilung empfohlen (Sharon Nofech-Mozes et al., 2012; S. Nofech-Mozes et al., 2012):

- ER-/PR-positiv: >10% positive Tumorzellen
- ER-/PR-gering positiv: 1%-9% positive Tumorzellen
- ER-/PR-negativ: <1% positive Tumorzellen

Studien zeigen, dass Tumoren mit geringer ER/PR-Positivität (1%-9%) separat zu betrachten sind, da sie Tumoren mit negativem ER/PR-Status (<1%) tumorbiologisch und prognostisch ähnlicher sind als den ER/PR-positiven (>10%) ('S3-Leitlinie Mammakarzinom', 2021). Hormonempfindliche Tumorzellen können durch eine Hormonentzugstherapie oder endokrine Therapie behandelt werden, auf eine Chemotherapie ist gegebenenfalls verzichtbar (Deutsche Krebsgesellschaft, 2017b).

HER2-Status

Der humane epidermale Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2/neu) kommt auf der Oberfläche von Körper- und Tumorzellen vor. Der Rezeptor zählt zu den Tyrosinkinase-Rezeptoren und liegt bei bestimmten Formen des Mammakarzinoms, häufig aufgrund einer Genamplifikation, überexprimiert vor.

Eine Studie mit über 15.000 Patientinnenproben von invasiven Mammakarzinomen aus 57 deutschen Pathologieinstituten ergab, dass bei etwa 15% aller invasiven Mammakarzinome HER2 stark überexprimiert ist (Rüschoff et al., 2017). Ein Tumor wird bei nachgewiesener HER2-Überexpression als HER2-positiv bezeichnet. Er ist aufgrund eines oft aggressiveren Tumorstadiums, einer erhöhten Zahl metastatisch befallener axillärer Lymphknoten, fehlender Expression der Hormonrezeptoren und einem damit einhergehenden schnelleren Verlauf der Erkrankung, mit einer schlechten Prognose assoziiert (Braun, Kiechle and Harbeck, 2002; Rüschoff et al., 2017).

Der HER2-Rezeptor-Status soll vorzugsweise an einer Stanzbiopsie bestimmt werden (Hammond et al., 2010).

Die Studie von Rüschoff et al. untersuchte, ob patientinnen- oder tumorbezogene Faktoren die HER2-Positivität beeinflussen: Der histologische Grad zeigte den stärksten Einfluss auf die HER2-Positivität, gefolgt vom Hormonrezeptorstatus, histologischem Subtyp, Alter und Lymphknotenstatus (alle $p < 0,0001$) (Rüschoff et al., 2017).

Aktuell werden in der neoadjuvanten, adjuvanten und metastasierten Situation, monoklonale Antikörper als auch Antikörper-Wirkstoffkonjugate gegen den HER2-Rezeptor eingesetzt.

Ki-67

Der Proliferationsmarker Ki-67 stellt laut aktueller Leitlinie eine unabhängige prognostische Einflussgröße für das Gesamtüberleben von Patientinnen mit Brustkrebs dar. Ki-67 ist ein guter Marker für die Wachstumsgeschwindigkeit von Tumoren. Eine hohe Ki-67-Positivität ($\geq 20\%$) stellt ein schnelleres Tumorwachstum dar und ist deshalb mit einer signifikant schlechteren Prognose assoziiert. Entgegen älterer Versionen der Leitlinie, spricht die Aktuelle von einer verbesserten Prognoseabschätzung bei Frauen mit invasivem Mammakarzinom mit positivem Hormonrezeptorstatus und negativem HER2-Rezeptorstatus bei Hinzunahme von Ki-67, bei der Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie (Sonnenblick *et al.*, 2015, p. 10) (Petrelli *et al.*, 2015).

Die Proliferationsrate von Ki-67 wird in der Primärdiagnostik des invasiven Mammakarzinoms immunhistochemisch nachgewiesen. Die Angabe der positiv auf Ki-67 getesteten Tumorzellen erfolgt in Prozent. Eine Metaanalyse mit über 64.000 Patientinnen belegt, dass eine hohe Ki-67-Positivität mit einer signifikant schlechteren Prognose für das Gesamtüberleben für Patientinnen mit Mammakarzinom assoziiert ist. Die Analyse zeigt, dass im Zusammenhang zwischen Grenzwert und Überleben eine Ki-67-Positivität $\geq 25\%$ mit einem signifikant geringerem Gesamtüberleben einhergeht als eine Ki-67-Positivität $<25\%$ (Petrelli *et al.*, 2015). Allerdings wird aufgrund von heterogenen Vorgehensweisen in den Studien, kontrovers über den Grenzwert von Ki-67 diskutiert. Dieser führt zur Unterscheidung der Subtypen LumA und LumB und bestimmt die Therapieplanung. In Europa wird der Ki-67-Wert seit der St. Gallen Konferenz 2009, zur Klassifikation von luminalem Brustkrebs empfohlen. Der optimale Cut-off-Wert variiert regelmäßig zwischen 14% oder 20%. Bustreo *et al.* führten 2016 eine Studie zum Nachweis des optimalen Cut-off-Wertes für Ki-67 durch. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass ein 20%iger Cut-off-Wert ein zuverlässiger prognostischer Marker bei luminalem Brustkrebs ist (Bustreo *et al.*, 2016).

3 Material und Methoden

3.1 Stichprobe

Für die vorliegende Arbeit wurde eine retrospektive Datenanalyse von 232 Personendaten durchgeführt. Die Daten stammen von 222 Patientinnen und 2 Patienten, wobei 8 Patientinnen doppelt erfasst wurden, da bei Ihnen beidseits ein Mammakarzinom diagnostiziert und therapiert wurde. Das Kollektiv wurde in einem Zeitraum von fünf Jahren zwischen dem 01.01.2014 bis zum 31.12.2018 in der Universitätsmedizin Mainz an Brustkrebs operiert. Es handelt sich um eine nicht selektive Stichprobe von Personen unterschiedlichen Geschlechts im Alter von 30 bis 91 Jahren. Der Mittelwert für das Alter der Patientinnen lag bei 61,46 Jahren, für die beiden Patienten ergab sich ein Mittelwert von 52,5 Jahren.

Präoperativ wurde bei allen Patientinnen und Patienten eine sonographische Befundung der axillären Lymphknoten durch die gynäkologische und radiologische Abteilung der Universitätsmedizin Mainz durchgeführt. Nach Dokumentation der Befunde, erfolgte eine Einschätzung der Lymphknoten, bezüglich einer potenziellen Metastasierung, in die Kategorien: *unauffällig*, *nicht sicher suspekt* oder *suspekt*.

Um herauszufinden, ob sich die Genauigkeit der Vorhersage durch eine unabhängige Doppelbefundung durch die Gynäkologie, sowie die Radiologie, bezüglich einer lymphogenen axillären Metastasierung erhöht, wurde eine quantitative Studie durchgeführt.

Wurde ein Befund als unauffällig oder nicht sicher suspekt eingeschätzt, erfolgte präoperativ die Markierung des Sentinellymphknotens mit Technetium und während der Operation die Entnahme der anreichernden Lymphknoten.

Bei Einschätzung der axillären Lymphknoten als suspekt durch mindestens eine/n Untersucher/in, erfolgte, wenn möglich, eine stanzbiopsische Sicherung des suspekten Lymphknotens und anschließend die Entnahme aller palpablen Lymphknoten im axillären Abflussgebiet Level I (lateral des Musculus pectoralis minor) und Level II (unter dem lateralen und medialen Rand des Musculus pectoralis minor).

Als suspekt galten folgende sonographische Kriterien:

- Kortexhypertrophie > 3 mm
- vollständiger Verlust der Rinden-Mark Differenzierung
- runde Form (L/T- Quotient > 0,5)
- inhomogenes, unscharf begrenztes Aussehen

3.2 Therapie des Mammakarzinoms

Die Patientinnen dieser Stichprobe bekamen Therapiekombinationen, welche sich aus Operation, Bestrahlung, systemischer Therapie, wie Chemotherapie oder endokriner Therapie und Antikörpertherapie zusammensetzten.

Im Folgenden werden die Therapiemöglichkeiten des Mammakarzinoms genauer erläutert.

Für alle nicht fortgeschrittenen Mammakarzinome besteht die Basis der Therapie in der Tumorresektion in sano (R0-Status). Freie Resektionsgrenzen sind Voraussetzung für ein niedriges Lokarezidivrisiko, wobei die Tumorbilogie das Lokalrezidivrisiko entscheidend

bestimmt. Adjuvante Strahlen- und Systemtherapie haben einen Einfluss auf die Lokalrezidivrate (Houssami *et al.*, 2014).

Indikationen für brusterhaltende Operationen beim invasiven Mammakarzinom sind Karzinome mit günstiger Relation von Tumorgöße zu Brustvolumen und Karzinome mit intraduktaler Begleitkomponente, deren Resektionsränder im Gesunden verlaufen. Ist eine brusterhaltende Therapie nicht möglich oder ist die Tumorausdehnung vergrößert und damit das Rezidivrisiko erhöht, wird eine modifizierte radikale Mastektomie durchgeführt ('S3-Leitlinie Mammakarzinom', 2021).

Um das Risiko für ein intramammäres Rezidiv zu senken, ist die postoperative Bestrahlung die effektivste Maßnahme (Clarke *et al.*, 2005; Darby *et al.*, 2011). Die Radiotherapie ist unabhängig von tumorspezifischen und patientinnenbezogenen Prognosefaktoren effektiv (Fitzal *et al.*, 2015).

Die Metaanalyse von McGale *et al.* zeigte, dass bei Patientinnen mit einem bis drei positiven Lymphknoten, die eine Mastektomie und Axilladisektion erhielten, die Strahlentherapie sowohl ein Rezidiv als auch die Mortalität reduzierte (McGale *et al.*, 2014).

Patientinnen mit erhöhtem Rückfallrisiko profitieren von einer Lymphabflussbestrahlung. Die Biomarker- und Genexpressionsprofile der intrinsischen Subtypen bilden die Indikation zur adjuvanten Chemotherapie. Das Therapieschema bestand im Beobachtungszeitraum aus einem Taxan und einem Anthrazyklin, über eine Dauer von 18-24 Wochen. HER2-positive Tumoren werden simultan zur (neo)adjuvanten Chemotherapie mit Trastuzumab über die Dauer von einem Jahr behandelt. Weitere Indikationen für eine adjuvante Chemotherapie stellen Triple-negative Tumoren (ER- und PR-negativ, HER2-negativ) sowie Luminal-B-Tumoren mit hohem Rezidivrisiko dar (Peto *et al.*, 2012; 'S3-Leitlinie Mammakarzinom', 2021).

Von einer adjuvanten Antihormontherapie (endokrine Therapie) profitieren Patientinnen mit ER- und/oder PR-positiven invasiven Tumoren. Bei prämenopausalen Patientinnen soll eine Therapie mit Tamoxifen für mindestens fünf Jahre durchgeführt werden (Davies *et al.*, 2011). Besteht ein hohes Risiko, kann diese Therapie mit einem GnRH-Analogen kombiniert werden ('S3-Leitlinie Mammakarzinom', 2021).

Aromatasehemmer stellen die adjuvante endokrine Therapie für postmenopausale Patientinnen dar. Patientinnen, die mit Chemotherapie behandelt werden, sollen erst im Anschluss eine endokrine Therapie beginnen. Eine Strahlentherapie kann parallel zur endokrinen Therapie erfolgen ('S3-Leitlinie Mammakarzinom', 2021).

Patientinnen mit lokal fortgeschrittenen, primär inoperablen oder inflammatorischen Karzinomen können von einer neoadjuvanten (primären, präoperativen) systemischen Therapie profitieren. Das Therapieschema besteht aus einem Taxan und einem Anthrazyklin, über eine Dauer von 18-24 Wochen vor der Operation. Ist eine Chemotherapie indiziert, wird empfohlen, dass diese neoadjuvant erfolgt ('S3-Leitlinie Mammakarzinom', 2021; Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie, 2022). Bei Hormonrezeptor negativen Karzinomen ist der Effekt der pathohistologischen Remission am Größten (von Minckwitz *et al.*, 2011; Cortazar *et al.*, 2014).

3.3 Ein- und Ausschlusskriterien

In die Studie eingeschlossen wurden Patientinnen mit diagnostiziertem invasivem Mammakarzinom, die aufgrund dessen zwischen dem 01.01.2014 bis zum 31.12.2018 in der Universitätsmedizin Mainz operiert wurden. Alle Studienteilnehmenden erhielten eine sonographische Doppelbefundung ihrer axillären Lymphknoten durch die gynäkologische und radiologische Abteilung der Universitätsmedizin Mainz. Patientinnen mit beidseitigen Mammakarzinomen gingen doppelt in die Studie ein.

Das ursprüngliche Kollektiv enthielt 326 Patientinnen- und Patientendaten. Im Folgenden werden Kriterien aufgeführt, welche zum Ausschluss aus der Studie führten, sodass sich das endgültige Kollektiv aus 232 Personendaten zusammensetzt.

Ein Ausschlusskriterium stellten unvollständige diagnostische und pathologische Befunde dar. Aufgrund dessen wurden 42 Patientinnen ausgeschlossen.

Weiter wurden 5 Patientinnen, die eine neoadjuvante Chemotherapie erhielten, von der Studie ausgeschlossen. Neoadjuvante Chemotherapie hat das Ziel des Downstaging des axillären Nodalstatus und somit der Konversion klinisch positiver Lymphknoten. Durch die erhaltende Chemotherapie ist nicht sicher zu sagen, ob es bei den Patientinnen zu einer Konversion der kam oder nicht. Die SENTINA Studie zeigte, dass Detektionsraten des Sentinellymphknotens nach neoadjuvanter Chemotherapie deutlich geringer ausfielen als prätherapeutisch. Ein unbehandelter Status der Axilla ist wichtig, solange Therapieentscheidungen vom Lymphknotenbefall abhängig sind (Kuehn *et al.*, 2013; Zimmermann and Malter, 2013).

47 Patientinnen mit diagnostiziertem nicht invasivem Mammakarzinom wurden von der Studie ausgeschlossen. Per definitionem handelt es sich beim DCIS um eine nicht metastasierungsfähige Läsion, weshalb es keiner Staging-Untersuchung bedarf und in der Regel auch keiner SLNB ('S3-Leitlinie Mammakarzinom', 2021).

3.4 Datenerhebung

Für die vorliegende Arbeit wurden Daten von 232 Patientinnen und Patienten, die in der Zeit vom 01.01.2014 bis zum 31.12.2018 der Frauenklinik der Universitätsmedizin Mainz auf Grund eines Mammakarzinoms operiert wurden, analysiert, zusammengetragen und ausgewertet.

Patientinnendaten:

- Alter zum Zeitpunkt der Operation
- Geschlecht
- Menopausenstatus

Mammakarzinom:

- TNM-Klassifikation (cTNM und pTNM)
- Subtyp des Mammakarzinoms anhand klinischer Daten
- Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus
- HER2-Rezeptorstatus
- Ki-67
- Histologisches Grading: G1-3
- Histologischer Tumortyp: invasiv-dukta/NST, invasiv lobulär oder andere (z.B. muzinös, tubulär)

Lymphknotenstatus:

- Ultraschallbefundung des axillären Lymphknotenstatus durch die Gynäkologie
- Ultraschallbefundung des axillären Lymphknotenstatus durch die Radiologie

Die Sammlung der Daten erfolgte über die Einsicht in die digitalen und analogen Patientinnenakten. Speziell wurden Daten aus Tumorboard-Protokollen, Untersuchungen der Gynäkologie, Radiologie, sowie Pathologie gesichtet.

Das gynäkologische und senologische Tumorboard der Universitätsmedizin Mainz setzt sich aus Spezialisten und Spezialistinnen der Frauenklinik, Hämatologie/Onkologie, Radiologie, Radioonkologie, Pathologie und der Nuklearmedizin zusammen. Der dabei entstehende interdisziplinäre Konsens wird in einem Protokoll festgehalten, welches patientinnenspezifische Informationen zur Diagnose, Krankheitsverlauf, Operationen, Pathologie/Histologie, TNM-Status, Hormonrezeptorstatus, Therapie und Prognosefaktoren darstellt.

Die Diagnosen der Ultraschalluntersuchungen der Axilla durch die Gynäkologen und Radiologen, sowie der Tumorbefund der Pathologen, wurden den jeweiligen Arztbriefen entnommen.

3.4.1 Statistische Auswertung

Mit dem Tabellenkalkulationsprogramm von Microsoft Excel wurden alle genannten Parameter anonymisiert zusammengetragen. Die statistische und graphische Auswertung der Studie erfolgte nach Datenübertragung unter Verwendung des Statistikprogrammes SPSS 26.

Mittels Vierfelderkontingenztafeln wurden die Bewertungen des axillären Ultraschalls durch die Gynäkologie und Radiologie, jeweils dem histopathologischen Ergebnis gegenübergestellt. Berechnet wurden die Testgütekriterien: Sensitivität, Spezifität, positiver und negativer prädiktiver Wert.

Die Sensitivität, oder Richtig-Positiv-Rate, bezeichnet den Anteil an Erkrankten, bezogen auf alle Erkrankten, die als erkrankt diagnostiziert wurden.

In dieser Arbeit bezieht sich die Sensitivität auf den Anteil der Patientinnen mit Lymphknotenbefall, die durch den axillären Ultraschall korrekt als positiv identifiziert wurden. Eine hohe Sensitivität bedeutet, dass ein hoher Prozentsatz der tatsächlichen Fälle von Lymphknotenbefall korrekt erkannt wurde. Das heißt, dass wenige positive Fälle von Lymphknotenbefall übersehen wurden (wenig falsch-negative Ergebnisse).

Die Spezifität, oder Richtig-Negativ-Rate bezeichnet den Anteil der nicht Erkrankten, bezogen auf alle nicht Erkrankten, die als nicht erkrankt erkannt wurden. In dieser Arbeit bezieht sich die Spezifität auf den Anteil der Patientinnen ohne Lymphknotenbefall, die durch den axillären Ultraschall korrekt als negativ identifiziert wurden. Eine hohe Spezifität bedeutet, dass es wenig falsch-positive Ergebnisse gibt.

Bedeutung für die klinische Praxis

Eine hohe Sensitivität stellt sicher, dass möglichst alle erkrankten Patientinnen erkannt und behandelt werden. Eine hohe Spezifität stellt sicher, dass gesunde Patientinnen nicht unnötig

als krank diagnostiziert und behandelt werden. In Bezugnahme auf die Ultraschalldiagnostik des axillären Lymphknotenstatus, wäre das Ziel, sowohl eine hohe Sensitivität als auch eine hohe Spezifität zu erreichen, um falsch-negative sowie falsch-positive Ergebnisse zu minimieren.

Der positive prädiktive Wert, auch Relevanz genannt, beschreibt den Anteil an den positiv getesteten Patientinnen, bezogen auf alle positiv Getesteten, die tatsächlich erkrankt sind. In dieser Arbeit bezieht sich der PPW auf den Anteil der Patientinnen, deren Lymphknotenstatus als positiv (suspekt) eingeschätzt wurden und die tatsächlich Lymphknotenmetastasen haben.

Der negative prädiktive Wert, auch als Segreganz bezeichnet, beschreibt den Anteil an den negativ getesteten Patientinnen, bezogen auf alle negativ Getesteten, die tatsächlich nicht erkrankt sind. In dieser Arbeit bezieht sich der NPW auf den Anteil der Patientinnen, deren Lymphknotenstatus als negativ (unauffällig) eingeschätzt wurden und die tatsächlich keine Lymphknotenmetastasen haben.

Eine hohe Sensitivität und hohe Spezifität tragen beide zu einem höheren PPV bei, da weniger falsch-positive Ergebnisse auftreten und zu einem höheren NPW, da weniger falsch-negative Ergebnisse auftreten.

4 Ergebnisse

4.1 Deskriptive Statistik des Kollektivs

In dieser Arbeit wurde der prädiktive Wert des axillären Ultraschalls zur Aussage einer lymphogenen Metastasierung bei gesichertem Mammakarzinom in Abhängigkeit vom intrinsischen Subtyp untersucht.

Für diese Arbeit wurden 232 Personendaten von Patientinnen und Patienten, die innerhalb von fünf Jahren zwischen dem 01.01.2014 und dem 31.12.2018 in der Universitätsmedizin Mainz auf Grund eines invasiven Mammakarzinoms operiert wurden, analysiert.

Präoperativ erhielten alle Patientinnen eine sonographische Befundung der axillären Lymphknoten durch die Abteilungen der Frauenklinik und der Radiologie der Universitätsmedizin Mainz. Nach Dokumentation der Befunde, erfolgte eine erste Einschätzung der Lymphknoten, bezüglich einer potenziellen Metastasierung, in die Kategorien: *unauffällig*, *nicht sicher suspekt* oder *suspekt*.

Nach klinischem Standard wurde final in *unauffällig* und *suspekt* kategorisiert, wobei die *nicht sicher suspekten* Befunde den *Unauffälligen* zugeteilt wurden.

Um herauszufinden, ob diese Doppelbefundung bezüglich einer lymphogenen Metastasierung der axillären Lymphknoten die Sensitivität und Spezifität der axillären Ultraschalluntersuchung erhöht, wurde eine quantitative Studie durchgeführt.

Zunächst werden die Ergebnisse der deskriptiven Statistik dargestellt.

4.1.1 Alter und Geschlecht

Das Alter der Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der Operation lag zwischen 30 und 91 Jahren. Der Mittelwert des Kollektivs lag bei 61,38 Jahren. Für die Patientinnen ergab sich ein Mittelwert von 61,46 Jahren, bei den beiden Patienten lag der Mittelwert bei 52,5 (45 und 60 Jahre) Jahren.

67% des Gesamtkollektivs waren zum Zeitpunkt der Operation zwischen 50 und 79 Jahre alt. 26% (61/232) waren zwischen 70 und 79, 21% (49/232) zwischen 60 und 69 und zwischen 50 und 59 Jahre alt waren 20% (47/232).

Unter 50 Jahre waren 24%, davon 42 Personen zwischen 40 und 49 Jahren und 14 unter 40 Jahre. 8% (19/232) waren bereits über 80 Jahre alt.

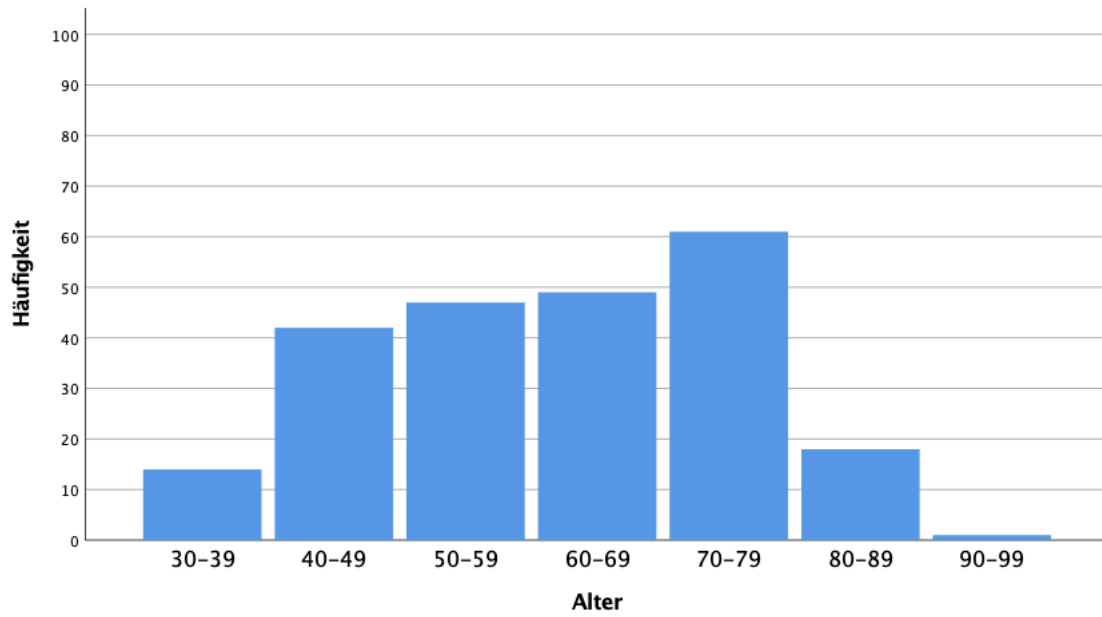


Abbildung 3: Altersverteilung zum Zeitpunkt der Operation

Tabelle 6: Altersverteilung zum Zeitpunkt der Operation

		Statistik	Standard Fehler	
Alter zum Zeitpunkt der Operation	Mittelwert	61,38	,894	
	95% Konfidenzintervall des Mittelwerts	Untergrenze	59,62	
		Obergrenze	63,14	
	5% getrimmtes Mittel	61,61		
	Median	60,50		
	Varianz	185,414		
	Standard Abweichung	13,617		
	Minimum	30		
	Maximum	91		
	Spannweite	61		
	Interquartilbereich	24		
	Schiefe	-,164	,160	
	Kurtosis	-,960	,318	

4.1.2 Menopausenstatus

Im vorliegenden Kollektiv befanden sich entsprechend der Altersstruktur 69,7% in der Postmenopause. 22,8% der Patientinnen befanden sich in der Prämenopause und bei 6,6% lag ein perimenopausales Stadium vor. 0,9% des Kollektivs waren männlich.

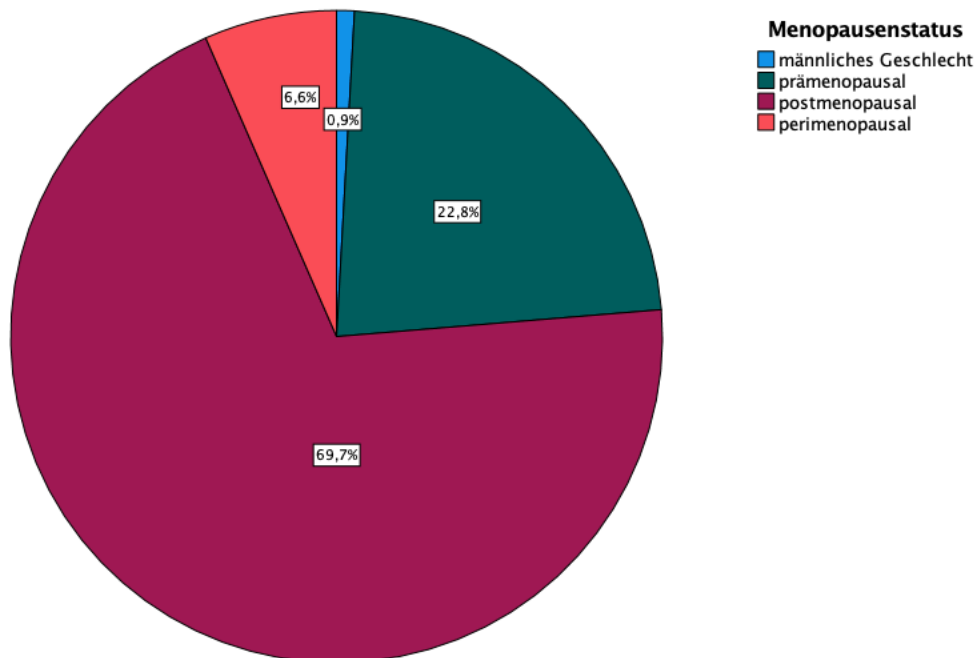


Abbildung 4: Menopausenstatus des Kollektivs

4.1.3 Tumorgröße

Die Größenverteilung ist entsprechend der pTNM-Klassifikation der WHO dargestellt. Die Hälfte aller Patientinnen wies im pathohistologischen Befund einen Tumor der Größe pT1 auf. 41,4% hatten einen pT2 Tumor, 7,3% einen pT3 Tumor und 1,3% der Patientinnen wiesen einen Tumor der Größe pT4 auf.

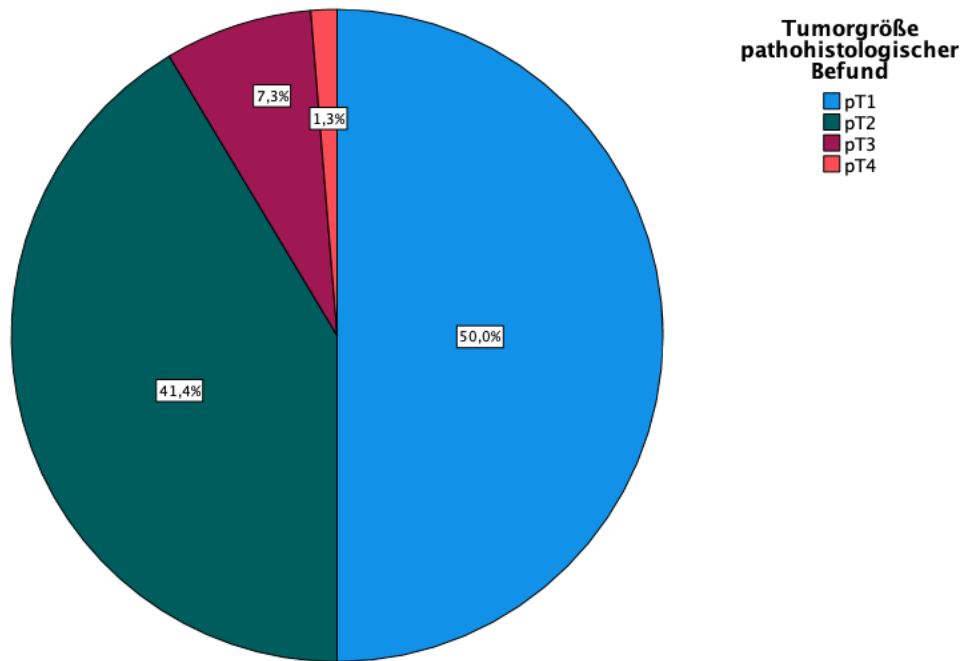


Abbildung 5: Verteilung der Tumortypen nach pathohistologischem Befund

4.1.4 Histologische Tumortypen

Der pathohistologische Befund stellt die Verteilung der Tumortypen dar.

Den größten Teil der Tumoren im Patientinnenkollektiv stellten mit 81% die invasiv duktales Karzinome/NST dar. Am zweithäufigsten fanden sich mit 12,1% invasiv lobuläre Karzinome. Bei 3,9% handelte es sich um weniger häufige Typen, wie muzinöse, tubuläre, papilläre und kribiforme Karzinome, welche hier als „seltene Tumortypen“ zusammengefasst wurden.

Bei 3% der Patientinnen ließen sich multiple Tumortypen nachweisen.

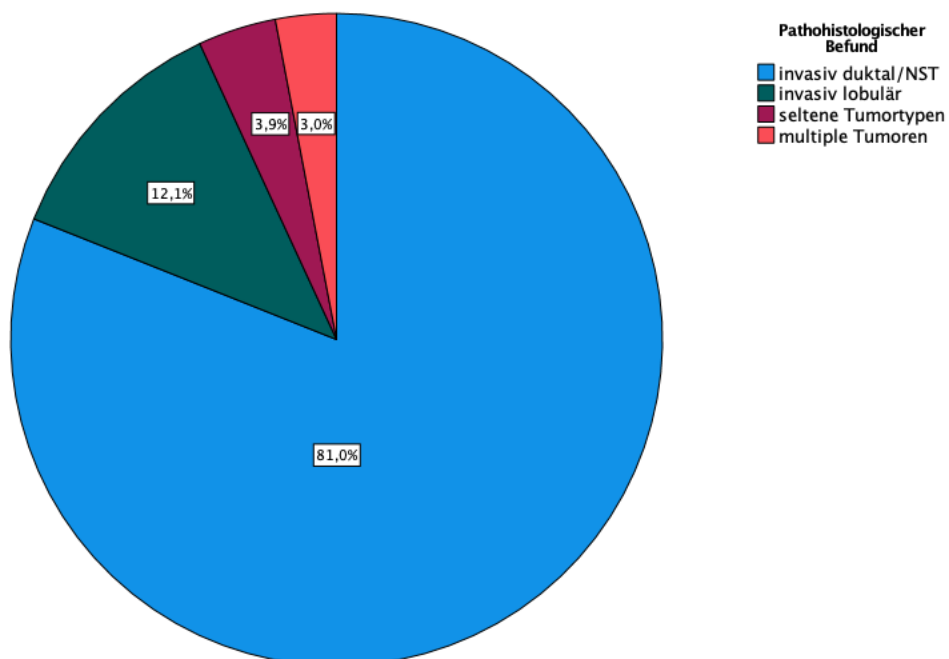


Abbildung 6: Verteilung der Tumoren nach Größe im pathohistologischen Befund

4.1.5 Grading der Primärtumoren

Die Tumoren im vorliegenden Patientinnenkollektiv wiesen unterschiedliche Differenzierungsgrade (Grading) auf. Ein G1 Tumor lag bei 20,3% des Kollektivs vor. Über die Hälfte machten G2 Tumoren aus (50,9%) und G3 Tumoren lagen zu 28,9% vor.

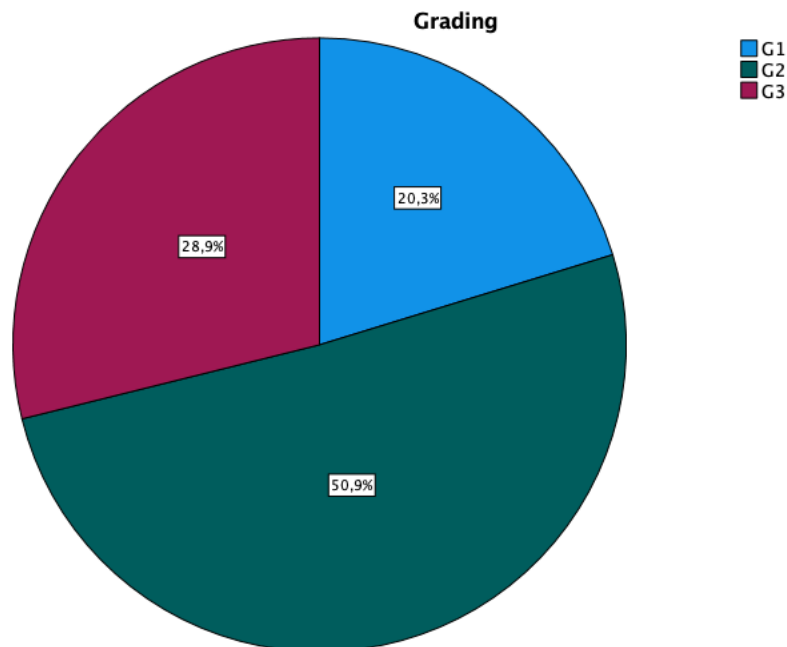


Abbildung 7: Verteilung der Tumoren nach Grading

4.1.6 Intrinsische Subtypen

Die Abbildung 8 stellt die Verteilung der intrinsischen Subtypen des Mammakarzinoms dar, die sich in der vorliegenden Arbeit an der Einteilung von Perou et al. orientieren (Perou *et al.*, 2000).

Den größten Teil stellt mit 42,7% der Subtyp Luminal A-like dar. Der Subtyp Luminal B-like unterteilt sich in Luminal B-like/HER2-negativ mit 37,9% und in 8,2% in Luminal B/HER2-positiv. Der Subtyp HER2 wurde bei 3% der Patientinnen nachgewiesen, 8,2% der Patientinnen des Kollektivs wiesen einen Triple negativen Tumor auf.

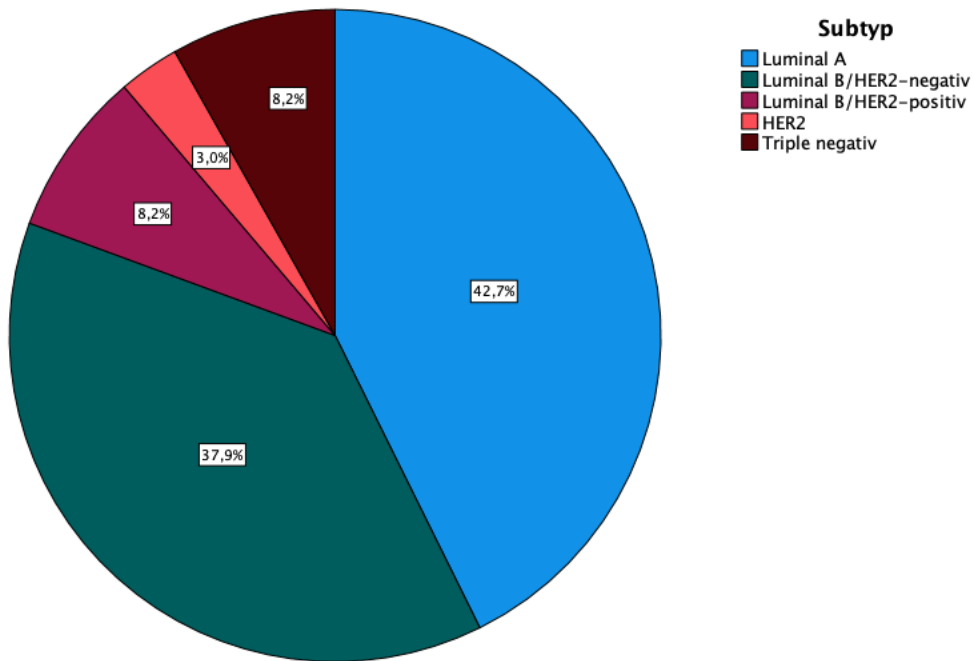


Abbildung 8: Verteilung der intrinsischen Subtypen des Mammakarzinoms

In Abbildung 9 wurden die intrinsischen Subtypen vom Luminalen Typ (Luminal A-like und Luminal B-like) den anderen Subtypen (HER2 und Triple negativ) gegenübergestellt. Die Luminale Gruppe macht 88,8% (206/232) der Tumoren des Patientinnenkollektivs aus. 11,2% (26/232) verfallen auf die anderen beiden Subtypen.

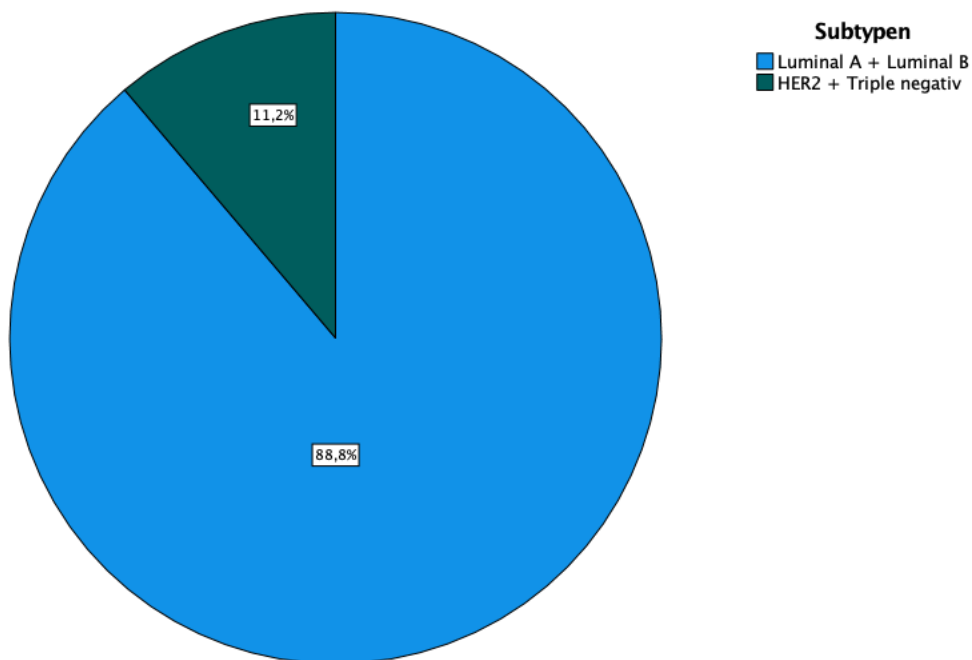


Abbildung 9: Gruppierte Verteilung der intrinsischen Subtypen des Mammakarzinoms

4.1.7 Axillärer Lymphknotenbefall

Die folgenden Graphiken zeigen die Verteilung des axillären Lymphknotenbefalls gemessen an der jeweiligen Gesamtzahl (%) bei verschiedenen Parametern.

Alter des Kollektivs

Abbildung 10 zeigt die Verteilung des axillären Lymphknotenbefalls nach Alter der Patientinnen zum Zeitpunkt der Operation. 6% der Patientinnen waren im Alter von 30-39 Jahren, davon wiesen 3,4% metastasenfrie Lymphknoten auf, bei 2,6% waren die Lymphknoten von Metastasen befallen. Der Anteil der 40-49-jährigen machte insgesamt 18,2% aus, davon lagen zu je 9,1% unauffällige und befallene Lymphknoten vor. 20,3% der Patientinnen waren zwischen 50-59 Jahre alt, davon waren bei 16,4% die axillären Lymphknoten nicht befallen, bei 3,9% konnten Metastasen nachgewiesen werden. Die Gruppe der 60-69-Jährigen machten 21,1% aus, die Lymphknoten waren bei 14,2% nicht befallen, bei 6,9% lagen Metastasen vor. 26,3% machten die 70-79-Jährigen aus, 19,4% dieser waren metastasenfrie, 6,9% wiesen Metastasen auf. Der Anteil der 80-89-Jährigen machte 7,7% aus, bei 4,7% waren die Lymphknoten unauffällig, bei 3% konnten Metastasen nachgewiesen werden. Bei den 90-99-jährigen wiesen alle Patientinnen Lymphknotenmetastasen auf, diese machten 0,4% des Gesamtkollektivs aus.

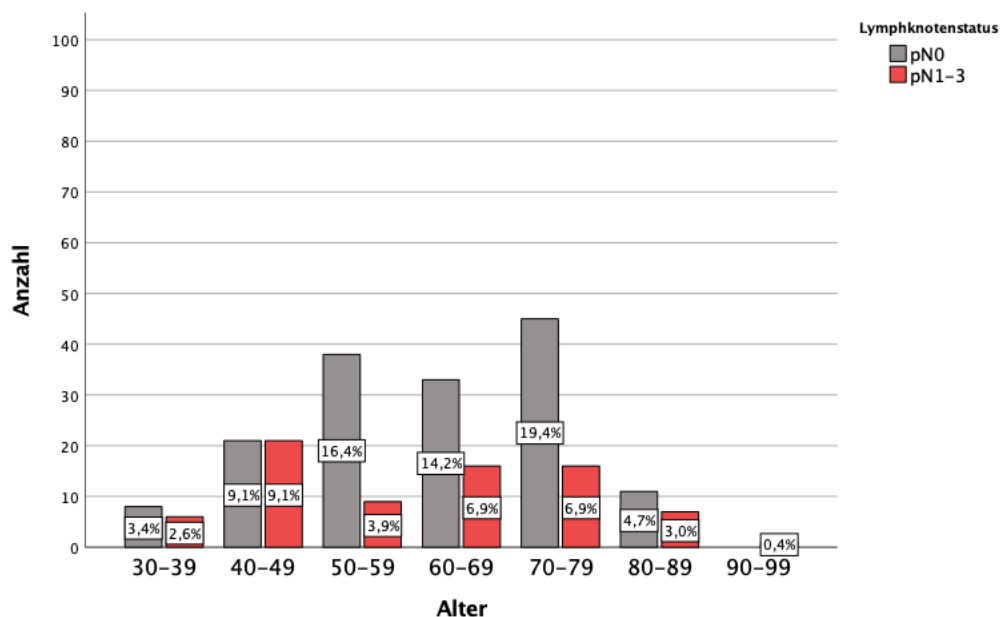


Abbildung 10: Anzahl der metastasierten Lymphknoten an der Gesamtzahl (%) je Altersdekade

Tumorgröße

Abbildung 11 zeigt die Verteilung des axillären Lymphknotenbefalls gemessen an der jeweiligen Gesamtzahl (%) je Tumorgröße (Chi-Quadrat-Test, $\chi^2(1) = 36,59$, $p < 0,001$). Es besteht ein signifikanter Zusammenhang bei der Korrelation auf dem Niveau 0,01 (zweiseitig). Im Gesamtkollektiv lag der Anteil der Patientinnen mit einem T1 Tumor lag bei 50%, davon wiesen 41,8% unauffällige Lymphknoten auf, 8,2% befallene Lymphknoten. 41,4% des Kollektivs hatten einen T2 Tumor, 23,3% der Patientinnen mit T2 Tumor wiesen metastasenfrie Lymphknoten auf, 18,1% von Metastasen befallene Lymphknoten. T3 Tumoren lagen zu 7,4% vor, davon war der Anteil der metastasierten Lymphknoten (5,2%)

höher als der Metastasenfreie (2,2%). Alle Patientinnen mit T4 Tumor wiesen befallene axilläre Lymphknoten auf, insgesamt waren dies 1,3% des Gesamtkollektivs.

Tabelle 7: Chi-Quadrat-Tests und statistische Korrelation der Tumorgroße in Bezug auf den axillären Lymphknotenbefall

Chi-Quadrat-Tests				Korrelationen			
	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)		Lymphknotenstatus		Tumorgroße pathohistologischer Befund
Pearson-Chi-Quadrat	36,596 ^a	3	<,001	Lymphknotenstatus	Pearson-Korrelation	1	,397**
Likelihood-Quotient	37,832	3	<,001		Sig. (2-seitig)		<,001
Zusammenhang linear-mit-linear	36,433	1	<,001		N	232	232
Anzahl der gültigen Fälle	232			Tumorgroße pathohistologischer Befund	Pearson-Korrelation	,397**	1
					Sig. (2-seitig)		<,001
					N	232	232

a. 2 Zellen (25,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist ,98.

** Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant.

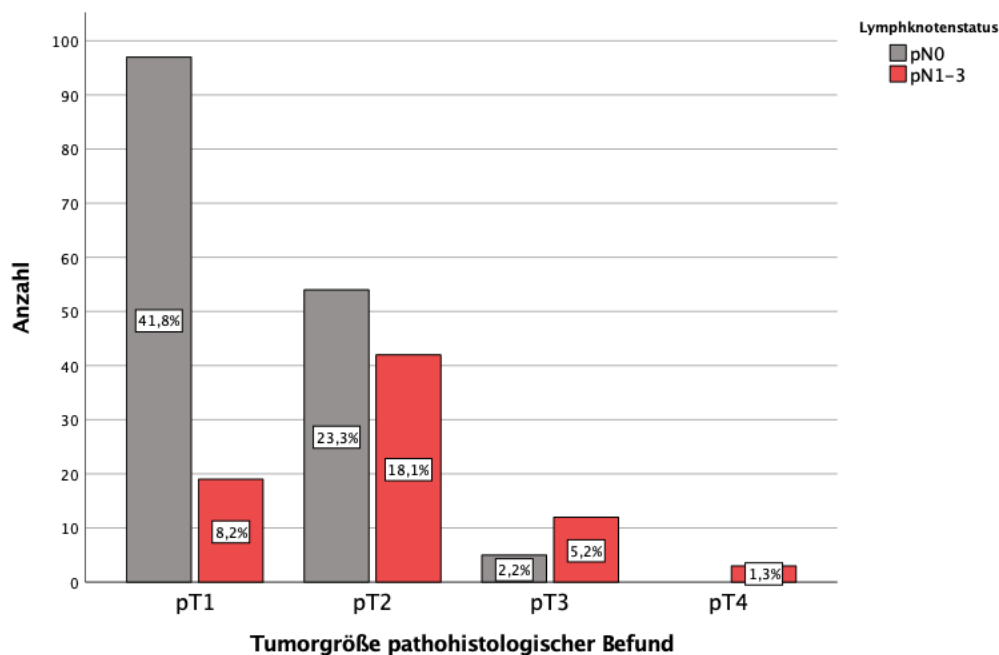


Abbildung 11: Anzahl der metastasierten Lymphknoten an der Gesamtzahl (%) je Tumorgroße

Histologische Tumortypen

Abbildung 12 zeigt die Verteilung des axillären Lymphknotenbefalls gemessen an der jeweiligen Gesamtzahl (%) der verschiedenen histologischen Tumortypen. Das Gesamtkollektiv wies zu 81,1% invasiv duktales/NST Mammakarzinome auf, davon waren bei 55,2% der Patientinnen die axillären Lymphknoten nicht von Metastasen befallen, bei 25,9% konnten Metastasen nachgewiesen werden. Bei den invasiv lobulären Tumoren (12,1%) waren 6,9% metastasenfrei, 5,2% von Metastasen befallen. Die Gruppe der seltenen Tumortypen (muzinös, tubulär,..) machten 3,9% des Gesamtkollektivs aus, davon wiesen 3% unauffällige Lymphknoten auf, 0,9% Auffällige. Bei den Patientinnen mit mehreren

verschiedenen Tumortypen (3,1%) waren die Lymphknoten bei 2,2% metastasenfrem und bei 0,9% von Metastasen befallen.

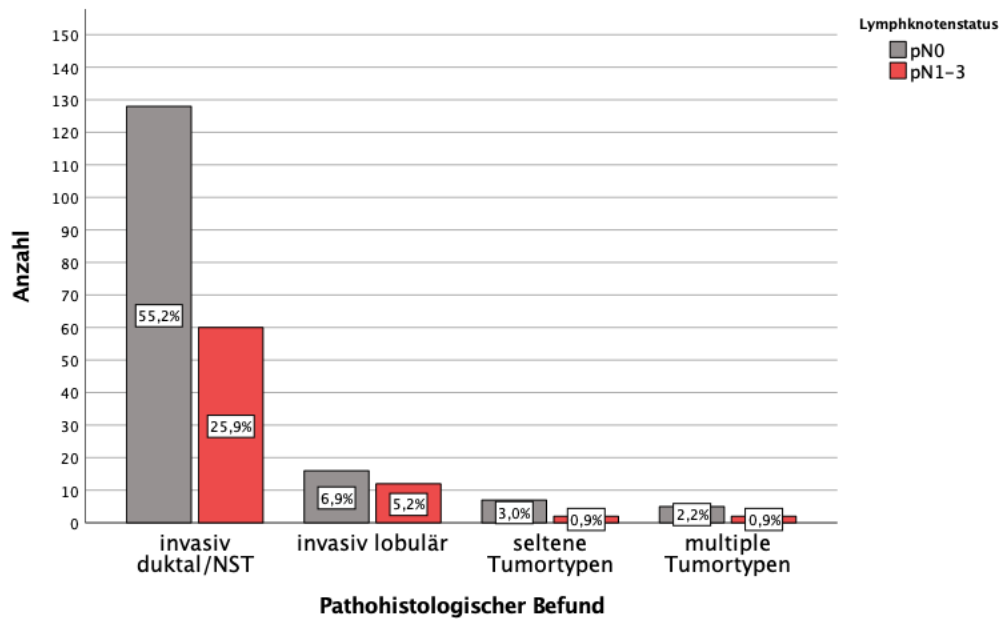


Abbildung 12: Anzahl der metastasierten Lymphknoten an der Gesamtzahl (%) je Tumortyp

Intrinsische Subtypen

Abbildung 13 zeigt die Verteilung des axillären Lymphknotenbefalls gemessen an der jeweiligen Gesamtzahl (%) je Subtyp. Es besteht eine signifikante Korrelation auf dem Niveau 0,05 (zweiseitig).

Patientinnen mit einem Luminal A-like Tumor (42,6% des Gesamtkollektivs) wiesen zu 32,3% unauffällige Lymphknoten auf, bei 10,3% waren die Lymphknoten von Metastasen befallen. 37,9% des Kollektivs wiesen einen Luminal B-like/HER2-negativen Subtyp auf, davon waren die Lymphknoten bei 22,8% des Kollektivs unauffällig, bei 15,1% von Metastasen befallen. Luminal B-like/HER2-positive Tumoren lagen zu 8,2% vor, davon wiesen 6% der Patientinnen unauffällige Lymphknoten auf, 2,2% Befallene. Beim HER2 Subtyp (3% des Gesamtkollektivs) waren die Lymphknoten zu 1,3% metastasenfrem, bei 1,7% von Metastasen befallen. Patientinnen mit Triple negativem Tumor machten 8,1% aus, 4,7% wiesen unauffällige und 3,4% befallene Lymphknoten auf.

Tabelle 8: Statistische Korrelationen der intrinsischen Subtypen

Korrelationen			Lymphknoten status	Subtyp
Spearman-Rho	Lymphknotenstatus	Korrelationskoeffizient	1,000	,144*
		Sig. (2-seitig)	.	,028
		N	232	232
	Subtyp	Korrelationskoeffizient	,144*	1,000
		Sig. (2-seitig)	,028	.
		N	232	232

*. Die Korrelation ist auf dem 0,05 Niveau signifikant (zweiseitig).

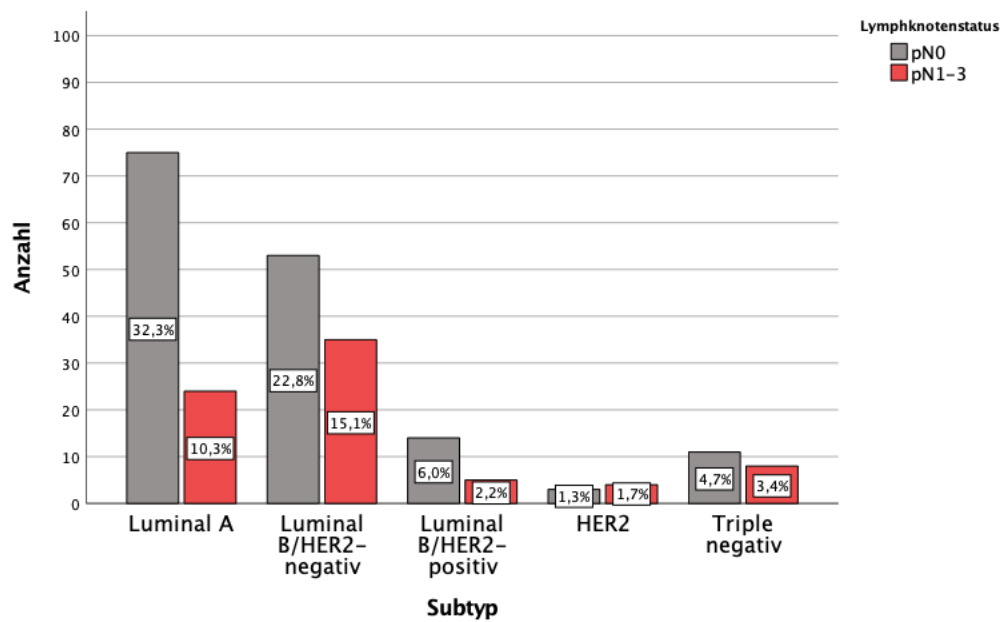


Abbildung 13: Anzahl der metastasierten Lymphknoten an der Gesamtzahl (%) je Subtyp

Grading

Abbildung 14 zeigt die Verteilung des axillären Lymphknotenbefalls gemessen an der jeweiligen Gesamtzahl (%) je Grading ($p < 0,05$).

Der Anteil der Patientinnen des Kollektivs mit einem G1 Tumor lag bei 20,3%, davon waren die Lymphknoten bei 17,3% der Patientinnen metastasenfrei, bei 3% von Metastasen befallen. Einen G2 Tumor wiesen 50,2% des Kollektivs auf, 34,2% der Patientinnen wiesen unauffällige Lymphknoten auf, 16,5% von Metastasen Befallene. 29% des Gesamtkollektivs hatten einen G3 Tumor, davon waren die Lymphknoten in 16% der Fälle metastasenfrei, bei 13% von Metastasen befallen.

Tabelle 9: Chi-Quadrat-Test und statistische Korrelationen des Gradings

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)
Pearson-Chi-Quadrat	11,250 ^a	2	,004
Likelihood-Quotient	11,989	2	,002
Zusammenhang linear-mit-linear	11,021	1	<,001
Anzahl der gültigen Fälle	231		

a. 0 Zellen (0,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 15,26.

Korrelationen

		Lymphknoten status	Grading
Spearman-Rho	Lymphknotenstatus	Korrelationskoeffizient	1,000
		Sig. (2-seitig)	.
		N	232
Grading		Korrelationskoeffizient	,218**
		Sig. (2-seitig)	<,001
		N	231

** . Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant (zweiseitig).

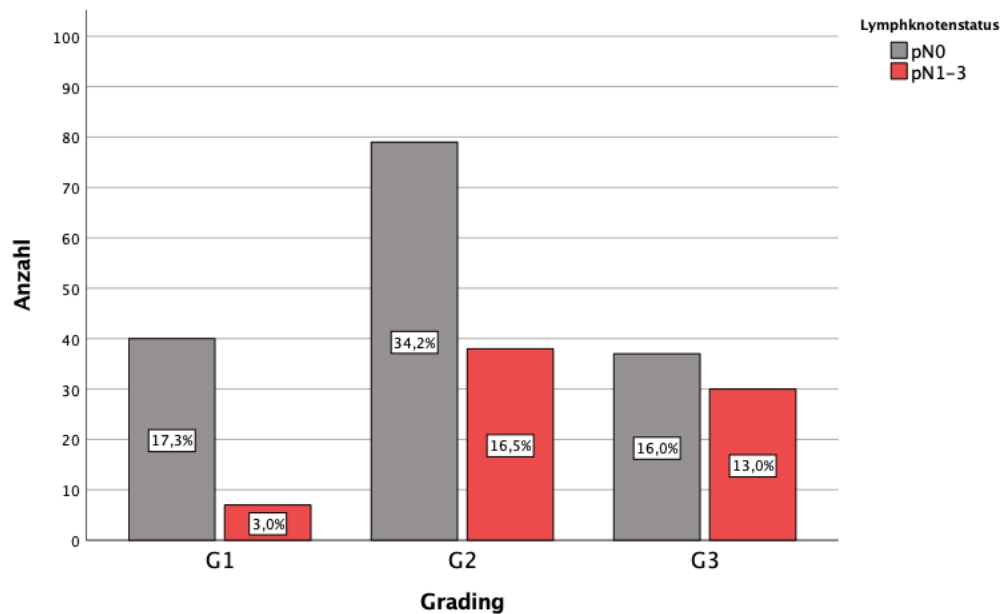


Abbildung 14: Anzahl der metastasierten Lymphknoten an der Gesamtzahl (%) je Grading

4.2 Sensitivität und Spezifität der präoperativen Einschätzung des Lymphknotenstatus

4.2.1 Sensitivität und Spezifität des gesamten Kollektivs

Das gesamte Patientinnenkollektiv erhielt präoperativ eine sonographische Befundung der axillären Lymphknoten durch die Gynäkologie und Radiologie der Universitätsmedizin Mainz. Anhand von Kreuztabellen wurden die jeweiligen präoperativen Einschätzungen des Lymphknotenstatus dem postoperativen histopathologischen Befund (pN) gegenübergestellt.

Die axillären Lymphknoten wurden als unauffällig, nicht sicher suspekt und suspekt befundet.

Tabelle 10: Sonographische Einschätzung der axillären Lymphknoten durch die Gynäkologie und Radiologie, absolute Zahlen

Befundung	Gynäkologie	Radiologie
unauffällig	177	140
nicht sicher suspekt	21	49
suspekt	34	43
gesamt	232	232

Im klinischen Alltag wird ein nicht sicher suspekter Befund, den Unauffälligen zugeordnet. Aus diesem Grund erfolgte die endgültige Einteilung in unauffällig und suspekt. Insgesamt wurde der Lymphknotenstatus durch den histopathologischen Befund in 76/232 Fällen als metastasiert und in 156/232 Fällen als metastasenfrei bestätigt.

Tabelle 11: sonographische Einschätzung (s.o.) und histopathologische Verifizierung des Lymphknotenstatus, absolute Zahlen

Befundung	Gynäkologie	Radiologie	Pathologie
unauffällig	198	189	156
suspekt	34	43	76
gesamt	232	232	232

Sonographische Gesamteinschätzung durch die Gynäkologie

Bei der Ultraschalluntersuchung durch die Gynäkologie wurden in 32/76 Untersuchungen die Lymphknoten als richtig positiv beurteilt, 44/76 Befundungen wurden als unauffällig eingeschätzt, obwohl die Lymphknoten tatsächlich von Tumorzellen befallen waren.

Insgesamt 154/156 Lymphknotenbefundungen wurden als richtig negativ eingeschätzt. Bei 2/156 Untersuchungen, die als suspekt bewertet wurden, fanden sich in der pathohistologischen Untersuchung keine Lymphknotenmetastasen.

Daraus ergibt sich eine Sensitivität von 42,1% und eine Spezifität von 98,7%. Der positive prädiktive Wert des gynäkologischen Ultraschallbefundes liegt bei 94,1%, der negative prädiktive Wert bei 77,8%.

Tabelle 12: Sensitivität, Spezifität, positiver prädiktiver Wert, negativer prädiktiver Wert des gesamten Patientinnenkollektivs für die Einschätzung des Lymphknotenstatus durch die Gynäkologie

		Lymphknotenstatus			
		pN0	pN1-3	Gesamt	
Ultraschallbefund Gynäkologie	unauffällig	Anzahl	154	44	198
		% von Ultraschallbefund Gynäkologie	77,8%	22,2%	100,0%
		% von Lymphknotenstatus	98,7%	57,9%	85,3%
	suspekt	Anzahl	2	32	34
		% von Ultraschallbefund Gynäkologie	5,9%	94,1%	100,0%
		% von Lymphknotenstatus	1,3%	42,1%	14,7%

Gesamt	Anzahl	156	76	232
	% von Ultraschallbefund Gynäkologie	67,2%	32,8%	100,0%
	% von Lymphknotenstatus	100,0%	100,0%	100,0%

Sonographische Gesamteinschätzung durch die Radiologie

Bei der Untersuchung durch die Radiologie wurden bei 37/76 Untersuchungen die Lymphknoten als richtig positiv beurteilt, 39/76 Befundungen wurden als unauffällig eingeschätzt, obwohl die Lymphknoten tatsächlich von Tumorzellen befallen waren. Insgesamt wurden 150/156 Befunde als richtig negativ eingeschätzt, 6/156 als falsch positiv. Daraus ergibt sich eine Sensitivität von 48,7% und eine Spezifität von 96,2%. Der positive prädiktive Wert des radiologischen Ultraschallbefundes liegt bei 86%, der negative prädiktive Wert bei 79,4%.

Tabelle 13: Sensitivität, Spezifität, positiver prädiktiver Wert, negativer prädiktiver Wert des gesamten Patientinnenkollektivs für die Einschätzung des Lymphknotenstatus durch die Radiologie

		Lymphknotenstatus			
		pN0	pN1-3	Gesamt	
Ultraschallbefund Radiologie	unauffällig	Anzahl	150	39	189
		% von Ultraschallbefund Radiologie	79,4%	20,6%	100,0%
		% von Lymphknotenstatus	96,2%	51,3%	81,5%
	suspekt	Anzahl	6	37	43
		% von Ultraschallbefund Radiologie	14,0%	86,0%	100,0%
		% von Lymphknotenstatus	3,8%	48,7%	18,5%
Gesamt	Anzahl	156	76	232	

	% von Ultraschallbefund Radiologie	67,2%	32,8%	100,0%
	% von Lymphknotenstatus	100,0%	100,0%	100,0%

Kumulierte sonographische Gesamteinschätzung

Die Arbeit untersuchte, ob eine Doppelbefundung der axillären Lymphknoten durch die Fachdisziplinen der Gynäkologie und der Radiologie der Universitätsmedizin Mainz, die Genauigkeit der Einschätzung erhöht.

Schätze eine Fachdisziplin einen Lymphknoten als *suspekt* ein, wurde dieser in der Gesamtbeurteilung als *suspekt* angesehen.

In der Tabelle 33 sind Sensitivität, Spezifität, PPW und NPW der Doppelbefundung aufgezeigt.

Bei der Doppelbefundung durch die Gynäkologie und die Radiologie wurden insgesamt 150/156 Befunde als richtig negativ eingeschätzt, 6/156 als falsch positiv. Bei 39/76 Untersuchungen wurden die Lymphknoten als richtig positiv beurteilt, bei 37/76 als unauffällig eingeschätzten Befunden, wurden in der pathohistologischen Untersuchung Lymphknotenmetastasen nachgewiesen. Es ergibt sich eine **Sensitivität von 51,3%** und eine **Spezifität von 96,2%**. Der positive prädiktive Wert der Doppelbefundung liegt bei 86,7%, der negative prädiktive Wert bei 80,2%.

Tabelle 14: Doppelbefundung: Sensitivität und Spezifität des Lymphknotenstatus beim gesamten Patientinnenkollektiv

		Lymphknotenstatus			
		pN0	pN1-3	Gesamt	
Ultraschall Doppelbefundung	unauffällig	Anzahl	150	37	187
		% von Lymphknotenstatus	96,2%	48,7%	80,6%
	suspekt	Anzahl	6	39	45
		% von Lymphknotenstatus	3,8%	51,3%	19,4%
Gesamt	Anzahl	156	76	232	
	% von Lymphknotenstatus	100,0%	100,0%	100,0%	

Tabelle 15: Sensitivität und Spezifität des Lymphknotenstatus beim gesamten Patientinnenkollektiv

Gütekriterien (%)	Lymphknoten Status Gynäkologie	Lymphknoten Status Radiologie	Lymphknoten Status Doppelbefundung
Sensitivität	42,1	48,7	51,3
Spezifität	98,7	96,2	96,2

4.2.2 Sensitivität und Spezifität in Abhängigkeit vom intrinsischen Subtyp

Ziel der Arbeit war es die Sensitivität und Spezifität des präoperativen axillären Ultraschalls zur Aussage einer lymphogenen Metastasierung in Abhängigkeit vom molekularen Subtyp zu untersuchen: Hierfür wurde die Genauigkeit der Einschätzung je Subtyp analysiert.

Im Folgenden wird zunächst die Einschätzung der gynäkologischen Ultraschalluntersuchung eingegangen, dann auf die Radiologische. Anschließend wird die kumulierte Statistik bei Doppelbefundung präsentiert.

Gynäkologie: Subtyp Luminal A-like

Für die Einschätzung des Lymphknotenstatus durch die Gynäkologie für den Subtyp Luminal A-like ergab sich eine Sensitivität von 12,5% und eine Spezifität von 100%. Alle als unauffällig eingeschätzten Befunde wurden durch die Pathologie als unauffällig bestätigt. Von insgesamt 24 tatsächlich metastasierten Befunden, wurden 3 als suspekt/richtig positiv eingeschätzt und 21 als falsch negativ.

Tabelle 16: Sensitivität und Spezifität des Lymphknotenstatus bei Luminal A-like Tumor, Einschätzung Gynäkologie

		Lymphknotenstatus			
		pN0	pN1-3	Gesamt	
Ultraschallbefund Gynäkologie	unauffällig	Anzahl	75	21	96
		% von Lymphknotenstatus	100,0%	87,5%	97,0%
	suspekt	Anzahl	0	3	3
		% von Lymphknotenstatus	0,0%	12,5%	3,0%
Gesamt	Anzahl	75	24	99	
	% von Lymphknotenstatus	100,0%	100,0%	100,0%	

Gynäkologie: Subtyp Luminal B-like (HER2/neu negativ)

Für den Subtyp Luminal B-like (HER2/neu negativ) ergab sich eine Sensitivität von 51,4% und eine Spezifität von 100%. 53/53 Befunden wurden richtig negativ eingeschätzt, 18/35 als richtig positiv und 17/35 als falsch negativ.

Tabelle 17: Sensitivität und Spezifität des Lymphknotenstatus bei Luminal B-like/HER2-negativ Tumor, Einschätzung Gynäkologie

			Lymphknotenstatus		
			pN0	pN1-3	Gesamt
Ultraschallbefund Gynäkologie	unauffällig	Anzahl	53	17	70
		% von Lymphknotenstatus	100,0%	48,6%	79,5%
	suspekt	Anzahl	0	18	18
		% von Lymphknotenstatus	0,0%	51,4%	20,5%
Gesamt	Anzahl		53	35	88
	% von Lymphknotenstatus		100,0%	100,0%	100,0%

Gynäkologie: Subtyp Luminal B-like/HER2-positiv

Für den Subtyp Luminal B-like/HER2-positiv ergab sich eine Sensitivität von 80% und eine Spezifität von 92,9%. 13/14 Befunden wurden richtig negativ eingeschätzt, 1/14 als falsch negativ. 4/5 als richtig positiv und 1/5 als falsch positiv.

Tabelle 18: Sensitivität und Spezifität des Lymphknotenstatus bei Luminal B-like/HER2-positiv Tumor, Einschätzung Gynäkologie

			Lymphknotenstatus		
			pN0	pN1-3	Gesamt
Ultraschallbefund Gynäkologie	unauffällig	Anzahl	13	1	14
		% von Lymphknotenstatus	92,9%	20,0%	73,7%
	suspekt	Anzahl	1	4	5
		% von Lymphknotenstatus	7,1%	80,0%	26,3%
Gesamt	Anzahl		14	5	19

	% von Lymphknotenstatus	100,0%	100,0%	100,0%
--	-------------------------	--------	--------	--------

Gynäkologie: Subtyp HER2

Für den Subtyp HER2 ergab sich eine Sensitivität von 50% und eine Spezifität von 100%. 3/3 Befunden wurden als richtig negativ und 2/4 als richtig positiv eingeschätzt. 2/4 Befunden waren als falsch negativ.

Tabelle 19: Sensitivität und Spezifität des Lymphknotenstatus bei HER2 Tumor, Einschätzung Gynäkologie

			Lymphknotenstatus		
			pN0	pN1-3	Gesamt
Ultraschallbefund Gynäkologie	unauffällig	Anzahl	3	2	5
		% von Lymphknotenstatus	100,0%	50,0%	71,4%
	suspekt	Anzahl	0	2	2
		% von Lymphknotenstatus	0,0%	50,0%	28,6%
Gesamt	Anzahl	3	4	7	
	% von Lymphknotenstatus	100,0%	100,0%	100,0%	

Gynäkologie: Subtyp Triple negativ

Für den Subtyp Triple negativ ergab sich eine Sensitivität von 62,5% und eine Spezifität von 90,9%. 10/11 Befunden wurden richtig negativ eingeschätzt, 1/11 als falsch positiv. 5/8 wurden als richtig positiv und 3/8 als falsch negativ.

Tabelle 20: Sensitivität und Spezifität des Lymphknotenstatus bei Triple negativ Tumor, Einschätzung Gynäkologie

			Lymphknotenstatus		
			pN0	pN1-3	Gesamt
Ultraschallbefund Gynäkologie	unauffällig	Anzahl	10	3	13
		% von Lymphknotenstatus	90,9%	37,5%	68,4%
	suspekt	Anzahl	1	5	6
		% von Lymphknotenstatus	9,1%	62,5%	31,6%

Gesamt	Anzahl	11	8	19
	% von Lymphknotenstatus	100,0%	100,0%	100,0%

Radiologie: Subtyp Luminal A-like

Für die radiologische Einschätzung des Lymphknotenstatus für den Subtyp Luminal A-like ergab sich eine Sensitivität von 25% und eine Spezifität von 98,7%. 74/75 Befunden wurden als richtig negativ eingeschätzt, 1/75 als falsch positiv. 6/24 Befunden waren richtig positiv, 18/24 falsch negativ.

Tabelle 21: Sensitivität und Spezifität des Lymphknotenstatus bei Luminal A-like Tumor, Einschätzung Radiologie

			Lymphknotenstatus		
			pN0	pN1-3	Gesamt
Ultraschallbefund Radiologie	unauffällig	Anzahl	74	18	92
		% von Lymphknotenstatus	98,7%	75,0%	92,9%
	suspekt	Anzahl	1	6	7
		% von Lymphknotenstatus	1,3%	25,0%	7,1%
Gesamt	Anzahl	75	24	99	
	% von Lymphknotenstatus	100,0%	100,0%	100,0%	

Radiologie: Subtyp Luminal B-like/HER2-negativ

Für den Subtyp Luminal B-like/HER2-negativ ergab sich eine Sensitivität von 48,6% und eine Spezifität von 96,2%. 51/53 Befunden wurden richtig negativ eingeschätzt, 2/53 falsch positiv. 17/35 waren richtig positiv und 18/35 falsch negativ.

Tabelle 22: Sensitivität und Spezifität des Lymphknotenstatus bei Luminal B-like/HER2-negativ Tumor, Einschätzung Radiologie

			Lymphknotenstatus		
			pN0	pN1-3	Gesamt
Ultraschallbefund Radiologie	unauffällig	Anzahl	51	18	69
		% von Lymphknotenstatus	96,2%	51,4%	78,4%
	suspekt	Anzahl	2	17	19

	% von Lymphknotenstatus	3,8%	48,6%	21,6%
Gesamt	Anzahl	53	35	88
	% von Lymphknotenstatus	100,0%	100,0%	100,0%

Radiologie: Subtyp Luminal B-like/HER2-positiv

Für den Subtyp Luminal B-like/HER2-positiv ergab sich eine Sensitivität von 80% und eine Spezifität von 92,9%. 13/14 Befunden wurden richtig negativ eingeschätzt, 1/14 falsch positiv. 4/5 waren richtig positiv und 1/5 falsch negativ.

Tabelle 23: Sensitivität und Spezifität des Lymphknotenstatus bei Luminal B-like/HER2-positiv Tumor, Einschätzung Radiologie

		Lymphknotenstatus			
		pN0	pN1-3	Gesamt	
Ultraschallbefund Radiologie	unauffällig	Anzahl	13	1	14
		% von Lymphknotenstatus	92,9%	20,0%	73,7%
	suspekt	Anzahl	1	4	5
		% von Lymphknotenstatus	7,1%	80,0%	26,3%
Gesamt	Anzahl	14	5	19	
	% von Lymphknotenstatus	100,0%	100,0%	100,0%	

Radiologie: Subtyp HER2

Für den Subtyp HER2 ergab sich eine Sensitivität von 75% und eine Spezifität von 100%. 3/3 Befunden wurden richtig negativ eingeschätzt. 3/4 waren richtig positiv und 1/4 falsch negativ.

Tabelle 24: Sensitivität und Spezifität des Lymphknotenstatus bei HER2 Tumor, Einschätzung Radiologie

		Lymphknotenstatus			
		pN0	pN1-3	Gesamt	
	unauffällig	Anzahl	3	1	4

Ultraschallbefund Radiologie	% von Lymphknotenstatus	100,0%	25,0%	57,1%	
	suspekt	Anzahl	0	3	3
	% von Lymphknotenstatus	0,0%	75,0%	42,9%	
Gesamt	Anzahl	3	4	7	
	% von Lymphknotenstatus	100,0%	100,0%	100,0%	

Radiologie: Subtyp Triple negativ

Für den Subtyp Triple negativ ergab sich eine Sensitivität von 87,5% und eine Spezifität von 81,8%. 9/11 Befunden wurden richtig negativ eingeschätzt, 2/11 falsch positiv. 7/8 waren richtig positiv und 1/8 falsch negativ.

Tabelle 25: Sensitivität und Spezifität des Lymphknotenstatus bei Triple negativ Tumor, Einschätzung Radiologie

		Lymphknotenstatus			
		pN0	pN1-3	Gesamt	
Ultraschallbefund Radiologie	unauffällig	Anzahl	9	1	10
		% von Lymphknotenstatus	81,8%	12,5%	52,6%
	suspekt	Anzahl	2	7	9
		% von Lymphknotenstatus	18,2%	87,5%	47,4%
Gesamt	Anzahl	11	8	19	
	% von Lymphknotenstatus	100,0%	100,0%	100,0%	

Zusammenfassung der luminalen Subtypen und HER2/Triple negativ

Anschließend wurden die molekularen Subtypen Luminal A-like und Luminal B-like, sowie die Subtypen HER2 und Triple negativ zusammengefasst.

Es wurden die Sensitivität und Spezifität der Einschätzung des Lymphknotenstatus berechnet.

Gynäkologie: Subtypen Luminal A-like und Luminal B-like

Für die gynäkologische Einschätzung der Subtypen Luminal A-like und Luminal B-like ergab sich eine Sensitivität von 39,1% und eine Spezifität von 99,3%. 25/64 Befunden wurden als richtig positiv, 39/64 als falsch negativ erkannt. Richtig negativ waren 141/142 und falsch positiv 1/141.

Tabelle 26: Sensitivität und Spezifität des Lymphknotenstatus der Subtypen Luminal A-like und Luminal B-like, Einschätzung Gynäkologie

			Lymphknotenstatus		
			pN0	pN1-3	Gesamt
Ultraschallbefund Gynäkologie	unauffällig	Anzahl	141	39	180
		% von Lymphknotenstatus	99,3%	60,9%	87,4%
	suspekt	Anzahl	1	25	26
		% von Lymphknotenstatus	0,7%	39,1%	12,6%
Gesamt	Anzahl		142	64	206
	% von Lymphknotenstatus		100,0%	100,0%	100,0%

Gynäkologie: Subtypen HER2 und Triple negativ

Für die Subtypen HER2 und Triple negativ ergab sich eine Sensitivität von 58,3% und eine Spezifität von 92,9%. 7/12 Befunden waren richtig positiv, 5/12 falsch negativ. 13/14 Befunden wurden richtig negativ und 1/14 als falsch positiv erkannt.

Tabelle 27: Sensitivität und Spezifität des Lymphknotenstatus der Subtypen HER2 und Triple negativ, Einschätzung Gynäkologie

			Lymphknotenstatus		
			pN0	pN1-3	Gesamt
Ultraschallbefund Gynäkologie	unauffällig	Anzahl	13	5	18
		% von Lymphknotenstatus	92,9%	41,7%	69,2%
	suspekt	Anzahl	1	7	8
		% von Lymphknotenstatus	7,1%	58,3%	30,8%
Gesamt	Anzahl		14	12	26
	% von Lymphknotenstatus		100,0%	100,0%	100,0%

Radiologie: Subtypen Luminal A-like und Luminal B-like

Für die radiologische Einschätzung der Subtypen Luminal A-like und Luminal B-like ergab sich eine Sensitivität von 42,2% und eine Spezifität von 97,2%. 27/64 Befunden wurden als richtig

positiv, 37/64 als falsch negativ erkannt. Richtig negativ waren 138/142 und falsch positiv 4/141.

Tabelle 28: Sensitivität und Spezifität des Lymphknotenstatus der Subtypen Luminal A-like und Luminal B-like, Einschätzung Radiologie

			Lymphknotenstatus		
			pN0	pN1-3	Gesamt
Ultraschallbefund Radiologie	unauffällig	Anzahl	138	37	175
		% von Lymphknotenstatus	97,2%	57,8%	85,0%
	suspekt	Anzahl	4	27	31
		% von Lymphknotenstatus	2,8%	42,2%	15,0%
Gesamt	Anzahl		142	64	206
	% von Lymphknotenstatus		100,0%	100,0%	100,0%

Radiologie: Subtypen HER2 und Triple negativ

Für die Subtypen HER2 und Triple negativ ergab sich eine Sensitivität von 83,3% und eine Spezifität von 85,7%. 10/12 Befunden waren richtig positiv, 2/12 falsch negativ. 12/14 Befunden wurden richtig negativ und 2/14 als falsch positiv erkannt.

Tabelle 29: Sensitivität und Spezifität des Lymphknotenstatus der Subtypen HER2 und Triple negativ, Einschätzung Radiologie

			Lymphknotenstatus		
			pN0	pN1-3	Gesamt
Ultraschallbefund Radiologie	unauffällig	Anzahl	12	2	14
		% von Lymphknotenstatus	85,7%	16,7%	53,8%
	suspekt	Anzahl	2	10	12
		% von Lymphknotenstatus	14,3%	83,3%	46,2%
Gesamt	Anzahl		14	12	26
	% von Lymphknotenstatus		100,0%	100,0%	100,0%

Kumulierte sonographische Gesamteinschätzung in Abhängigkeit vom intrinsischen SubtypDoppelbefundung: Subtyp Luminal A-like

Für den Subtyp Luminal A-like ergab sich bei der Doppelbefundung eine Sensitivität von 25% und eine Spezifität von 98,7%.

Tabelle 30: Sensitivität und Spezifität des Lymphknotenstatus bei Luminal A-like Tumor, Doppelbefundung

			Lymphknotenstatus		
			pN0	pN1-3	Gesamt
Ultraschall Doppelbefundung	unauffällig	Anzahl	74	18	92
		% von Lymphknotenstatus	98,7%	75,0%	92,9%
	suspekt	Anzahl	1	6	7
		% von Lymphknotenstatus	1,3%	25,0%	7,1%
Gesamt	Anzahl		75	24	99
	% von Lymphknotenstatus		100,0%	100,0%	100,0%

Doppelbefundung: Subtyp Luminal B-like/HER2-negativ

Für den Subtyp Luminal B-like/HER2-negativ ergab sich bei der Doppelbefundung eine Sensitivität von 54,3% und eine Spezifität von 96,2%.

Tabelle 31: Sensitivität und Spezifität des Lymphknotenstatus bei Luminal B-like/HER2-negativ Tumor, Doppelbefundung

			Lymphknotenstatus		
			pN0	pN1-3	Gesamt
Ultraschall Doppelbefundung	unauffällig	Anzahl	51	16	67
		% von Lymphknotenstatus	96,2%	45,7%	76,1%
	suspekt	Anzahl	2	19	21
		% von Lymphknotenstatus	3,8%	54,3%	23,9%

Gesamt	Anzahl	53	35	88
	% von Lymphknotenstatus	100,0%	100,0%	100,0%

Doppelbefundung: Subtyp Luminal B-like/HER2-positiv

Tabelle 32 zeigt die Ergebnisse für den Subtyp Luminal B-like/HER2-positiv bei der Doppelbefundung. Es ergab sich eine Sensitivität von 80% und eine Spezifität von 92,9%.

Tabelle 32: Sensitivität und Spezifität des Lymphknotenstatus bei Luminal B-like/HER2-positiv Tumor, Doppelbefundung

		Lymphknotenstatus			
		pN0	pN1-3	Gesamt	
Ultraschall Doppelbefundung	unauffällig	Anzahl	13	1	14
		% von Lymphknotenstatus	92,9%	20,0%	73,7%
	suspekt	Anzahl	1	4	5
		% von Lymphknotenstatus	7,1%	80,0%	26,3%
Gesamt	Anzahl	14	5	19	
	% von Lymphknotenstatus	100,0%	100,0%	100,0%	

Doppelbefundung: Subtyp HER2

Für den Subtyp HER2 ergab sich bei der Doppelbefundung eine Sensitivität von 75% und eine Spezifität von 100%.

Tabelle 33: Sensitivität und Spezifität des Lymphknotenstatus bei HER2 Tumor, Doppelbefundung

		Lymphknotenstatus			
		pN0	pN1-3	Gesamt	
	unauffällig	Anzahl	3	1	4

Ultraschall Doppelbefundung		% von Lymphknotenstatus	100,0%	25,0%	57,1%
	suspekt	Anzahl	0	3	3
		% von Lymphknotenstatus	0,0%	75,0%	42,9%
Gesamt	Anzahl	3	4	7	
	% von Lymphknotenstatus	100,0%	100,0%	100,0%	

Doppelbefundung: Subtyp Triple negativ

Für den Subtyp Triple negativ ergab sich bei der Doppelbefundung eine Sensitivität von 87,5% und eine Spezifität von 81,8%.

Tabelle 34: Sensitivität und Spezifität des Lymphknotenstatus bei Triple negativem Tumor, Doppelbefundung

		Lymphknotenstatus			
		pN0	pN1-3	Gesamt	
Ultraschall Doppelbefundung	unauffällig	Anzahl	9	1	10
		% von Lymphknotenstatus	81,8%	12,5%	52,6%
	suspekt	Anzahl	2	7	9
		% von Lymphknotenstatus	18,2%	87,5%	47,4%
Gesamt	Anzahl	11	8	19	
	% von Lymphknotenstatus	100,0%	100,0%	100,0%	

Tabelle 35: Zusammenfassung intrinsische Subtypen: Sensitivität und Spezifität des Lymphknotenstatus

Subtyp	Gütekriterien (%)	LK-Status Gynäkologie	LK-Status Radiologie	LK-Status Doppelbefundung
Luminal A-like	Sensitivität	12,5	25	25
	Spezifität	100	98,7%	98,7%

Luminal B-like/HER2-negativ	Sensitivität	51,4	48,6	54,3
	Spezifität	100	96,2	96,2
Luminal B-like/HER2-positiv	Sensitivität	80	80	80
	Spezifität	92,9	92,9	92,9
HER2	Sensitivität	50	75	75
	Spezifität	100	100	100
Triple negativ	Sensitivität	62,5	87,5	87,5
	Spezifität	90,9	81,8	81,8

4.2.3 Sensitivität und Spezifität in Abhängigkeit von der Tumorgroße

Als zweite Fragestellung wurde analysiert, wie sich die Größe (pT) des Mammakarzinoms auf die Genauigkeit der Einschätzung des Lymphknotenstatus auswirkt.

Im Folgenden werden zunächst die Sensitivität und Spezifität der Einschätzung der Gynäkologie bezüglich des Lymphknotenstatus in Abhängigkeit von der pathohistologischen Tumorgroße dargestellt, anschließend die der Radiologie.

Gynäkologie: Tumorgroße pT1

Für die Tumorgroße pT1 ergab sich eine Sensitivität von 31,6% und eine Spezifität von 100%. 97/97 Befunden wurden als richtig negativ erkannt, 6/19 als richtig positiv und 13/19 als falsch negativ.

Tabelle 36: Sensitivität und Spezifität des Lymphknotenstatus bei pT1 Tumor, Einschätzung Gynäkologie

			Lymphknotenstatus		
			pN0	pN1-3	Gesamt
Ultraschallbefund Gynäkologie	unauffällig	Anzahl	97	13	110
		% von Lymphknotenstatus	100,0%	68,4%	94,8%
	suspekt	Anzahl	0	6	6
		% von Lymphknotenstatus	0,0%	31,6%	5,2%
Gesamt	Anzahl	97	19	116	
	% von Lymphknotenstatus	100,0%	100,0%	100,0%	

Gynäkologie: Tumorgroße pT2

Für die Tumorgroße pT2 ergab sich eine Sensitivität von 45,2% und eine Spezifität von 96,3%. 52/54 Befunden wurden als richtig negativ erkannt, 2/54 als falsch positiv. Als richtig positiv wurden 19/42 Befunden eingeschätzt und 23/42 als falsch negativ.

Tabelle 37: Sensitivität und Spezifität des Lymphknotenstatus bei pT2 Tumor, Einschätzung Gynäkologie

			Lymphknotenstatus		
			pN0	pN1-3	Gesamt
Ultraschallbefund Gynäkologie	unauffällig	Anzahl	52	23	75
		% von Lymphknotenstatus	96,3%	54,8%	78,1%
	suspekt	Anzahl	2	19	21
		% von Lymphknotenstatus	3,7%	45,2%	21,9%
Gesamt	Anzahl		54	42	96
	% von Lymphknotenstatus		100,0%	100,0%	100,0%

Gynäkologie: Tumorgroße pT3

Für die Tumorgroße pT3 ergab sich eine Sensitivität von 41,7% und eine Spezifität von 100%. 5/5 Befunden wurden als richtig negativ erkannt, 5/12 waren richtig positiv und 7/12 als falsch negativ.

Tabelle 38: Sensitivität und Spezifität des Lymphknotenstatus bei pT3 Tumor, Einschätzung Gynäkologie

			Lymphknotenstatus		
			pN0	pN1-3	Gesamt
Ultraschallbefund Gynäkologie	unauffällig	Anzahl	5	7	12
		% von Lymphknotenstatus	100,0%	58,3%	70,6%
	suspekt	Anzahl	0	5	5
		% von Lymphknotenstatus	0,0%	41,7%	29,4%
Gesamt	Anzahl		5	12	17
	% von Lymphknotenstatus		100,0%	100,0%	100,0%

Gynäkologie: Tumorgroße pT4

Für die Tumorgroße pT4 ergab sich eine Sensitivität von 66,7%. 2/3 Befunden wurden als richtig positiv und 1/3 als falsch negativ erkannt.

Tabelle 39: Sensitivität und Spezifität des Lymphknotenstatus bei pT4 Tumor, Einschätzung Gynäkologie

		Lymphknotenstatus		
			pN1-3	Gesamt
Ultraschallbefund Gynäkologie	unauffällig	Anzahl	1	1
		% von Lymphknotenstatus	33,3%	33,3%
	suspekt	Anzahl	2	2
		% von Lymphknotenstatus	66,7%	66,7%
Gesamt	Anzahl	3	3	
	% von Lymphknotenstatus	100,0%	100,0%	

Radiologie: Tumorgröße pT1

Für die radiologische Einschätzung des Lymphknotenstatus für einen Tumor der Größe pT1 ergab sich eine Sensitivität von 31,6% und eine Spezifität von 99%. 96/97 Befunden wurden als richtig negativ eingeschätzt, 1/97 als falsch positiv. 6/19 Befunden waren richtig positiv, 13/19 falsch negativ.

Tabelle 40: Sensitivität und Spezifität des Lymphknotenstatus bei pT1 Tumor, Einschätzung Radiologie

		Lymphknotenstatus			
			pN0	pN1-3	Gesamt
Ultraschallbefund Radiologie	unauffällig	Anzahl	96	13	109
		% von Lymphknotenstatus	99,0%	68,4%	94,0%
	suspekt	Anzahl	1	6	7
		% von Lymphknotenstatus	1,0%	31,6%	6,0%
Gesamt	Anzahl	97	19	116	
	% von Lymphknotenstatus	100,0%	100,0%	100,0%	

Radiologie: Tumorgröße pT2

Für die Tumorgroße pT2 ergab sich eine Sensitivität von 52,4% und eine Spezifität von 90,7%. 22/ 42 Befunden wurden als richtig negativ erkannt, 5/54 als falsch positiv. Als richtig positiv wurden 22/42 Befunden eingeschätzt und 20/42 als falsch negativ.

Tabelle 41: Sensitivität und Spezifität des Lymphknotenstatus bei pT2 Tumor, Einschätzung Radiologie

			Lymphknotenstatus		
			pN0	pN1-3	Gesamt
Ultraschallbefund Radiologie	unauffällig	Anzahl	49	20	69
		% von Lymphknotenstatus	90,7%	47,6%	71,9%
	suspekt	Anzahl	5	22	27
		% von Lymphknotenstatus	9,3%	52,4%	28,1%
Gesamt	Anzahl	54	42	96	
	% von Lymphknotenstatus	100,0%	100,0%	100,0%	

Radiologie: Tumorgroße pT3

Für die Tumorgroße pT3 ergab sich eine Sensitivität von 58,3% und eine Spezifität von 100%. 5/5 Befunden wurden als richtig negativ erkannt, 7/12 waren richtig positiv und 5/12 als falsch negativ.

Tabelle 42: Sensitivität und Spezifität des Lymphknotenstatus bei pT3 Tumor, Einschätzung Radiologie

			Lymphknotenstatus		
			pN0	pN1-3	Gesamt
Ultraschallbefund Radiologie	unauffällig	Anzahl	5	5	10
		% von Lymphknotenstatus	100,0%	41,7%	58,8%
	suspekt	Anzahl	0	7	7
		% von Lymphknotenstatus	0,0%	58,3%	41,2%
Gesamt	Anzahl	5	12	17	
	% von Lymphknotenstatus	100,0%	100,0%	100,0%	

Radiologie: Tumorgröße pT4

Für die Tumorgröße pT4 ergab sich eine Sensitivität von 66,7%. 2/3 Befunden wurden als richtig positiv und 1/3 als falsch negativ erkannt.

Tabelle 43: Sensitivität und Spezifität des Lymphknotenstatus bei pT4 Tumor, Einschätzung Radiologie

		Lymphknotenstatus	
		pN1-3	Gesamt
Ultraschallbefund Radiologie	unauffällig	Anzahl	1
		% von Lymphknotenstatus	33,3%
	suspekt	Anzahl	2
		% von Lymphknotenstatus	66,7%
Gesamt		Anzahl	3
		% von Lymphknotenstatus	100,0%

4.2.4 Sensitivität und Spezifität bei Änderung der Kategorisierung

Wie zu anfangs erwähnt, wird im klinischen Alltag ein nicht sicher suspekter Befund, den Unauffälligen zugeordnet. Im Rahmen der Studie, wurde zusätzlich der Frage nachgegangen, welche Auswirkungen und Ergebnisse sich präsentieren, wenn ein nicht sicher suspekter Befund, als suspekt angesehen würde.

Insgesamt wurde der Lymphknotenstatus durch den histopathologischen Befund in 76/232 Fällen als suspekt und in 156/232 Fällen als unauffällig bestätigt.

Bei der Ultraschalluntersuchung durch die Gynäkologie wurden bei insgesamt 40/76 Untersuchungen die Lymphknoten als richtig positiv beurteilt, 36/76 Befundungen wurden als unauffällig eingeschätzt, obwohl die Lymphknoten tatsächlich von Tumorzellen befallen waren.

141/156 Lymphknotenbefundungen wurden als richtig negativ eingeschätzt. Bei 15/156 Untersuchungen, die als suspekt bewertet wurden, konnten in der pathohistologischen Untersuchung keine Lymphknotenmetastasen nachgewiesen werden. Daraus ergibt sich eine Sensitivität von 52,6% und eine Spezifität von 90,4%.

Gynäkologie: Änderung der Kategorisierung

Tabelle 44: Sensitivität und Spezifität des Lymphknotenstatus beim gesamten Patientinnenkollektiv bei Änderung der Kategorisierung, Einschätzung Gynäkologie

Lymphknotenstatus	Gesamt
-------------------	--------

			pN0	pN1-3	
Ultraschallbefund Gynäkologie	unauffällig	Anzahl	141	36	177
		% von Lymphknotenstatus	90,4%	47,4%	76,3%
	suspekt	Anzahl	15	40	55
		% von Lymphknotenstatus	9,6%	52,6%	23,7%
Gesamt	Anzahl		156	76	232
	% von Lymphknotenstatus		100,0%	100,0%	100,0%

Bei der Ultraschalluntersuchung durch die Radiologie wurden bei insgesamt 57/76 Untersuchungen die Lymphknoten als richtig positiv beurteilt, 19/76 Befundungen wurden als unauffällig eingeschätzt, obwohl die Lymphknoten tatsächlich von Tumorzellen befallen waren. 121/156 Lymphknotenbefundungen wurden als richtig negativ eingeschätzt. Bei 35/156 Untersuchungen, die als suspekt bewertet wurden, konnten in der pathohistologischen Untersuchung keine Lymphknotenmetastasen nachgewiesen werden. Daraus ergibt sich eine Sensitivität von 75% und eine Spezifität von 77,6%.

Radiologie: Änderung der Kategorisierung

Tabelle 45: Sensitivität und Spezifität des Lymphknotenstatus beim gesamten Patientinnenkollektiv bei Änderung der Kategorisierung, Einschätzung Radiologie

			Lymphknotenstatus		
			pN0	pN1-3	Gesamt
Ultraschallbefund Radiologie	unauffällig	Anzahl	121	19	140
		% von Lymphknotenstatus	77,6%	25,0%	60,3%
	suspekt	Anzahl	35	57	92
		% von Lymphknotenstatus	22,4%	75,0%	39,7%
Gesamt	Anzahl		156	76	232
	% von Lymphknotenstatus		100,0%	100,0%	100,0%

Doppelbefundung: Änderung der Kategorisierung

Bei der Doppelbefundung zum oben genannten Szenario wurden bei 57/76 Untersuchungen die Lymphknoten als richtig positiv beurteilt, 19/76 Befundungen wurden als unauffällig

eingeschätzt, obwohl die Lymphknoten tatsächlich von Tumorzellen befallen waren. 116/156 Lymphknotenbefundungen wurden als richtig negativ eingeschätzt. Bei 40/156 Untersuchungen, die als suspekt bewertet wurden, konnten in der pathohistologischen Untersuchung keine Lymphknotenmetastasen nachgewiesen werden. Daraus ergibt sich eine Sensitivität von 75% und eine Spezifität von 74,4%.

Tabelle 46: Sensitivität und Spezifität des Lymphknotenstatus beim gesamten Patientinnenkollektiv bei Änderung der Kategorisierung, Doppelbefundung

			Lymphknotenstatus		
			pN0	pN1-3	Gesamt
Ultraschall Doppelbefundung	unauffällig	Anzahl	116	19	135
		% von Lymphknotenstatus	74,4%	25,0%	58,2%
	suspekt	Anzahl	40	57	97
		% von Lymphknotenstatus	25,6%	75,0%	41,8%
Gesamt	Anzahl	156	76	232	
	% von Lymphknotenstatus	100,0%	100,0%	100,0%	

In Tabelle 47 wurden die Ergebnisse für die Einschätzung des Lymphknotenstatus je Subtyp zusammengefasst, für den Fall, dass ein nicht sicher suspekter Befund als suspekt angesehen würde.

Tabelle 47: Sensitivität und Spezifität des Lymphknotenstatus bei Änderung der Kategorisierung, intrinsische Subtypen

Subtyp	Gütekriterien (%)	LK-Status Gynäkologie	LK-Status Radiologie	LK-Status Doppelbefundung
Luminal A-like	Sensitivität	16,7	66,7	66,7
	Spezifität	93,3	80	76
Luminal B-like/ HER2-negativ	Sensitivität	60	71,4	71,4
	Spezifität	86,8	75,5	71,7
Luminal B-like/ HER2-positiv	Sensitivität	80	100	100
	Spezifität	92,9	85,7	85,7
HER2	Sensitivität	100	100	100
	Spezifität	66,7	66,7	66,7
Triple negativ	Sensitivität	87,5	87,5	87,5
	Spezifität	90,9	63,6	63,6

5 Diskussion

Für diese Arbeit wurden 232 Personendaten von Patientinnen und Patienten, die innerhalb von fünf Jahren zwischen dem 01.01.2014 und dem 31.12.2018 in der Universitätsmedizin Mainz auf Grund eines invasiven Mammakarzinoms operiert wurden, analysiert.

In diesem Zeitraum, 2014 bis 2018, stiegen die Neuerkrankungen sowie die Sterbefälle in Deutschland: Laut Robert Koch-Institut erkrankten 2014 in Deutschland 69.870 Frauen und Männer neu an Brustkrebs. Im Jahr 2018 waren es 70.620 Neuerkrankungen. 2014 starben insgesamt 17.804 Frauen und Männer, 2018 lagen die Sterbefälle bei 18.786 (Robert Koch-Institut, 2017). Bis heute steigt die Zahl der Neuerkrankungen (71.290 Frauen und Männer), die Zahl der Sterbefälle sinkt leicht (18.591) (Robert Koch-Institut, 2020).

Eine möglichst genaue präoperative Einschätzung des axillären Lymphknotenstatus ist essenziell für die individuelle Therapieplanung und das Krankheitsfreie- und Gesamtüberleben beim Brustkrebs. Die Prognose ist abhängig vom Erhalt und der Art der Therapie.

Der Ultraschall stellt eine nicht invasive, kostengünstige und einfache Diagnostikmöglichkeit dar, um axilläre Lymphknoten zu beurteilen.

Die in dieser Arbeit untersuchten Fragestellungen sind in diesem Zusammenhang bedeutsam, da sie die Rolle des axillären Ultraschalls in der Therapieplanung des Mammakarzinoms aufzeigt.

In einem Review von 2012 zur Genauigkeit des axillären Ultraschalls bei invasivem Brustkrebs lag die Anzahl der Patientinnen zwischen 60 und 732 (Cools-Lartigue and Meterissian, 2012). In einem aktuelleren Review mit Metaanalyse zur prätherapeutischen Bildgebung für das axilläre Staging bei Brustkrebs variierte die Anzahl der Personendaten in 30 Studien zwischen 37 und 1049, wobei zweidrittel der Studien weniger als 300 Personendaten inkludierten (Le Boulc'h *et al.*, 2021). In die vorliegende Arbeit wurden insgesamt 232 Personendaten einbezogen. Aus diesem Grund ist eine Gegenüberstellung und Diskussion der Ergebnisse des hier untersuchten Kollektivs der Universitätsmedizin Mainz sinnvoll und lässt Rückschlüsse auf die Repräsentativität dieser Arbeit und Stichprobe zu.

Folgende Fragestellungen wurden untersucht:

1. Genauigkeit der Einschätzung des axillären Lymphknotenstatus in Abhängigkeit vom intrinsischen Subtyp des invasiven Mammakarzinoms: Luminal A-like, Luminal B-like/HER2-negativ, Luminal B-like/HER2-positiv, HER2 und Triple negativ
 - 1.1. Genauigkeit der Einschätzung des axillären Lymphknotenstatus in Abhängigkeit der Tumorgöße des invasiven Mammakarzinoms
 - 1.2. Genauigkeit der Einschätzung des axillären Lymphknotenstatus beim invasiven Mammakarzinom bei Doppelbefundung
 - 1.3. Genauigkeit der Einschätzung des axillären Lymphknotenstatus bei Änderung der Kategorisierung durch Zuteilung der *nicht sicher suspekten* Befunde zu den *Suspekten*

5.1 Prognostische und prädiktive Faktoren des Mammakarzinoms

5.1.1 Geschlecht und Altersverteilung des Kollektivs

Das weibliche Geschlecht und ein höheres Alter stellen Risikofaktoren des Mammakarzinoms dar (Sun *et al.*, 2017). Das vorliegende Kollektiv umfasst 222 Frauen und 2 Männer zwischen 30 und 91 Jahren. Das durchschnittliche Alter der Patientinnen zum Zeitpunkt der Operation lag bei 61,46 Jahren, für die beiden Patienten ergab sich ein Mittelwert von 52,5 Jahren. Das durchschnittliche Erkrankungsalter für Brustkrebs liegt bei Frauen in Deutschland bei 64 Jahren, unterdessen jede vierte Frau jünger als 55 Jahre und jede Zehnte unter 45 Jahre alt ist. Das höchste Risiko in den nächsten 10 Jahren an Brustkrebs zu erkranken haben Frauen ab einem Alter von 65 Jahren, eine von 30 erkrankt (Robert Koch-Institut, 2018). Patientinnen unter 30 Jahren erkranken sehr selten an Brustkrebs, das Risiko liegt bei unter 1%. Die jüngste Patientin des vorliegenden Kollektivs war zum Zeitpunkt der Operation 30 Jahre alt. 14 Fälle (6%) in der Altersgruppe der 30-39-Jährigen weisen auf eine Zunahme der Erkrankungswahrscheinlichkeit ab dem 30. Lebensjahr hin.

95% der Neuerkrankungen bei Frauen treten ab dem 40. Lebensjahr auf. Die Literatur bestätigt, dass bei mehr als zwei Drittel aller Frauen, Brustkrebs ab dem 50. Lebensjahr diagnostiziert wird (Coughlin, 2019). Dies trifft auch auf das vorliegende Kollektiv zu, 76% der Patientinnen waren 50 Jahre oder älter. Ein Altersgipfel in der Altersgruppe der 70-79-jährigen (26%) findet sich auch in der Literatur wieder (Siegel *et al.*, 2022). Männer erkranken etwas später mit 71 Jahren (Robert Koch-Institut, 2018). Das Verhältnis zwischen Männern und Frauen, die an Brustkrebs erkranken, liegt bei 1:100 (Deutsche Krebshilfe, 2020). Das vorliegende Kollektiv stellt eine repräsentative Alters- und Geschlechterverteilung dar.

Das Alter der Patientinnen der Datenanalyse liegt gering unter dem Durchschnitt in der deutschen Bevölkerung für Frauen mit diagnostiziertem Mammakarzinom. Die generelle Geschlechterverteilung entspricht dem Bevölkerungsdurchschnitt für das Mammakarzinom in Deutschland. Das Alter der männlichen Studienteilnehmer liegt unter dem Durchschnitt des Erkrankungsalters von Männern an Brustkrebs. Dies kann auf die geringe Personenanzahl, den begrenzten Untersuchungszeitraum, sowie die örtliche Begrenzung zurückgeführt werden. Sowohl die Altersverteilung als auch die Geschlechterverteilung entspricht den bisher publizierten und aus dem klinischen Alltag bekannten Daten.

5.1.2 Menopausenstatus

Der Menopausenstatus der Patientinnen war zum Zeitpunkt der Operation entsprechend der Alterstruktur überwiegend postmenopausal. 69,7% der Patientinnen befanden sich in der Postmenopause, 22,8% in der Prämenopause und bei 6,6% lag ein perimenopausales Stadium vor. Vergleichbare prozentuale Verteilungen finden sich in bereits veröffentlichten Studien. In einer Analyse der weltweiten Brustkrebsinzidenz und -sterblichkeit bei prä- und postmenopausalen Frauen von 2020 wurde der Menopausenstatus anhand des Alters definiert, wobei Brustkrebsfälle oder Todesfälle im Alter von 50 Jahren oder älter als postmenopausal betrachtet wurden. Weltweit waren 30,9% der Frauen mit Brustkrebsdiagnose in der Prämenopause, 60,1% in der Postmenopause. Ein großes Vorkommen von prämenopausalem Brustkrebs wurde in Ländern mit niedrigem und mittlerem Einkommen festgestellt, etwa 55% aller Brustkrebsfälle in Ländern mit niedrigem Human Development Index waren prämenopausal. In Westeuropa wurde ein prämenopausaler Status von 18,6% und ein postmenopausaler Status von 81,4% erhoben (Heer *et al.*, 2020). Die

Ergebnisse dieser Arbeit entsprechen den erhobenen Daten aus Westeuropa, sodass sie als repräsentativ angesehen werden können.

5.1.3 Tumorgroße

In 50% (116/232) der Fälle wurde beim untersuchten Patientinnenkollektiv histopathologisch ein Tumor der Größe pT1 nachgewiesen. 41% (96/232) hatten einen Tumor der Größe pT2, 7% (17/232) einen pT3 Tumor und 1% (3/232) des Kollektivs wiesen einen pT4 Tumor auf. Ähnliche Zahlen finden sich in bereits veröffentlichten Studien wieder, welche eine Operation zum Zeitpunkt eines T1 und T2 Stadiums als Häufigste beschreiben (Sato *et al.*, 2004; Podkrajsek *et al.*, 2005).

Sato *et al.* untersuchten in einem vergleichbar großen Kollektiv (n=262) die Nützlichkeit des axillären Ultraschalls in Bezug auf die Notwendigkeit einer SLNB. Bei 36% (94/262) der Patientinnen wurde ein T1 Tumor diagnostiziert. Bei 55% (145/262) lag ein T2 Tumor vor und 9% (23/262) wiesen einen T3 Tumor auf. Sie stellten signifikant fest, dass die Inzidenz positiver Ultraschalluntersuchungen bei zunehmender Größe des Mammakarzinoms zunahm (Sato *et al.*, 2004). Letzteres Ergebnis wurde auch in der vorliegenden Arbeit bestätigt. Podkrajsek *et al.* untersuchten in ihrer Studie mit etwas kleinerer Fallzahl (n=165) die Eignung des axillären Ultraschalls zur Erkennung von axillären Lymphknotenmetastasen. Ein T1 Tumor lag bei insgesamt 61% (100/165) der Patientinnen vor. 33% (55/165) Patientinnen wiesen einen T2 Tumor auf und 1% (2/165) einen T3 Tumor (und 5% (8/165) ein DCIS) (Podkrajsek *et al.*, 2005). Die Verteilung der jeweiligen Tumorgroßen entspricht auch hier weitgehend dem vorliegenden Kollektiv.

Tabelle 48: Tumorgroßen des Kollektivs im Vergleich mit der Literatur

Tumorgroße	Eigene Daten n=232	Sato <i>et al.</i> n=262	Podkrajsek <i>et al.</i> n=165*
pT1	50% (116/232)	36% (94/262)	61% (100/165)
pT2	41% (96/232)	55% (145/262)	33% (55/165)
pT3	7% (17/232)	9% (23/262)	1% (2/165)
pT4	1% (3/232)	0% (0/262)	0% (0/165)

*5% (8/165) DCIS

Das Robert-Koch-Institut untersuchte von 2003-2014 in Deutschland die Entwicklung der Neuerkrankungsraten an Brustkrebs bei Frauen von 50-69 Jahren nach Tumorgroße (T1 ≤2cm, T2-4: >2cm). Die Rate der größeren Tumoren liegt seit 2010 unter dem Ausgangsniveau und geht tendenziell weiter zurück. Den Großteil der Brustkrebsneuerkrankungen stellen weiterhin T1 Tumoren dar. 2014 waren es etwa 160 je 100.000 Frauen (T2 Tumoren: etwa 100 je 100.000) (Zentrum für Krebsregisterdaten, 2014).

Bei den Patientinnen des vorliegenden Kollektivs im Alter von 50-69 Jahren wurden bei 46% ein T1 Tumor und bei 38% ein T2 Tumor diagnostiziert. Auch hier stellten die kleineren T1 Tumoren den Großteil der Mammakarzinome dar.

5.1.4 Histologische Tumortypen

Der häufigste histologische Tumortyp im Patientinnenkollektiv war mit 81% (188/232) das invasiv duktales Karzinom/NST. Bei 12,1% (28/232) wurde ein invasiv lobuläres Karzinom nachgewiesen. Seltener Tumortypen, wie das tubuläre und muzinöse Karzinom wurden in 3,9% (9/232) nachgewiesen. Bei 3% (7/232) des Kollektivs lagen mehrere Tumortypen vor. Dies entspricht Daten aus anderen Studien. In der Literatur macht das invasiv duktales Karzinom/NST 50-80% aller invasiven Mammakarzinome aus. In 5-15% aller invasiven Mammakarzinome handelt es sich um ein lobuläres Karzinom. Das tubuläre, sowie das muzinöse Karzinom machen jeweils etwa 2% aller invasiven Mammakarzinome aus ('S3-Leitlinie Mammakarzinom', 2021). Die Ergebnisse dieser Arbeit entsprechen denen der Literatur, sodass sie als repräsentativ angesehen werden können.

5.1.5 Histologisches Grading

Im vorliegenden Kollektiv wurde ein G1-Tumor bei 20,3% der Patientinnen diagnostiziert. Bei 50,9% des Kollektivs lag ein G2-Tumor vor und bei 28,9% ein G3-Tumor. In der Arbeit von Elston und Ellis waren 19% G1-Tumore, 34% G2-Tumore und 47% G3-Tumore (C.W. Elston and Ellis, 1991). Seitdem kam es zu einer stringenteren Auslegung klinischer Erfordernisse beim Grading. Laut Christgen et al. fallen nach heutigen morphologischen Maßstäben etwa 75% aller Tumore vom HER2 Subtyp und 80% aller Triple-negativen-Tumore in die G3-Kategorie. ER/PR-positive/HER2-negative Tumoren sind morphologisch variabler und meistens G2-Tumore (Christgen, Länger and Kreipe, 2016). Das Kollektiv kann als repräsentativ angesehen werden.

Tabelle 49: Grading des Kollektivs im Vergleich mit der Literatur

Grading	Eigene Daten	Elston und Ellis
G1	20,3%	19%
G2	50,9%	34%
G3	28,9%	47%

5.1.6 Intrinsische Subtypen

Aufgrund von Forschungsergebnissen von Perou et al. etablierte sich eine Einteilung des Brustkrebses in fünf intrinsische Subtypen: Luminal A, Luminal B/HER2-negativ, Luminal B-HER2-positiv, HER2 und Basal-like.

43% (99/232) des vorliegenden Patientinnenkollektivs wiesen den Subtyp Luminal A-like auf. Den Subtyp Luminal B-like/HER2-negativ hatten 38% (88/232) und 8% (19/232) den Subtyp Luminal B-like/HER2-positiv. Der Subtyp Triple negativ wurde bei 8% (19/232) des Kollektivs nachgewiesen, der Subtyp HER2 bei 3% (7/232). Die Daten wurden zwischen 2014-2018 erhoben.

Hennigs et al. untersuchten in einer großen Kohortenstudie mit 4102 Patientinnendaten (Universitätsklinikum Heidelberg) aus den Jahren 2003-2012 die Verteilung und Prognose der molekularen Subtypen. Luminal A Tumoren waren die Häufigsten mit 44,7% und gingen mit der besten Prognose einher. Luminal B/HER2-negativ Tumoren stellten mit 31,8% den zweithäufigsten Subtyp dar, der Luminal B/HER2-positiv Subtyp kam bei 6,2% der Patientinnen vor. HER2-Subtyp Tumoren lagen zu 5% vor, 12,3% waren Triple negativ und

gingen mit der schlechtesten Prognose einher (Hennigs *et al.*, 2016). Das vorliegende Kollektiv erzielte sehr ähnliche Ergebnisse, sodass es als repräsentativ angesehen werden kann.

In einer Studie mit 475 Patientinnen aus China wurde bei den meisten der Luminal A Subtyp mit 35,5% diagnostiziert. Luminal B/HER2-negativ lag zu 22,5% vor und Luminal B/HER2-positiv zu 13,1%. Der Subtyp HER2 belief sich auf 13,7% und Triple negative Tumoren lagen zu 15,2% vor (Li *et al.*, 2015).

Zwei Review Artikel aus den Jahren 2020 (USA) und 2021 (Canada) beschreiben den Luminal A Subtyp mit 40% ebenfalls als den am häufigsten vorkommenden molekularen Subtyp. Die heterogene Gruppe der Luminal B Tumoren machen nach ihren Angaben etwa 25% aller Mammakarzinome aus. Für HER2 Tumoren nennen sie ein Vorkommen von 15-20% und für die Gruppe der verschiedenen basal-like Subtypen 10-20% (Guido and Gomez-Fernandez, 2020; Szymiczek, Lone and Akbari, 2021).

Auch diese internationalen Studien präsentieren vergleichbare Werte wie im vorliegenden Kollektiv, sodass es als repräsentativ angesehen werden kann.

Tabelle 50: Intrinsische Subtypen des Kollektivs im Vergleich mit der Literatur

Intrinsischer Subtyp	Eigene Daten n=232	Hennigs et al. n=4102	Li et al. n=475	Guido und Gomez-Fernandez; Szymiczek et al.
Luminal A-like	43%	44,7%	35,5%	~40%
Luminal B-like/ HER2-negativ	38%	31,8%	22,5%	~25%*
Luminal B-like/ HER2-positiv	8%	6,2%	13,1%	*
HER2	3%	5%	13,7%	15-20%
Triple negativ	8%	12,3%	15,2%	10-20%

*Prozentangabe gilt für den gesamten Luminal B-like Subtyp

5.2 Axillärer Lymphknotenbefall

Der axilläre Lymphknotenbefall beim invasiven Mammakarzinom ist abhängig von verschiedenen Bedingungen.

5.2.1 Alter

Die Wahrscheinlichkeit einer axillären Lymphknotenbeteiligung variiert mit dem Alter bei der Diagnosestellung.

Bei jüngeren Patientinnen (<50 Jahre) und älteren Patientinnen (>80 Jahre) des vorliegenden Kollektivs, war das Verhältnis an nicht befallenen und befallenen axillären Lymphknoten ähnlich oder gleich. Bei Patientinnen zwischen 50 und 79 Jahren war der jeweilige Anteil an metastasierten Lymphknoten deutlich geringer.

Wird bei Frauen in jüngerem Alter ein Mammakarzinom diagnostiziert, ist die Wahrscheinlichkeit höher, dass Merkmale vorliegen, die mit einer schlechteren Prognose assoziiert sind, wie ein höheres Grading, mehr Lymphknotenpositivität, geringere ER/PR-Positivität und HER2-Überexpression. Zusätzlich werden die Tumore häufig in fortgeschritteneren Krankheitsstadien diagnostiziert (Radecka und Litwiniuk, 2016).

Wildiers et al. beschreiben in ihrer Studie mit über 2000 Patientinnendaten, dass die Wahrscheinlichkeit einer Lymphknotenbeteiligung bis etwa 70 Jahre abnimmt, danach wieder ansteigt. Bei älteren Frauen interagiert der Effekt des Alters mit der Tumorgroße, vor allem bei kleinen Tumoren (Wildiers et al., 2009).

Das Mammografie-Screening für Frauen zwischen 50-69 Jahren ist mitverantwortlich für die Entdeckung von Mammakarzinomen in frühen Stadien, was mit einer geringeren Rate an Lymphknotenmetastasen einhergeht (Zentrum für Krebsregisterdaten, 2014). Das vorliegende Kollektiv kann als repräsentativ angesehen werden.

5.2.2 Tumorgroße

Zwischen Tumorgroße und axillärem Lymphknotenbefall liegt im vorliegenden Kollektiv ein signifikanter Zusammenhang ($p < 0,001$) vor. Auch die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (zweiseitig) signifikant. Es ist durch die Literatur seit langem bekannt, dass mit der Größe des Tumors, die Wahrscheinlichkeit für Lymphknotenmetastasen steigt (Fisher, Slack and Bross, 1969). Dies trifft auch auf die Patientinnendaten dieser Arbeit zu, wodurch sie als repräsentativ angesehen werden können.

5.2.3 Histologischer Tumortyp

Im vorliegenden Kollektiv besteht kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem histologischen Tumortyp und dem axillären Lymphknotenbefall. Den größten Anteil macht das invasiv duktales/NST Karzinom aus, wobei etwa die Hälfte befallene Lymphknoten aufweist. Das invasiv duktales/NST Karzinom geht in etwa 15% der Fälle mit einer HER2-Überexpression einher und hat im Vergleich zur Gesamtgruppe der Mammakarzinome eine gleich oder etwas schlechter ausfallende Prognose ('S3-Leitlinie Mammakarzinom', 2021). Den zweitgrößten Anteil im Kollektiv stellt das invasiv lobuläre Karzinom dar, wobei der Anteil, der nicht befallene und befallene Lymphknoten vergleichbar ist. Invasiv lobuläre Karzinome weisen sehr selten eine HER2-Überexpression auf. Das ILC geht im Vergleich zum NST nach etwa zehn Jahren mit einer schlechteren Prognose in Bezug auf das Langzeitüberleben einher ('S3-Leitlinie Mammakarzinom', 2021). Die Ergebnisse des vorliegenden Kollektivs entsprechen denen der Literatur, wodurch sie als repräsentativ angesehen werden können.

5.2.4 Intrinsische Subtypen

Im vorliegenden Patientinnenkollektiv besteht eine signifikante Korrelation auf dem Niveau 0,05 (zweiseitig) zwischen dem intrinsischen Subtyp und dem axillären Lymphknotenbefall. Die veröffentlichte Literatur bestätigte vielmals, dass sich die Subtypen maßgeblich im Grad der Malignität, in der Aggressivität des Wachstums, sowie in ihrem Metastasierungsverhalten unterscheiden (Sorlie et al., 2001; Goldhirsch et al., 2011). Luminal A Tumoren gehen meist mit einem niedrigem Grading und einer guten Prognose einher. Mammakarzinome vom Luminal B Subtyp weisen einen aggressiveren Verlauf auf und gehen mit einem erhöhten

Metastasierungsrisiko einher. Für den HER2 Subtyp besteht ebenfalls ein erhöhtes Metastasierungsrisiko. Mit einem hohem Metastasierungsrisiko geht der Triple-negative Subtyp einher, er weist die schlechteste Prognose unter allen Subtypen auf (Guido und Gomez-Fernandez, 2020). Die Ergebnisse des vorliegenden Kollektivs entsprechen denen der Literatur, wodurch sie als repräsentativ angesehen werden können.

5.2.5 Histologisches Grading

Zwischen Grading und axillärem Lymphknotenbefall liegt im vorliegenden Kollektiv ein signifikanter Zusammenhang ($p < 0,004$) vor. Auch die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (zweiseitig) signifikant. Das Grading bestimmt den Malignitätsgrad (gering, mäßig, hoch) eines Tumors, womit auch das Metastasierungsverhalten einhergeht. Der histologische Grad korreliert stark mit der Prognose. Patientinnen mit einem G1 Tumor haben eine signifikant bessere Überlebenschance als Patientinnen mit einem G2- und G3-Tumor. Ein höheres Grading geht mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für axilläre Lymphknotenmetastasen einher (C. W. Elston and Ellis, 1991; 'S3-Leitlinie Mammakarzinom', 2021). Die Ergebnisse des vorliegenden Kollektivs entsprechen denen der Literatur, wodurch sie als repräsentativ angesehen werden können.

5.3 Sensitivität und Spezifität der sonographischen Einschätzung des axillären Lymphknotenstatus

Bei dem gesamten Patientinnenkollektiv waren klinisch keine axillären Lymphknoten palpierbar. Alle Patientinnen erhielten präoperativ eine sonographische Befundung der axillären Lymphknoten durch die Fachabteilungen der Gynäkologie und Radiologie der Universitätsmedizin Mainz.

Die sonographischen Kriterien für einen positiven Lymphknotenstatus waren

- Kortexhypertrophie $> 3\text{mm}$
- vollständiger Verlust der Rinden-Mark Differenzierung
- runde Form (L/T- Quotient $> 0,5$)
- inhomogenes, unscharf begrenztes Aussehen

Wurden die axillären Lymphknoten als nicht von Metastasen befallen eingeschätzt, erfolgte eine Einteilung in die Kategorie *unauffällig*. Diagnostizierten die Untersuchenden einen Lymphknotenbefall, erfolgte eine Einteilung in die Kategorie *suspekt*. Die Befundungen des axillären Lymphknotenstatus wurden mit dem postoperativen histopathologischen Befund als Goldstandard verglichen, welcher einen axillären Metastasenbefall verifizierte oder falsifizierte.

Im Folgenden werden die Sensitivität und Spezifität der Einschätzungen des präoperativen Lymphknotenstatus diskutiert. Speziell wurde die Abhängigkeit vom intrinsischen Subtyp und der Tumorgröße des Mammakarzinoms untersucht, sowie der Effekt der Doppelbefundung.

In der Gesamtzahl aller Untersuchungen, wurde der axilläre Lymphknotenstatus durch die Gynäkologie in 32/76 Fällen als richtig positiv beurteilt. Richtig negativ wurden 154/156 Lymphknoten eingeschätzt. Daraus ergab sich eine Sensitivität von 42,1% und eine Spezifität von 98,7%. Der positive prädiktive Wert des gynäkologischen Ultraschallbefundes lag bei 94,1%, der negative prädiktive Wert bei 77,8%.

Bei der Untersuchung durch die Radiologie wurden insgesamt 37/76 Befunde als richtig positiv eingeschätzt. Bei 150/156 Untersuchungen wurden die Lymphknoten als richtig negativ beurteilt. Die Sensitivität lag bei 48,7% und die Spezifität bei 96,2%. Der positive prädiktive Wert des radiologischen Ultraschallbefundes lag bei 86%, der negative prädiktive Wert bei 79,4%.

Die Doppelbefundung ergab eine Sensitivität von 51,3% und eine Spezifität von 96,2%. Der positive prädiktive Wert der Doppelbefundung lag bei 86,7%, der negative prädiktive Wert bei 80,2%.

In bisher veröffentlichten Studien variieren die statistischen Testgütekriterien zum Teil stark. Gründe stellen unterschiedliche Kohortenzusammensetzungen- und -größen dar. Die morphologischen Kriterien zur Beurteilung maligner Lymphknoten weichen voneinander ab.

Bruneton et al. und Tate et al. präsentierten in den 1980 Jahren eine Sensitivität für den axillären Ultraschall von 72,7% und 66%. Die Anzahl der Patientinnen lag bei 60 und 140. Lymphknoten mit einem Durchmesser >5mm wurden als metastasiert definiert (Bruneton et al., 1986; Tate et al., 1989). Im Jahr 2006 führten Alvarez et al. eine Metaanalyse zur Ultraschalldiagnostik von axillären Lymphknotenmetastasen durch. Sie verglichen Studien, in denen bei der klinischen Untersuchung keine Lymphknoten palpierbar waren. War die Größe >5mm das positive Kriterium, lag die Sensitivität zwischen 48,8% und 87,1%, die Spezifität zwischen 55,6% und 97,3%. Bei der Morphologie als positives Kriterium, wurde eine Sensitivität zwischen 26,4% und 75,9% und eine Spezifität zwischen 88,4% und 98,1% beschrieben. Zu den morphologischen Kriterien zählten runde, hypoechogene Lymphknoten, Hilumverlust und Kortexhypertrophie (Alvarez et al., 2006).

Zahlreiche Studien zum axillären Ultraschall zeigen, dass die wichtigsten Kriterien für den Nachweis von Lymphknotenmetastasen die Veränderung des Verhältnisses zwischen Längs- und Querdurchmesser (L/T-Quotient), Kortexverdickung und schlechte Sichtbarkeit der Hilus sind (Luparia et al., 2010; Mainiero, 2010). Diese Kriterien wurden auch in der vorliegenden Arbeit zu Grunde gelegt, wodurch eine repräsentative Analyse erfolgte.

Die Werte für Sensitivität und Spezifität der vorliegenden Arbeit sind vergleichbar mit denen der Metaanalyse von Alvarez et al. Deren Kollektiv wies ebenfalls eine klinisch unauffällige Axilla auf und es wurden vergleichbare morphologische Kriterien zur Lymphknotenbeurteilung zu Grunde gelegt. Aus diesem Grund können die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit als repräsentativ angesehen werden.

Die Werte der Testgütekriterien unterscheiden sich bei den Befundungen durch die Gynäkologie, Radiologie und der Doppelbefundung. Durch die Doppelbefundung erhöhte sich die Sensitivität (51,3% vs. 42,1% und 48,7%). Das bedeutet, dass eine höhere Anzahl an Lymphknoten als richtig positiv diagnostiziert wurden und somit früher die individuelle Therapie eingeleitet werden könnte. Die Spezifität verschlechterte sich gering (96,2% vs. 98,7%), was mit einer geringen Verschlechterung der richtig negativ Rate einhergeht.

5.3.1 Sensitivität und Spezifität der sonographischen Einschätzung des Lymphknotenstatus in Abhängigkeit vom intrinsischen Subtyp

Ziel der Arbeit war es die Sensitivität und Spezifität des präoperativen axillären Ultraschalls zur Aussage einer lymphogenen Metastasierung in Abhängigkeit vom intrinsischen Subtyp zu untersuchen: Hierfür wurde die Genauigkeit der Einschätzung je Subtyp analysiert.

Bei 99 Patientinnen wurde ein Tumor des Luminal A-like Subtyps diagnostiziert. Für den Subtyp Luminal A-like ergab sich eine Sensitivität von 12,5% (Gynäkologie) und 25% (Radiologie, Doppelbefundung) und eine Spezifität von 100% (Gynäkologie) und 98,7% (Radiologie, Doppelbefundung). Der Subtyp Luminal B-like/HER- negativ lag bei 88 Patientinnen vor. Die Sensitivität betrug 51,4% (Gynäkologie), 48,6% (Radiologie) und 54,3% (Doppelbefundung). Die Spezifität war 100% (Gynäkologie) und 96,2 (Radiologie, Doppelbefundung). 19 Patientinnen hatten einen Luminal B-like/HER2-positiven Tumor, wobei die Sensitivität und Spezifität bei allen Befundungen bei 80% und 92,9% lag. Für den bei 7 Patientinnen vorliegenden Subtyp HER2 ergab sich eine Sensitivität von 50% (Gynäkologie) und 75% (Radiologie, Doppelbefundung) und eine Spezifität von 100%. Für 19 Patientinnen mit einem Triple negativen Subtyp war die Sensitivität 62,5% (Gynäkologie) und 87,5% (Radiologie, Doppelbefundung) und die Spezifität 90,9% (Gynäkologie) und 81,8% (Radiologie, Doppelbefundung). Insgesamt 26 Patientinnen wiesen einen HER2-positiven Tumor (luminal und nicht luminal) auf. Die Sensitivität betrug 60% (Gynäkologie) und 70% (Radiologie, Doppelbefundung) und die Spezifität 93,8%.

Die Doppelbefundung erzielte bei allen Subtypen höhere oder gleiche Werte für die Sensitivität. Bei der Spezifität waren die Werte der gynäkologischen Befundung höher oder gleich mit den anderen beiden.

Insgesamt zeigen die Ergebnisse die geringste Sensitivität für den Luminal A-like Subtyp. Bei diesen Tumoren war der axilläre Lymphknotenstatus am schwierigsten zu bestimmen.

Der höchste Wert für Sensitivität wurde bei dem Triple negativen Subtyp erreicht, hier wurde der Lymphknotenstatus am häufigsten richtig positiv diagnostiziert. Bei dem Subtyp Luminal B-like/HER2-negativ war die Sensitivität der Doppelbefundung besser als die der Gynäkologie und Radiologie.

Insgesamt wurden bei den aggressiveren HER2-positiven Tumoren und den Triple negativen Tumoren höhere Werte für die Sensitivität nachgewiesen. Aggressivere Tumortypen gehen mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für Metastasierung einher (Lambert, Pattabiraman and Weinberg, 2017; Ullah *et al.*, 2018).

In bisher veröffentlichten Studien finden sich wenige Daten zur Sensitivität und Spezifität des axillären Ultraschalls beim Mammakarzinom in Abhängigkeit vom intrinsischen Subtyp. Ngai *et al.* untersuchten, ob der intrinsische Subtyp ein Prädiktor für eine „hohe axilläre Belastung“ (>2 pathologische Makrometastasen) darstellt. Die Genauigkeit variierte bei den verschiedenen Tumorarten. Bei Luminal A Tumoren (n=84) wurde eine „hohe axilläre Belastung“ im axillären Ultraschall bei 70% richtig erkannt. Bei Luminal B Tumoren (n=19) lag der Wert bei 95%. HER2-positive Tumortypen (luminal und nicht luminal; n=43) wurden zu 72% als mit >2 pathologischen Makrometastasen erkannt. Beim Triple negativen Subtyp (n=19) lag der Wert bei 79% (Ngai *et al.*, 2022).

Das Kollektiv von Ngai *et al.* bestand aus 165 Patientinnen zwischen 26 und 89 Jahren (Median: 57 Jahre), deren axilläre Lymphknoten zum Teil palpierbar waren. Die morphologischen Kriterien für abnorme Lymphknoten im präoperativen Ultraschall waren eine unregelmäßige Form, Kortexhypertrophie >3mm und ein fehlendes Hilum. Das Kollektiv in der Arbeit von Ngai *et al.* ist mit dem dieser Arbeit vergleichbar. Unterschiede bei der Sensitivität der Ultraschallbefundung zeigen sich beim Luminal A-like Subtyp (25% vs. 70%) und beim Luminal B-like/HER2-negativen Subtypen (54,3% vs. 95%). Ähnliche Ergebnisse zeigten sich bei den HER2-positiven (luminal + nicht-luminal) Tumoren (70% vs. 72%) und bei den Triple-

negativen Tumoren (87,5% vs. 87,2%). Gründe für die abweichenden Werte können die Größe des Kollektivs und die zum Teil palpierbaren axillären Lymphknoten im Kollektiv von Ngai et al. darstellen (Ngai et al., 2022).

Tabelle 51: Sensitivität des axillären Lymphknotenstatus: Kollektiv im Vergleich mit der Literatur

Subtyp	Sensitivität (%) LK-Status Eigene Daten: Doppelbefundung	Sensitivität (%) LK-Status Ngai et al.
Luminal A-like	25	70
Luminal B-like/HER2-negativ	54,3	95
Luminal B-like/HER2-positiv	80	-
HER2	75	-
HER2-positiv (luminal + nicht-luminal)	70	72
Triple negativ	87,5	87,2

5.3.2 Sensitivität und Spezifität der sonographischen Einschätzung des Lymphknotenstatus in Abhängigkeit der Tumormgröße

Die Werte der Testgütekriterien für den axillären Ultraschall variieren je nach Größe des Primärtumors: Im vorliegenden Kollektiv wiesen 116 Patientinnen einen Tumor der Größe T1 auf.

Für die Tumormgröße pT1 ergab sich eine Sensitivität von 31,6% (Gynäkologie, Radiologie, Doppelbefundung) und eine Spezifität von 100% (Gynäkologie) und 99% (Radiologie, Doppelbefundung). T2 Tumoren wurden bei 96 Patientinnen diagnostiziert. Die Sensitivität lag bei 45,2% (Gynäkologie), 52,4% (Radiologie) und 57,1% (Doppelbefundung) und die Spezifität bei 96,3% (Gynäkologie) und 90,7% (Radiologie, Doppelbefundung). 17 Patientinnen hatten einen T3 Tumor. Für die Sensitivität ergaben sich 41,7% (Gynäkologie) und 58,3% (Radiologie, Doppelbefundung) und für die Spezifität 100%. Drei Patientinnen wiesen einen pT4 Tumor und metastasierte Lymphknoten auf, die Sensitivität lag insgesamt bei 66,7%.

Insgesamt zeigen die Ergebnisse die geringste Sensitivität für T1 Tumoren. Bei den kleinen Tumoren war der axilläre Lymphknotenstatus am schwierigsten zu bestimmen. Die Doppelbefundung erzielte bei allen Subtypen höhere oder gleiche Werte für die Sensitivität. Bei der Spezifität waren die Werte der gynäkologischen Befundung höher oder gleich mit den anderen beiden. Bei T2 Tumoren war die Sensitivität der Doppelbefundung besser als die der Gynäkologie und Radiologie. Je größer der Tumor, desto höher der Wert für die Sensitivität (Doppelbefundung).

Es wurde bereits mehrfach bewiesen, dass die Sensitivität der Ultraschalldiagnostik positiv mit der Größe des Primärtumors und Anzahl der befallenden axillären Lymphknoten korreliert (de Kanter et al., 1999; Sapino et al., 2003; Alvarez et al., 2006; Jain et al., 2008).

1969 beschreibt Fisher et al., dass mit der Größe des Tumors eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für Lymphknotenmetastasen einhergeht (Fisher, Slack and Bross, 1969). De Kanter et al. bestätigen und ergänzen die Ergebnisse: Je größer der Primärtumor, desto höher die Rate der metastasierten axillären Lymphknoten und, desto höher die Rate der diagnostizierten Lymphknoten im axillären Ultraschall (de Kanter *et al.*, 1999). Die Ergebnisse des vorliegenden Kollektivs spiegeln die Daten bereits veröffentlichter Studien wider. T1 Tumoren gingen mit der geringsten Sensitivität einher, T4 mit der höchsten.

5.3.3 Sensitivität und Spezifität der sonographischen Einschätzung des Lymphknotenstatus bei Doppelbefundung

Die Arbeit untersuchte, ob eine Doppelbefundung der axillären Lymphknoten durch die Fachdisziplinen der Gynäkologie und der Radiologie der Universitätsmedizin Mainz, die Sensitivität der Einschätzung erhöht. Durch beide erfolgte eine Einteilung des Lymphknotenstatus in die Kategorien *unauffällig* oder *suspekt*. Schätze eine Fachdisziplin einen Lymphknoten als *suspekt* ein, wurde dieser in der Gesamtbeurteilung als *suspekt* angesehen.

Zusammenfassend erzielte die Doppelbefundung eine höhere Sensitivität (51,3% vs. 42,1% und 48,7%). Die Spezifität war bei der Doppelbefundung etwas schlechter als bei der gynäkologischen Befundung, bei der Radiologischen gleich (96,2% vs. 98,7% und 96,2%). Der PPW der Doppelbefundung fiel schlechter aus als bei der gynäkologischen Befundung, aber besser als bei der Radiologischen (86,7% vs. 94,1% und 86%). Der NPW war bei der Doppelbefundung höher als bei den gynäkologischen und radiologischen Untersuchungen (80,2% vs. 77,8% und 79,4%).

Die Ergebnisse zeigen einen höheren Wert für die Sensitivität, was bedeutet, dass durch eine Doppelbefundung ein größerer Anteil an metastasierten Lymphknoten als richtig positiv diagnostiziert wurde. Für den klinischen Alltag würde dies bedeuten, dass frühzeitiger eine gezielte Therapie eingeleitet werden könnte.

Die Spezifität war gleich oder etwas schlechter. Dies bedeutet, dass ein geringerer Anteil an nicht metastasierten Lymphknoten, als unauffällig (richtig negativ) eingeschätzt wurden. Der Anteil an falsch positiven Befunden stieg leicht. Wenn dies nicht mittels Stanzbiopsie verifiziert wird, würde daraus eine Übertherapie resultieren.

Doppelbefundung in Abhängigkeit vom intrinsischen Subtyp und Tumorgröße

Die Doppelbefundung erzielte bei der selektierten Auswertung nach intrinsischem Subtyp und Größe des Primärtumors höhere oder gleich hohe Sensitivitätswerte. Die Spezifität war gleich oder gering schlechter als bei der gynäkologischen Beurteilung allein.

5.3.4 Sensitivität und Spezifität der sonographischen Einschätzung des Lymphknotenstatus bei Änderung der Kategorisierung

Bei der Zuteilung der nicht sicher suspekten Befunde zu den Suspekten ergaben sich für die Sensitivität (Doppelbefundung) insgesamt höhere Werte (75% vs. 51,3%), was bedeutet, dass ein höherer Anteil an metastasierten Lymphknoten auch als richtig positiv erkannt wurde. Die Spezifität (Doppelbefundung) war schlechter (74,4% vs. 96,2%). Dies bedeutet, dass ein geringerer Anteil an nicht metastasierten Lymphknoten, als unauffällig (richtig negativ)

eingeschätzt wurden. Für den klinischen Alltag würde dies bedeuten, dass bei mehr Patientinnen frühzeitiger eine gezielte Therapie eingeleitet werden könnte. Die höhere Rate an falsch positiven Befunden, würde mit einer Übertherapie einhergehen.

In Abhängigkeit vom intrinsischen Subtyp waren die Werte für die Sensitivität besser oder gleich (Luminal A-like: 66,7% vs. 25%; Luminal B-like/HER2-negativ: 71,4% vs. 54,3%; Luminal B-like/HER2-positiv: 100% vs. 80%; HER2: 100% vs. 80%; Triple negativ: 87,5% und 87,5%). Bei der Spezifität waren alle Werte schlechter (Luminal A-like: 76% vs. 98,7%; Luminal B-like/HER2-negativ: 71,7% vs. 96,2%; Luminal B-like/HER2-positiv: 85,7% vs. 92,9%; HER2: 66,7% vs. 100%; Triple negativ: 63,6% und 81,8%).

5.4 Limitationen

Die vorliegende Studie basiert auf einer retrospektiven Analyse. Bei der Datenerhebung war es nicht immer möglich alle Informationen vollständig zu erfassen, aufgrund von fehlenden Informationen. Außerdem können ungewollte Fehler nicht ausgeschlossen werden.

Für diese Arbeit wurden die axillären Ultraschallbefunde und Einschätzungen des Lymphknotenstatus einer Gynäkologin und einer/es Radiologe/in verwendet. Trotz etablierter Kriterien zur Beurteilung von Lymphknoten, beeinflussen die persönliche Erfahrung und subjektive Bewertung die Einschätzung des Lymphknotenstatus. Die kleine Anzahl der Untersuchenden geht mit einer geringeren Verzerrung des Ultraschallbefunds einher. Außerdem trägt die sonographische Befundung von mehreren Untersuchenden zur Minderung der subjektiven Empfindung bei. Ein korrekter interindividueller Vergleich ist nur möglich, wenn alle Untersuchenden alle Patientinnen befundet hätten.

Die Einschätzung und Unterscheidung von Lymphknoten in benigne und maligne wurden anhand eines festgelegten Standards der Universitätsmedizin erhoben. In bis jetzt veröffentlichten Studien variieren die Kriterien, was die Vergleichbarkeit erschwert.

Der retrospektive Charakter der Studie sowie ihrer Ergebnisse, lässt eine Erstellung von Hypothesen, nicht aber von Beweisen zu.

6 Zusammenfassung

Das Mammakarzinom stellt als die häufigste Krebserkrankung und häufigste Krebstodesursache der Frau weiterhin eine therapeutische Herausforderung dar (Akram *et al.*, 2017).

Bei keiner anderen Krebsart gehen mehr DALYs, ein Maß für die Quantifizierung der Belastung durch die Erkrankung, verloren (International Agency for Research on Cancer and World Health Organisation, 2021).

Eine präoperative Bildgebung zur Bestimmung der axillären Lymphknoten kann die Therapie in vielerlei Hinsicht beeinflussen. Für Patientinnen mit klinisch und radiologisch negativer Axilla ist die SLNB das klassische Staging-Verfahren (Crane-Okada *et al.*, 2008; Liu *et al.*, 2009). Bei positivem Lymphknotenstatus kann die Behandlung aus einer ALND bis zur neoadjuvanten Chemotherapie bestehen. Die prognostischen und therapeutischen Auswirkungen werden in hohem Maße durch den Lymphknotenstatus bestimmt (Liang *et al.*, 2017).

In der axillären Ultraschalluntersuchung werden die Lymphknoten anhand ihrer Morphologie in benigne oder maligne eingeteilt.

In dieser Arbeit erfolgte eine präoperative Einschätzung der klinisch negativen Axilla in unauffällige oder suspekta Lymphknoten mit anschließender Berechnung derer Sensitivität und Spezifität. In bisher veröffentlichten Studien erfolgte zum Teil eine ungenügende Separation der klinisch negativen von der positiven Axilla. Bislang wurde der Einfluss der intrinsischen Subtypen auf die Einschätzung des Lymphknotenstatus vernachlässigt.

Die fünf intrinsischen Subtypen nach Perou *et al.* unterscheiden sich maßgeblich im Grad der Malignität und Aggressivität ihres Wachstums sowie im Metastasierungsverhalten. Der klinische Verlauf und das Therapieansprechen variiert je Subtyp (Goldhirsch *et al.*, 2011).

Die Prognose der Brustkrebserkrankung ist abhängig vom Zeitpunkt der Diagnose und dem Erhalt und der Art einer Therapie:

Die vorliegende Arbeit liefert Ergebnisse, inwiefern der intrinsische Subtyp und die Tumorgöße des invasiven Mammakarzinoms einen Einfluss auf die Einschätzung des Lymphknotenstatus der negativen Axilla haben.

Zusammenfassend zeigten sich folgende Ergebnisse:

Im vorliegenden Kollektiv besteht eine signifikante Korrelation zwischen dem intrinsischen Subtyp und dem axillären Lymphknotenbefall. Je aggressiver der Subtyp, desto stärkerer axillärer Befall. Ebenso liegt zwischen der Tumorgöße und dem axillären Lymphknotenbefall ein signifikanter Zusammenhang vor. Je größer der Primärtumor, desto stärkerer axillärer Befall.

In bisher veröffentlichten Studien finden sich wenige Daten zur Sensitivität und Spezifität des axillären Ultraschalls beim Mammakarzinom in Abhängigkeit vom intrinsischen Subtyp.

Die Ergebnisse dieser Arbeit ergaben insgesamt die geringste Sensitivität (12,5%-25%) für den Luminal A-like Subtyp (Spezifität 98,7%-100%). Bei diesen Tumoren war der axilläre Lymphknotenstatus am schwierigsten zu bestimmen. Der höchste Wert für Sensitivität (62,5%-87,5%) wurde bei dem Triple negativen Subtyp erreicht, hier wurde der Lymphknotenstatus am häufigsten richtig positiv diagnostiziert (Spezifität 81,8%-90,9%). Insgesamt wurden bei den aggressiveren HER2-positiven Tumoren und den Triple negativen Tumoren höhere Werte für die Sensitivität nachgewiesen.

Weiter liefert diese Arbeit Ergebnisse zu dem Wert einer Doppelbefundung durch die Kombination der gynäkologischen sowie radiologischen Beurteilung:

Die Ergebnisse zeigen generell einen höheren Wert für die Sensitivität, was bedeutet, dass durch eine Doppelbefundung ein größerer Anteil an metastasierten Lymphknoten als richtig positiv diagnostiziert wurde. Im klinischen Alltag würde dies bedeuten, dass frühzeitiger eine gezielte Therapie eingeleitet werden würde. Die Spezifität war gleich oder etwas schlechter. Dies bedeutet, dass ein geringerer Anteil an nicht metastasierten Lymphknoten, als unauffällig (richtig negativ) eingeschätzt wurde. Der Anteil an falsch positiven Befunden stieg leicht. Im klinischen Alltag würde daraus eine Übertherapie resultieren. Die Doppelbefundung erzielte auch bei der selektierten Auswertung in Abhängigkeit vom intrinsischen Subtyp und der Größe des Primärtumors höhere oder gleich hohe Sensitivitätswerte. Die Spezifität war gleich oder gering schlechter als bei der gynäkologischen Beurteilung allein.

Die Ergebnisse der Arbeit zeigen, dass die sonographische Doppelbefundung insgesamt bessere Werte in der Genauigkeit der Einschätzung des axillären Lymphknotenstatus ergab. Aus diesem Grund wird diese Methode ausdrücklich befürwortet, da sie zu präziseren Diagnosen führt und somit die Behandlungsplanung verbessert.

Die Analyse im Gesamtzusammenhang erlaubt die Schlussfolgerung, dass Lymphknoten, die im Ultraschall morphologisch maligne Kriterien erfüllen, mit großer Wahrscheinlichkeit auf einen aggressiven Primärtumor hinweisen. Es ist von großem prädiktivem Wert, dies frühzeitig zu wissen und schnell mit weiterer Diagnostik und einer gezielten Therapie beginnen zu können.

Bei der Tumorgöße zeigten die Ergebnisse die geringste Sensitivität für T1 Tumoren. Bei den kleinen Tumoren war der axilläre Lymphknotenstatus am schwierigsten zu bestimmen. Je größer der Tumor, desto höher der Wert für die Sensitivität bei der Doppelbefundung.

Da die Tumorgöße die Invasivität der Therapie beeinflusst, ist der prädiktive Wert der Sensitivität des axillären Ultraschalls von großer Bedeutung.

Bei der klinisch untypischen Zuteilung der nicht sicher suspekten Befunde zu den Suspekten ergaben sich für die Sensitivität (Doppelbefundung) insgesamt höhere Werte (75% vs. 51,3%), was bedeutet, dass ein höherer Anteil an metastasierten Lymphknoten auch als richtig positiv erkannt wurde. Insbesondere in Abhängigkeit vom intrinsischen Subtyp verbesserten sich die Werte für die Sensitivität: Besonders für den LumA Subtyp erhöhte sich die Sensitivität von 25% auf 66,7%, was verdeutlicht, dass bei Unsicherheit der Einschätzung (nicht sicher suspekt), tendenziell eher von einem befallenen Lymphknoten ausgegangen werden sollte.

Abschließend zeigen die Ergebnisse einen hohen Wert des prädiktiven axillären Ultraschalls in Bezug auf die prognostischen und therapeutischen Möglichkeiten beim invasiven Mammakarzinom. Eine Standardisierung und ständige Etablierung der axillären Ultraschalluntersuchung zur prädiktiven Einschätzung des Lymphknotenstatus wäre wünschenswert.

7 Literaturverzeichnis

Alvarez, S. *et al.* (2006) 'Role of Sonography in the Diagnosis of Axillary Lymph Node Metastases in Breast Cancer: A Systematic Review', *American Journal of Roentgenology*, 186(5), pp. 1342–1348. Available at: <https://doi.org/10.2214/AJR.05.0936>.

Antoniou, A.C. *et al.* (2014) *Breast-Cancer Risk in Families with Mutations in PALB2*, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1400382>. Massachusetts Medical Society. Available at: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1400382>.

Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (2022) *Kommission Mamma | Leitlinien & Empfehlungen | Leitlinien & Stellungnahmen | AGO - Die Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie*. Available at: <https://www.ago-online.de/leitlinien-empfehlungen/leitlinien-empfehlungen/kommission-mamma> (Accessed: 27 July 2022).

Beral *et al.* (2019) 'Type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: individual participant meta-analysis of the worldwide epidemiological evidence', *The Lancet*, 394(10204), pp. 1159–1168. Available at: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31709-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31709-X).

Böckler *et al.* (2012) *Pathologie*. 5. Auflage. Urban & Fischer in Elsevier.

Braun, S., Kiechle, M. and Harbeck, N. (2002) 'Mammakarzinom Biologische Grundlagen, Klassifikation und prognostische Faktoren', *Der Internist*, 43(3), pp. 329–339. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00108-001-0522-4>.

Brentnall, A.R. *et al.* (2015) 'Mammographic density adds accuracy to both the Tyrer-Cuzick and Gail breast cancer risk models in a prospective UK screening cohort', *Breast Cancer Research*, 17(1), p. 147. Available at: <https://doi.org/10.1186/s13058-015-0653-5>.

Brierley, Gospodarowicz and Wittekind (2017) *TNM Classification of Malignant Tumours*. 8. Auflage.

Brouckaert, O. *et al.* (2012) 'Applying the 2011 St Gallen panel of prognostic markers on a large single hospital cohort of consecutively treated primary operable breast cancers', *Annals of Oncology*, 23(10), pp. 2578–2584. Available at: <https://doi.org/10.1093/annonc/mds062>.

Bruneton, J.N. *et al.* (1986) 'Axillary lymph node metastases in breast cancer: preoperative detection with US', *Radiology*, 158(2), pp. 325–326. Available at: <https://doi.org/10.1148/radiology.158.2.3510440>.

Buchholz, T.A. *et al.* (2014) 'Margins for breast-conserving surgery with whole-breast irradiation in stage I and II invasive breast cancer: American Society of Clinical Oncology endorsement of the Society of Surgical Oncology/American Society for Radiation Oncology consensus guideline', *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 32(14), pp. 1502–1506. Available at: <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.55.1572>.

Bustreo, S. *et al.* (2016) 'Optimal Ki67 cut-off for luminal breast cancer prognostic evaluation: a large case series study with a long-term follow-up', *Breast Cancer Research and Treatment*, 157, pp. 363–371. Available at: <https://doi.org/10.1007/s10549-016-3817-9>.

Chen, M. and Gillanders, W. (2021) 'Staging of the Axilla in Breast Cancer and the Evolving Role of Axillary Ultrasound', *Breast Cancer: Targets and Therapy*, Volume 13, pp. 311–323. Available at: <https://doi.org/10.2147/BCTT.S273039>.

Christgen, M., Länger, F. and Kreipe, H. (2016) 'Histologisches Grading beim Mammakarzinom', *Der Pathologe*, 37(4), pp. 328–336. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00292-016-0182-8>.

Clarke, M. *et al.* (2005) 'Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials', *Lancet (London, England)*, 366(9503), pp. 2087–2106. Available at: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67887-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67887-7).

Collins, L.C. *et al.* (2005) 'Outcome of patients with ductal carcinoma in situ untreated after diagnostic biopsy', *Cancer*, 103(9), pp. 1778–1784. Available at: <https://doi.org/10.1002/cncr.20979>.

Cools-Lartigue, J. and Meterissian, S. (2012) 'Accuracy of Axillary Ultrasound in the Diagnosis of Nodal Metastasis in Invasive Breast Cancer: A Review', *World Journal of Surgery*, 36(1), pp. 46–54. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00268-011-1319-9>.

Cortazar, P. *et al.* (2014) 'Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis', *The Lancet*, 384(9938), pp. 164–172. Available at: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62422-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62422-8).

Coughlin, S.S. (2019) 'Epidemiology of Breast Cancer in Women', in A. Ahmad (ed.) *Breast Cancer Metastasis and Drug Resistance: Challenges and Progress*. Cham: Springer International Publishing (Advances in Experimental Medicine and Biology), pp. 9–29. Available at: https://doi.org/10.1007/978-3-030-20301-6_2.

Cserni, G. *et al.* (2004) 'Meta-analysis of non-sentinel node metastases associated with micrometastatic sentinel nodes in breast cancer', *British Journal of Surgery*, 91(10), pp. 1245–1252. Available at: <https://doi.org/10.1002/bjs.4725>.

Darby, S. *et al.* (2011) 'Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials', *Lancet (London, England)*, 378(9804), pp. 1707–1716. Available at: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61629-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61629-2).

Davies, C. *et al.* (2011) 'Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials', *Lancet (London, England)*, 378(9793), pp. 771–784. Available at: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60993-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60993-8).

Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. (DGGG) and Deutsche Krebsgesellschaft e.V. (DKG) (2021) 'Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms'. Available at: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-045OLI_S3_Mammakarzinom_2021-07.pdf.

Deutsche Krebsgesellschaft (2017a) *Therapie von Metastasen bei Brustkrebs [Internet]*. Available at: <https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/krebsarten/brustkrebs/therapie/therapie-von-metastasen.html> (Accessed: 20 April 2020).

Deutsche Krebsgesellschaft (2017b) *Tumorbiologie bei Brustkrebs [Internet]*. Available at: <https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/krebsarten/brustkrebs/tumorbiologie.html> (Accessed: 23 April 2020).

Deutsche Krebsgesellschaft (2018) *Brustkrebs bei Männern [Internet]*. Available at: <https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/krebsarten/brustkrebs/brustkrebs-bei-maennern.html> (Accessed: 8 November 2020).

Deutsche Krebshilfe (2020) *Brustkrebs bei Männern [Internet]*. Available at: <https://deutsche-krebshilfe-stiftung.de/informieren/ueber-krebs/haeufige-krebsarten/brustkrebs/brustkrebs-bei-maennern/> (Accessed: 8 April 2020).

Deutsches Krebsforschungszentrum (2016) *Brustkrebs: Behandlung bei fortgeschrittener Erkrankung [Internet]*. Available at: <https://www.krebsinformationsdienst.de/tumorarten/brustkrebs/fortgeschritten.php> (Accessed: 20 April 2020).

Dialani, V., James, D.F. and Slanetz, P.J. (2015) 'A practical approach to imaging the axilla', *Insights into Imaging*, 6(2), pp. 217–229. Available at: <https://doi.org/10.1007/s13244-014-0367-8>.

Elston, C.W. and Ellis, I.O. (1991) 'pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up', *Histopathology*, 19(5), pp. 403–410. Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.1991.tb00229.x>.

Engel, J., Emeny, R.T. and Hölzel, D. (2012) 'Positive lymph nodes do not metastasize', *Cancer and Metastasis Reviews*, 31(1), pp. 235–246. Available at: <https://doi.org/10.1007/s10555-011-9343-7>.

Escala-Garcia, M. *et al.* (2020) 'Breast cancer risk factors and their effects on survival: a Mendelian randomisation study', *BMC medicine*, 18(1), p. 327. Available at: <https://doi.org/10.1186/s12916-020-01797-2>.

Fisher, B., Slack, N.H. and Bross, I.D.F. (1969) 'Cancer of the breast: Size of neoplasm and prognosis', *Cancer*, 24(5), pp. 1071–1080. Available at: [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(196911\)24:5<1071::AID-CNCR2820240533>3.0.CO;2-H](https://doi.org/10.1002/1097-0142(196911)24:5<1071::AID-CNCR2820240533>3.0.CO;2-H).

Fitzal, F. *et al.* (2015) 'The genomic expression test EndoPredict is a prognostic tool for identifying risk of local recurrence in postmenopausal endocrine receptor-positive, her2neu-negative breast cancer patients randomised within the prospective ABCSG 8 trial', *British Journal of Cancer*, 112(8), pp. 1405–1410. Available at: <https://doi.org/10.1038/bjc.2015.98>.

Fitzgibbons, P.L. *et al.* (2000) 'Prognostic Factors in Breast Cancer', *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, 124(7), pp. 966–978. Available at: [https://doi.org/10.1043/0003-9985\(2000\)124<0966:PFIBC>2.0.CO;2](https://doi.org/10.1043/0003-9985(2000)124<0966:PFIBC>2.0.CO;2).

- Fleissig, A. *et al.* (2006) 'Post-operative arm morbidity and quality of life. Results of the ALMANAC randomised trial comparing sentinel node biopsy with standard axillary treatment in the management of patients with early breast cancer', *Breast Cancer Research and Treatment*, 95(3), pp. 279–293. Available at: <https://doi.org/10.1007/s10549-005-9025-7>.
- Freeman, M.D., Gopman, J.M. and Salzberg, C.A. (2018) 'The evolution of mastectomy surgical technique: from mutilation to medicine', *Gland Surgery*, 7(3), pp. 30815–30315.
- de Freitas, R. *et al.* (1991) 'Accuracy of ultrasound and clinical examination in the diagnosis of axillary lymph node metastases in breast cancer', *European Journal of Surgical Oncology: The Journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*, 17(3), pp. 240–244.
- van Gemert, W.A. *et al.* (2015) 'The proportion of postmenopausal breast cancer cases in the Netherlands attributable to lifestyle-related risk factors', *Breast Cancer Research and Treatment*, 152(1), pp. 155–162. Available at: <https://doi.org/10.1007/s10549-015-3447-7>.
- Giuliano, A.E., Edge, S.B. and Hortobagyi, G.N. (2018) 'Eighth Edition of the AJCC Cancer Staging Manual: Breast Cancer', *Annals of Surgical Oncology*, 25(7), pp. 1783–1785. Available at: <https://doi.org/10.1245/s10434-018-6486-6>.
- Goldhirsch, A. *et al.* (2003) 'Meeting Highlights: Updated International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer', *Journal of Clinical Oncology*, 21(17), pp. 3357–3365. Available at: <https://doi.org/10.1200/JCO.2003.04.576>.
- Goldhirsch, A. *et al.* (2011) 'Strategies for subtypes—dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011', *Annals of Oncology*, 22(8), pp. 1736–1747. Available at: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdr304>.
- Gucalp, A. *et al.* (2019) 'Male breast cancer: a disease distinct from female breast cancer', *Breast Cancer Research and Treatment*, 173(1), pp. 37–48. Available at: <https://doi.org/10.1007/s10549-018-4921-9>.
- Guido, L.P. and Gomez-Fernandez, C. (2020) 'Advances in the Molecular Taxonomy of Breast Cancer', *Archives of Medical Research*, 51(8), pp. 777–783. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2020.08.001>.
- Halsted, W.S. (1907) 'I. The Results of Radical Operations for the Cure of Carcinoma of the Breast', *Annals of Surgery*, 46(1), pp. 1–19.
- Hammond, M.E.H. *et al.* (2010) 'American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Guideline Recommendations for Immunohistochemical Testing of Estrogen and Progesterone Receptors in Breast Cancer', *Journal of Clinical Oncology*, 28(16), pp. 2784–2795. Available at: <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.25.6529>.
- Hayes, D.F. *et al.* (1996) 'Tumor Marker Utility Grading System: a Framework to Evaluate Clinical Utility of Tumor Markers', *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 88(20), pp. 1456–1466. Available at: <https://doi.org/10.1093/jnci/88.20.1456>.

Heer, E. *et al.* (2020) 'Global burden and trends in premenopausal and postmenopausal breast cancer: a population-based study', *The Lancet Global Health*, 8(8), pp. e1027–e1037. Available at: [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(20\)30215-1](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(20)30215-1).

Henne-Bruns, Dürig and Kremer (2003) *Duale Reihe Chirurgie*. 2. Auflage. Thieme Verlag.

Hennigs, A. *et al.* (2016) 'Prognosis of breast cancer molecular subtypes in routine clinical care: A large prospective cohort study', *BMC Cancer*, 16(1), p. 734. Available at: <https://doi.org/10.1186/s12885-016-2766-3>.

Hölzel, D. *et al.* (2010) 'Distant metastases do not metastasize', *Cancer and Metastasis Reviews*, 29(4), pp. 737–750. Available at: <https://doi.org/10.1007/s10555-010-9260-1>.

Houssami, N. *et al.* (2014) 'The Association of Surgical Margins and Local Recurrence in Women with Early-Stage Invasive Breast Cancer Treated with Breast-Conserving Therapy: A Meta-Analysis', *Annals of Surgical Oncology*, 21(3), pp. 717–730. Available at: <https://doi.org/10.1245/s10434-014-3480-5>.

International Agency for Research on Cancer and World Health Organisation (2020) *All Cancer Fact Sheet*. Available at: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/39-All-cancers-fact-sheet.pdf>.

International Agency for Research on Cancer and World Health Organisation (2021) *Germany -Cancer Fact Sheets*. Available at: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/276-germany-fact-sheets.pdf>.

J Clin Oncol (2006) 'Randomized Trial Comparing Axillary Clearance Versus No Axillary Clearance in Older Patients With Breast Cancer: First Results of International Breast Cancer Study Group Trial 10-93', *Journal of Clinical Oncology*, 24(3), pp. 337–344. Available at: <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.01.5784>.

Jain, A. *et al.* (2008) 'The Role of Ultrasound-Guided Fine-Needle Aspiration of Axillary Nodes in the Staging of Breast Cancer', *Annals of Surgical Oncology*, 15(2), pp. 462–471. Available at: <https://doi.org/10.1245/s10434-007-9623-1>.

de Kanter, A.Y. *et al.* (1999) 'Multicentre study of ultrasonographically guided axillary node biopsy in patients with breast cancer', *British Journal of Surgery*, 86(11), pp. 1459–1462. Available at: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2168.1999.01243.x>.

Kast, K. *et al.* (2016) 'Prevalence of BRCA1/2 germline mutations in 21 401 families with breast and ovarian cancer', *Journal of Medical Genetics*, 53(7), pp. 465–471. Available at: <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2015-103672>.

Kerlikowske, K. *et al.* (2015) 'Identifying Women With Dense Breasts at High Risk for Interval Cancer', *Annals of Internal Medicine*, 162(10), pp. 673–681. Available at: <https://doi.org/10.7326/M14-1465>.

Kim, T., Giuliano, A.E. and Lyman, G.H. (2006) 'Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in early-stage breast carcinoma', *Cancer*, 106(1), pp. 4–16. Available at: <https://doi.org/10.1002/cncr.21568>.

- Kuehn, T. *et al.* (2005) 'A concept for the clinical implementation of sentinel lymph node biopsy in patients with breast carcinoma with special regard to quality assurance', *Cancer*, 103(3), pp. 451–461. Available at: <https://doi.org/10.1002/cncr.20786>.
- Kuehn, T. *et al.* (2013) 'Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): a prospective, multicentre cohort study', *The Lancet. Oncology*, 14(7), pp. 609–618. Available at: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70166-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70166-9).
- Lambert, A.W., Pattabiraman, D.R. and Weinberg, R.A. (2017) 'Emerging Biological Principles of Metastasis', *Cell*, 168(4), pp. 670–691. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.11.037>.
- Langg, C. *et al.* (2007) 'Assessment of clinical palpation of the axilla as a criterion for performing the sentinel node procedure in breast cancer', *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*, 33(3), pp. 281–284. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2006.09.032>.
- Le Boulc'h, M. *et al.* (2021) 'Pretherapeutic Imaging for Axillary Staging in Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Ultrasound, MRI and FDG PET', *Journal of Clinical Medicine*, 10(7), p. 1543. Available at: <https://doi.org/10.3390/jcm10071543>.
- Lebeau, A. (2006) 'Prognostische Faktoren beim duktalem Carcinoma in situ', *Der Pathologe*, 27(5), pp. 326–336. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00292-006-0853-y>.
- Li, J. *et al.* (2015) 'Clinicopathological classification and traditional prognostic indicators of breast cancer', *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, 8(7), pp. 8500–8505.
- Louwman, M.W.J. *et al.* (2007) 'Uncommon breast tumors in perspective: Incidence, treatment and survival in the Netherlands', *International Journal of Cancer*, 121(1), pp. 127–135. Available at: <https://doi.org/10.1002/ijc.22625>.
- Lu, J. *et al.* (2009) 'Breast Cancer Metastasis: Challenges and Opportunities', *Cancer Research*, 69(12), pp. 4951–4953. Available at: <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-09-0099>.
- Lucci, A. *et al.* (2007) 'Surgical Complications Associated With Sentinel Lymph Node Dissection (SLND) Plus Axillary Lymph Node Dissection Compared With SLND Alone in the American College of Surgeons Oncology Group Trial Z0011', *Journal of Clinical Oncology*, 25(24), pp. 3657–3663. Available at: <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.07.4062>.
- Luparia, A. *et al.* (2010) 'Role of axillary ultrasound in the preoperative diagnosis of lymph node metastases in patients affected by breast carcinoma', *La radiologia medica*, 115(2), pp. 225–237. Available at: <https://doi.org/10.1007/s11547-009-0465-8>.
- Magnoni, F. *et al.* (2020) 'Axillary surgery in breast cancer: An updated historical perspective', *Seminars in Oncology*, 47(6), pp. 341–352. Available at: <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2020.09.001>.

Mainiero, M.B. (2010) 'Regional Lymph Node Staging in Breast Cancer: The Increasing Role of Imaging and Ultrasound-Guided Axillary Lymph Node Fine Needle Aspiration', *Radiologic Clinics of North America*, 48(5), pp. 989–997. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.rcl.2010.06.010>.

Mathijssen *et al.* (2006) 'Added value of ultrasound in screening the clinically negative axilla in breast cancer', *Journal of surgical oncology*, 94(5). Available at: <https://doi.org/10.1002/jso.20590>.

Mavaddat, N. *et al.* (2010) 'Incorporating tumour pathology information into breast cancer risk prediction algorithms', *Breast Cancer Research: BCR*, 12(3), p. R28. Available at: <https://doi.org/10.1186/bcr2576>.

McGale, P. *et al.* (2014) 'Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials', *Lancet (London, England)*, 383(9935), pp. 2127–2135. Available at: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60488-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60488-8).

McGuire, W.L. and Clark, G.M. (1992) 'Prognostic Factors and Treatment Decisions in Axillary-Node-Negative Breast Cancer', *New England Journal of Medicine*, 326(26), pp. 1756–1761. Available at: <https://doi.org/10.1056/NEJM199206253262607>.

von Minckwitz, G. *et al.* (2011) 'Impact of treatment characteristics on response of different breast cancer phenotypes: pooled analysis of the German neo-adjuvant chemotherapy trials', *Breast Cancer Research and Treatment*, 125(1), pp. 145–156. Available at: <https://doi.org/10.1007/s10549-010-1228-x>.

Minicozzi, P. *et al.* (2013) 'Relative and disease-free survival for breast cancer in relation to subtype: a population-based study', *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 139(9), pp. 1569–1577. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00432-013-1478-1>.

Mørch, L.S. *et al.* (2017) 'Contemporary Hormonal Contraception and the Risk of Breast Cancer', *The New England Journal of Medicine*, 377(23), pp. 2228–2239. Available at: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1700732>.

Ngai, V. *et al.* (2022) 'Non-invasive predictors of axillary lymph node burden in breast cancer: a single-institution retrospective analysis', *Breast Cancer Research and Treatment [Preprint]*. Available at: <https://doi.org/10.1007/s10549-022-06672-7>.

Nofech-Mozes, S. *et al.* (2012) 'Cancer Care Ontario Guideline Recommendations for Hormone Receptor Testing in Breast Cancer', *Clinical Oncology*, 24(10), pp. 684–696. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.clon.2012.04.005>.

Nofech-Mozes, Sharon *et al.* (2012) 'Systematic Review on Hormone Receptor Testing in Breast Cancer', *Applied Immunohistochemistry & Molecular Morphology*, 20(3), pp. 214–263. Available at: <https://doi.org/10.1097/PAI.0b013e318234aa12>.

Pan, H. *et al.* (2017) '20-Year Risks of Breast-Cancer Recurrence after Stopping Endocrine Therapy at 5 Years', *New England Journal of Medicine*, 377(19), pp. 1836–1846. Available at: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1701830>.

Perou, C.M. *et al.* (2000) 'Molecular portraits of human breast tumours', *Nature*, 406(6797), p. 747. Available at: <https://doi.org/10.1038/35021093>.

Pestalozzi, B.C. *et al.* (2008) 'Distinct Clinical and Prognostic Features of Infiltrating Lobular Carcinoma of the Breast: Combined Results of 15 International Breast Cancer Study Group Clinical Trials', *Journal of Clinical Oncology*, 26(18), pp. 3006–3014. Available at: <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.14.9336>.

Peto, R. *et al.* (2012) 'Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials', *Lancet (London, England)*, 379(9814), pp. 432–444. Available at: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61625-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61625-5).

Petrelli, F. *et al.* (2015) 'Prognostic value of different cut-off levels of Ki-67 in breast cancer: a systematic review and meta-analysis of 64,196 patients', *Breast Cancer Research and Treatment*, 153(3), pp. 477–491. Available at: <https://doi.org/10.1007/s10549-015-3559-0>.

Petru, E. *et al.* (eds) (2014) *Praxisbuch Gynäkologische Onkologie*. 4th edn. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag. Available at: <https://doi.org/10.1007/978-3-662-43469-7>.

Podkrajsek, M. *et al.* (2005) 'Role of ultrasound in the preoperative staging of patients with breast cancer', *European Radiology*, 15(5), pp. 1044–1050. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00330-004-2545-4>.

Radecka, B. and Litwiniuk, M. (2016) 'Breast cancer in young women', *Ginekologia Polska*, 87(9), pp. 659–663. Available at: <https://doi.org/10.5603/GP.2016.0062>.

Rajesh, Y.S., Ellenbogen, S. and Banerjee, B. (2002) 'Preoperative axillary ultrasound scan: its accuracy in assessing the axillary nodal status in carcinoma breast', *The Breast*, 11(1), pp. 49–52. Available at: <https://doi.org/10.1054/brst.2001.0352>.

Robert Koch-Institut (2017) *Krebs in Deutschland - Brustdrüse*. Available at: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2021/kid_2021_c50_brust.pdf?__blob=publicationFile.

Robert Koch-Institut (2018) *Zentrum für Krebsregisterdaten - Brustkrebs*. Available at: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Brustkrebs/brustkrebs_node.html (Accessed: 14 August 2019).

Rouzier, R. *et al.* (2005) 'Breast Cancer Molecular Subtypes Respond Differently to Preoperative Chemotherapy', *Clinical Cancer Research*, 11(16), pp. 5678–5685. Available at: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-04-2421>.

Rüschoff, J. *et al.* (2017) 'Assessing HER2 testing quality in breast cancer: variables that influence HER2 positivity rate from a large, multicenter, observational study in Germany', *Modern Pathology*, 30(2), pp. 217–226. Available at: <https://doi.org/10.1038/modpathol.2016.164>.

Sakai, F. *et al.* (1988) 'Ultrasonic evaluation of cervical metastatic lymphadenopathy.', *Journal of Ultrasound in Medicine*, 7(6), pp. 305–310. Available at: <https://doi.org/10.7863/jum.1988.7.6.305>.

Sapino, A. *et al.* (2003) 'Ultrasonographically-guided fine-needle aspiration of axillary lymph nodes: role in breast cancer management', *British Journal of Cancer*, 88(5), pp. 702–706. Available at: <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6600744>.

Sato, K. *et al.* (2004) 'Utility of axillary ultrasound examination to select breast cancer patients suited for optimal sentinel node biopsy', *American Journal of Surgery*, 187(6), pp. 679–683. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2003.10.012>.

Schmidt, M., Thomssen, C. and Untch, M. (2016) 'Intrinsic Subtypes of Primary Breast Cancer - Gene Expression Analysis', *Oncology Research and Treatment*, 39(3), pp. 102–110. Available at: <https://doi.org/10.1159/000444409>.

Siegel, R.L. *et al.* (2022) 'Cancer statistics, 2022', *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 72(1), pp. 7–33. Available at: <https://doi.org/10.3322/caac.21708>.

Sonnenblick, A. *et al.* (2015) 'Final 10-year results of the Breast International Group 2–98 phase III trial and the role of Ki67 in predicting benefit of adjuvant docetaxel in patients with oestrogen receptor positive breast cancer', *European Journal of Cancer*, 51(12), pp. 1481–1489. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2015.03.018>.

Sorlie, T. *et al.* (2001) 'Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications', *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 98(19), pp. 10869–10874. Available at: <https://doi.org/10.1073/pnas.191367098>.

Sun, Y.-S. *et al.* (2017) 'Risk Factors and Preventions of Breast Cancer', *International Journal of Biological Sciences*, 13(11), pp. 1387–1397. Available at: <https://doi.org/10.7150/ijbs.21635>.

Szymiczek, A., Lone, A. and Akbari, M.R. (2021) 'Molecular intrinsic versus clinical subtyping in breast cancer: A comprehensive review', *Clinical Genetics*, 99(5), pp. 613–637. Available at: <https://doi.org/10.1111/cge.13900>.

Tate, J.J. *et al.* (1989) 'Ultrasound detection of axillary lymph node metastases in breast cancer', *European Journal of Surgical Oncology: The Journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*, 15(2), pp. 139–141.

Tucker, N.S. *et al.* (2016) 'Axillary Ultrasound Accurately Excludes Clinically Significant Lymph Node Disease in Patients With Early Stage Breast Cancer', *Annals of Surgery*, 264(6), pp. 1098–1102. Available at: <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000001549>.

Ullah, I. *et al.* (2018) 'Evolutionary history of metastatic breast cancer reveals minimal seeding from axillary lymph nodes', *The Journal of Clinical Investigation*, 128(4), pp. 1355–1370. Available at: <https://doi.org/10.1172/JCI96149>.

US National Cancer Institute (2019) *Cancer Stat Facts: Female Breast Cancer*, seer.cancer.gov. Available at: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html> (Accessed: 12 September 2019).

Vaidya, J.S. *et al.* (1996) 'Role of ultrasonography to detect axillary node involvement in operable breast cancer', *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*, 22(2), pp. 140–143. Available at: [https://doi.org/10.1016/S0748-7983\(96\)90593-4](https://doi.org/10.1016/S0748-7983(96)90593-4).

Veronesi, U. *et al.* (1997) 'Sentinel-node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph-nodes', *The Lancet*, 349(9069), pp. 1864–1867. Available at: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(97\)01004-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(97)01004-0).

Volders, J.H. *et al.* (2016) 'Current status of ultrasound-guided surgery in the treatment of breast cancer', *World Journal of Clinical Oncology*, 7(1), pp. 44–53. Available at: <https://doi.org/10.5306/wjco.v7.i1.44>.

Zentrum für Krebsregisterdaten (2014) *Entwicklung der Neuerkrankungsraten an Brustkrebs bei Frauen von 50 bis 69 Jahren nach Tumorgroße*. Available at: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Kurzbeitraege/Archiv2017/2017_10_Thema_des_Monats_inhalt.html (Accessed: 15 September 2022).

Zimmermann, W. and Malter, W. (2013) 'Sentinel-Lymphknoten: Aussagekraft vor und nach der neoadjuvanten Chemotherapie', *gynäkologie + geburtshilfe*, 18(6), pp. 15–15. Available at: <https://doi.org/10.1007/s15013-013-0303-x>.

8 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich nachstehenden Personen meinen besonderen Dank aussprechen, ohne deren Mithilfe diese Promotionsschrift nicht zustande gekommen wäre.

Mein erster Dank gilt [REDACTED], meinem Doktorvater und Erstgutachter. Als zweites möchte ich [REDACTED] für die Zweitbegutachtung danken. Ich danke Ihnen beiden für Ihre Unterstützung im Rahmen meiner Dissertation.

Mein besonderer Dank gilt [REDACTED] für die Überlassung des Themas und die überaus angenehme Betreuung und Unterstützung. Die regelmäßigen Meetings und Korrekturen waren eine große Hilfe und Motivation.

Ein weiterer Dank gilt dem Personal des Sekretariats des Brustzentrums und des Archivs der Klinik und Poliklinik für Geburtshilfe und Frauengesundheit für die Unterstützung bei meiner Datenerhebung.

Weiter danke ich [REDACTED] und [REDACTED] vom Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik für die Unterstützung bei der statistischen Datenverarbeitung und der hilfreichen Beratung.

Ein weiterer Dank gilt [REDACTED] vom Resort Forschung und Lehre für den stets netten Austausch und die kompetente Unterstützung.

Ein großer Dank gilt allen Patientinnen, die ihr Einverständnis zur Erfassung und Verwendung ihrer Daten zum wissenschaftlichen Zweck gegeben haben, wodurch diese Arbeit und auch der weitere medizinische Fortschritt auf diesem Gebiet ermöglicht wurde und wird.

Ein großer Dank gilt der [REDACTED] für die finanzielle Unterstützung durch Gewährung eines Stipendiums zur Förderung von Dissertationen vom Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik der Universitätsmedizin Mainz.

Ein sehr großer Dank gilt meinen Eltern, die mir meinen bisherigen Lebensweg ermöglicht und mich immer liebevoll unterstützt haben.

Ein weiterer großer Dank gebührt meiner Patentante für die konstante liebe Unterstützung.

Zuletzt gilt ein besonderer Dank meinem langjährigen Freund für die fortwährende aufmerksame hilfreiche und liebevolle Unterstützung.

9 Tabellarischer Lebenslauf