

Aus dem Institut für Tierpathologie
des Fachbereichs Veterinärmedizin
der Freien Universität Berlin

**Einfluss von diagnostischen Biopsieentnahmen auf das Metastasierungsverhalten
von Tumoren bei Tieren**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Veterinärmedizin
an der
Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Christian Sperling
Tierarzt aus Königs Wusterhausen

Berlin 2011

Journal-Nr. 3543

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs Veterinärmedizin
der Freien Universität Berlin

Dekan: Univ.-Prof. Dr. Leo Brunberg
Erster Gutachter: Univ.-Prof. Dr. Achim D. Gruber, Ph.D. (Cornell Univ.)
Zweiter Gutachter: Univ.-Prof. Dr. Barbara Kohn
Dritter Gutachter: Univ.-Prof. Dr. Johanna Plendl

Deskriptoren (nach CAB-Thesaurus):

animals, tumours, neoplasms, carcinogenesis, diagnostic techniques, biopsy,
fine needle aspiration, adverse effects, metastasis

Tag der Promotion: 10.02.2012

Bibliografische Information der *Deutschen Nationalbibliothek*

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.ddb.de> abrufbar.

ISBN: 978-3-86387-108-6

Zugl.: Berlin, Freie Univ., Diss., 2011

Dissertation, Freie Universität Berlin

D 188

Dieses Werk ist urheberrechtlich geschützt.

Alle Rechte, auch die der Übersetzung, des Nachdruckes und der Vervielfältigung des Buches, oder Teilen daraus, vorbehalten. Kein Teil des Werkes darf ohne schriftliche Genehmigung des Verlages in irgendeiner Form reproduziert oder unter Verwendung elektronischer Systeme verarbeitet, vervielfältigt oder verbreitet werden.

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Warenbezeichnungen, usw. in diesem Werk berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürfen.

This document is protected by copyright law.

No part of this document may be reproduced in any form by any means without prior written authorization of the publisher.

Alle Rechte vorbehalten | all rights reserved

© Mensch und Buch Verlag 2012

Choriner Str. 85 - 10119 Berlin

verlag@menschundbuch.de – www.menschundbuch.de

*Meiner Frau Simone
und meinen Eltern*

1 Inhaltsverzeichnis

1	Inhaltsverzeichnis.....	V
2	Abkürzungsverzeichnis	VIII
3	Einleitung	1
4	Grundlagen der Tumormetastasierung und Tumorbiologie.....	2
4.1	Charakteristika von Tumoren.....	2
4.2	Karzinogenese.....	4
4.2.1	Ablauf der Karzinogenese	4
4.2.2	Ursachen der Tumorentstehung	5
4.2.2.1	Molekulare Mechanismen der Karzinogenese	5
4.2.2.1.1	Proto-Onkogene, Onkogene.....	6
4.2.2.1.2	Tumorsuppressorgene / Anti-Onkogene	7
4.2.2.2	Mehr-Stufen-Modell der Karzinogenese	7
4.2.2.3	Ursachen genetischer Schäden.....	8
4.2.2.3.1	Physikalische / mechanische Karzinogenese.....	8
4.2.2.3.2	Entzündungsbedingte Karzinogenese.....	9
4.3	Metastasierung.....	10
4.3.1	Zeitpunkt der Metastasierung	10
4.3.2	Lokale Proliferation.....	11
4.3.2.1	Initiation.....	11
4.3.2.2	Angiogenese - Voraussetzung für Tumorwachstum und Proliferation.....	11
4.3.3	Migration und Invasion.....	12
4.3.4	Ausbreitungswege der Metastasierung	13
4.3.5	Hämatogene Dissemination.....	15
4.3.6	Extravasation und organspezifische Metastasierung	15
4.4	Entnahme von diagnostischen Biopsien	17
4.4.1	Allgemeines.....	17
4.4.2	Biopsieentnahmetechniken.....	17
4.4.3	Risiken	18
5	Ziel der Arbeit und Arbeitshypothese.....	19
6	Materialien und Methoden der Literaturlauswertung.....	20
6.1	Definition der Art der Beeinflussung durch die Biopsieentnahme	20
6.1.1	Direkte Beeinflussung der Metastasierung.....	20
6.1.2	Indirekte Beeinflussung der Metastasierung	22
6.2	Suchbegriffe für die Literaturrecherche	23
6.3	Einschlusskriterien.....	24
6.4	Definition der Tumorart	25
6.5	Definition der Art der Biopsieentnahme.....	25
6.6	Berechnung der durchschnittlichen Inzidenz der Metastasierung.....	27

Inhaltsverzeichnis

7	Ergebnisteil	28
7.1	Literaturauswertung	28
7.2	Literaturübersicht nach Körperregion und Tumorart.....	29
7.2.1	Tiermedizin - Spontane Tumore bei Tieren.....	30
7.2.2	Tierexperimentelle Studien	31
7.2.3	Humanmedizin.....	41
7.2.3.1	Literaturübersicht.....	41
7.2.3.2	Lokale Tumorzellverschleppung oder Metastasierung	47
7.2.3.3	Beeinflussung der Metastasierung in die regionären Lymphknoten	51
7.2.3.4	Beeinflussung der Fernmetastasierung	52
7.2.3.5	Sonstige Beeinflussung der Metastasierung.....	53
7.2.4	Tumorzellen im Blut oder in den Lymphgefäßen.....	54
7.2.5	Tumorzellnachweis in Blut- oder Lymphgefäßen und nachfolgende Beobachtung der Metastasierung	57
7.2.6	Vergleich der Biopsieentnahmearten	59
7.2.6.1	Spontane Tumore bei Tieren	59
7.2.6.2	Tierexperimentelle Studien	59
7.2.6.3	Humanmedizin	63
7.3	Gutartige Tumore – Risikoeinschätzung	67
7.3.1	Tiermedizin.....	67
7.3.2	Humanmedizin.....	67
8	Diskussion.....	69
8.1	Literaturauswertung	69
8.2	Tiermedizin	70
8.2.1	Literaturübersicht.....	70
8.2.2	Untersuchte Tierarten.....	72
8.2.3	Beobachtete Beeinflussungen und Einfluss durch Biopsieentnahme und Tumorart.....	73
8.3	Tierexperimentelle Studien	75
8.3.1	Literaturübersicht.....	75
8.3.2	Nachweis von Tumorzellen im Bereich der Biopsieentnahme.....	75
8.3.3	Lokale Metastasierung im Bereich der Biopsieentnahme.....	76
8.3.4	Nachweis von Tumorzellen im peripheren Blut oder in der Lymphbahn.....	76
8.3.5	Lymphknoten-Metastasierung.....	77
8.3.6	Fernmetastasierung.....	79
8.3.7	Verstärktes Wachstum des Primärtumors.....	80
8.3.8	Übertragung auf die tiermedizinische Praxis	80
8.4	Humanmedizin.....	83
8.4.1	Literaturübersicht.....	83
8.4.2	Nachweis von Tumorzellen im Bereich der Biopsiestelle	83
8.4.3	Lokale Metastasierung im Bereich der Biopsiestelle	84

8.4.4	Nachweis von Tumorzellen in Blut- oder Lymphgefäßen	88
8.4.5	Beeinflussung der Lymphknoten-Metastasierung	89
8.4.6	Beeinflussung der Fernmetastasierung	90
8.4.7	Sonstige Beeinflussung der Metastasierung	92
8.4.8	Übertragung auf die Tiermedizin.....	93
9	Zusammenfassung.....	94
10	Summary.....	96
11	Abbildungsverzeichnis.....	98
12	Tabellenverzeichnis.....	99
13	Literaturverzeichnis	101
14	Anhang.....	126
15	Publikationsverzeichnis	149
16	Danksagung	150
17	Selbständigkeitserklärung	151

2 Abkürzungsverzeichnis

a	-	Jahr
Abb.	-	Abbildung
AFP	-	Alpha-Fetoprotein
BOP	-	N-nitrosobis-2-oxopropyl-amin
CNB	-	Core needle biopsy / Stanzbiopsieentnahme
CUN	-	Cutting needle biopsy / Schneidenadelbiopsieentnahme
d	-	Tag
DMBA	-	9,10-dimethyl-1,2-benzanthrazen
DNA	-	Deoxyribonucleic acid / Desoxyribonukleinsäure
FNA	-	Fine needle aspiration / Feinnadel-Aspiration
h	-	Stunde
IM	-	Impfmetastase
incl.	-	inklusive
k.A.	-	keine Angaben
LR	-	Local recurrence / Lokales Rezidiv
Max	.	Maximum
MED	-	Median
min	-	Minute
Min	-	Minimum
Mnt	-	Monat/e
MW	-	Mittelwert
NTD	-	Needle track/tract dissemination / Tumorzell-Verschleppung
NTM	-	Needle track/tract metastases / Stichkanal-Metastase
PSA	-	Prostate specific antigen
PSM	-	Port-site metastases / Trokar-Einstichstellen-Metastasen
R	-	Spannweite (Range)
RR	-	Regional recurrence / Regionales Rezidiv
SD	-	Standardabweichung
Tab.	-	Tabelle
TGF	-	Tumor growth factor
Wo	-	Woche
z.B.	-	zum Beispiel

3 Einleitung

Tumorerkrankungen stellen bei Tieren wie auch Menschen eine häufige Krankheitsursache mit oft tödlichem Verlauf dar. Zur Diagnose wird neben bildgebenden Verfahren wie Röntgen, Computertomographie oder Ultraschall vor allem die histopathologische Untersuchung von Gewebeproben als weiterführendes und beweisendes Diagnostikum eingesetzt. Die Gewebeproben können dabei sowohl chirurgisch als auch mit Hilfe von Nadeln entnommen werden. Jedoch stellen insbesondere die chirurgische Biopsieentnahme, aber auch alle Formen von Nadelbiopsieentnahmen prinzipiell einen invasiven Eingriff dar und sind damit auch mit Risiken für den Patienten verbunden. Klinische Tierärzte wie auch Pathologen werden deshalb regelmäßig gefragt, ob neben den gewöhnlichen Komplikationen bei chirurgischen Eingriffen die biopsische Manipulation eines Tumors möglicherweise die maligne Progression und die metastatische Ausbreitung des Tumors fördern oder sogar induzieren könnte.

Eine umfassende und wissenschaftlich fundierte Antwort auf diese Frage findet sich in der derzeit verfügbaren tiermedizinischen Literatur jedoch nicht. In der vorliegenden Arbeit soll deshalb eine Risikoabschätzung mittels einer systematischen Literaturrecherche zu dem Thema der Biopsieentnahme-induzierten Metastasierung vorgenommen werden. Dafür sollte die vorhandene Literatur aus der tiermedizinischen Praxis, die Literatur zu Tiermodellen von Tumoren des Menschen und die Literatur zu humanmedizinischen Untersuchungen systematisch nach Hinweisen auf einen malignitätssteigernden Einfluss von Biopsieentnahmen ausgewertet werden. Anhand dieser Datensammlung soll schließlich eine Risikoabschätzung für die praktische Tiermedizin erstellt werden.

4 Grundlagen der Tumormetastasierung und Tumorbiologie

4.1 Charakteristika von Tumoren

Bei einem Tumor (Neoplasie) handelt es sich um eine Gewebeneubildung aus körpereigenen Zellen, die aufgrund einer Fehlregulation der Zellvermehrung in irreversiblen Überschuss gebildet werden [1]. Tumoren werden grundsätzlich in gutartige (benigne) und bösartige (maligne) Formen eingeteilt, wobei diese Einteilung eine entscheidende Rolle bei der Wahl der Therapie sowie der Prognosestellung spielt [2-5]. Wichtige klinische Kriterien maligner Tumore sind die schnelle Wachstumsgeschwindigkeit und die Verschieblichkeit des Tumors. So wachsen benigne Tumoren in der Regel langsam und sind in ihrer Umgebung leicht verschieblich, während maligne Tumoren durch wurzelartige Tiefenausbreitung im Nachbargewebe fest verwachsen sind. Sie neigen häufig zur Rezidivbildung nach Tumorentfernung und, als besonders wichtiges Kriterium, zur Metastasierung in den lokalen Lymphknoten oder entfernten Organen [2-5].

Eine sichere Einschätzung der Dignität von Tumoren ist jedoch in den meisten Fällen erst durch eine zytologische oder histopathologische Beurteilung von Biopsien des Tumors möglich. Dabei stellen der Differenzierungsgrad der Tumorzellen, die Wachstumsrate, die lokale Wachstumsform und das Metastasierungsverhalten wichtige histopathologische Kriterien zur Beurteilung der Dignität von Tumoren dar [6].

Der Differenzierungsgrad einer Tumorzelle wird durch Beurteilung von Form und Größe der Zellen und der Zellkerne im Vergleich zum normalen umliegenden Gewebe ermittelt. Weitere Kriterien finden sich im Verhältnis von Zellkern zu Zytoplasma oder in der abweichenden Anzahl von Zellkernen oder Zellkernbestandteilen. Die Wachstumsrate wird anhand der klinisch beobachteten Schnelligkeit der Größenzunahme und histopathologisch anhand der Mitosezahl bestimmt. Das Wachstumsverhalten wird anhand des Fehlens einer Tumorkapsel und der Invasion des umgrenzenden Gewebes eingeschätzt. Die Befähigung eines Tumors zur Metastasierung, also der Absiedlung und dem Auswachsen von Tumorzellen in entfernten Körpergeweben, stellt ein weiteres, sehr wichtiges Kriterium dar [2-5]. Die Einschätzung der Metastasierung kann anhand der Biopsie zum einen durch den Nachweis von Tumorzellen in tumornahen Gefäßen oder zum anderen durch den Nachweis von Tumorzellen im regionären Lymphknoten erfolgen [7-11].

Benigne Tumore zeichnen sich durch ein expansives Wachstum unter Verdrängung des umliegenden Gewebes aus, ohne es zu infiltrieren. Weiterhin zeigen sie ein langsames, abgegrenztes Wachstum (Kapsel) und eine gut differenzierte, das heißt dem homologen Gewebe ähnliche Zellform. Ihnen fehlt die Fähigkeit zur Bildung von Metastasen. Im Allgemeinen stellen benigne Tumoren keine Gesundheitsbeeinträchtigung dar, sie können in Ausnahmefällen jedoch lebenswichtige Leitungsstrukturen (z.B. Blutgefäße, Nerven) verlegen [12, 13]. Weiterhin ist eine Beeinträchtigung in Abhängigkeit von Größe und Lokalisation möglich [14, 15].

Von einem **malignen** Tumor spricht man, wenn das umliegende Gewebe schnell und infiltrativ durchwachsen wird, eine Abgrenzung zum umliegenden Gewebe schlecht möglich ist, das Zellbild heterolog erscheint und hohe Mutationsraten, hohe Zellteilungsrate oder Zelltypen nachweisbar sind. Ein wichtiges Merkmal stellt die Fähigkeit zur Metastasen-Bildung dar.

Semimaligne Tumore zeigen Eigenschaften der malignen Tumore, ohne jedoch zu metastasieren.

4.2 Karzinogenese

4.2.1 Ablauf der Karzinogenese

Die exakten molekularen Mechanismen der Tumorentstehung (Karzinogenese) sind für die meisten tiermedizinischen Tumore unklar. Es wird nach heutigem Verständnis jedoch davon ausgegangen, dass die Karzinogenese in den drei Schritten Initiation, Promotion und maligne Transformation (Progression) abläuft.

1. Initiation

In der Phase der Initiation kann eine kanzerogene Noxe zu einer irreversiblen DNA-Mutation einer bis weniger Zellen des Organs führen. Die Zelle ist zu diesem Zeitpunkt noch nicht neoplastisch und die meisten dieser DNA-Schädigungen werden auch durch DNA-Reparaturmechanismen behoben. Bei unvollständiger DNA-Reparatur oder Fehlen des DNA-Reparatur-Mechanismus persistiert die Mutation im Genom der Zelle [16-18].

2. Promotion

Promotoren werden auch als **Kokarzinogene** bezeichnet, da sie selbst nicht karzinogen sind, aber die karzinogene Wirkung des Initiators verstärken [2-5]. Ein Beispiel für einen Promotor sind Entzündungen, da dadurch vermehrt Wachstumsfaktoren produziert werden, die einen Wachstumsreiz auf die potentielle Tumorzelle ausüben können. So kann auch die durch Biopsieentnahme verursachte Verletzung des Tumors oder des umliegenden Gewebes zu Entzündungsreaktionen führen und dadurch einen Wachstumsstimulus auf den Tumor ausüben. Hormone oder Wachstumsfaktoren können sofort oder aber nach längerer Latenzzeit nach Initiation wirksam werden. Ihre Wirkung führt zu Zellteilung und möglicherweise weiteren Mutation. Dies führt letztlich zur Entstehung von **präkanzerösen Läsionen**, die durch atypische Zelldifferenzierung gekennzeichnet sind. Die Promotion ist im frühen Stadium reversibel [5].

In Abb. 1 wird das Prinzip der Initiation und Promotion schematisch dargestellt. Nur eine bestimmte Abfolge von Promotoren nach der Initiation kann zu einem Tumor führen, wohingegen z.B. Einwirkungen von Promotoren ohne vorangegangene Initiation keinen Tumor verursachen.

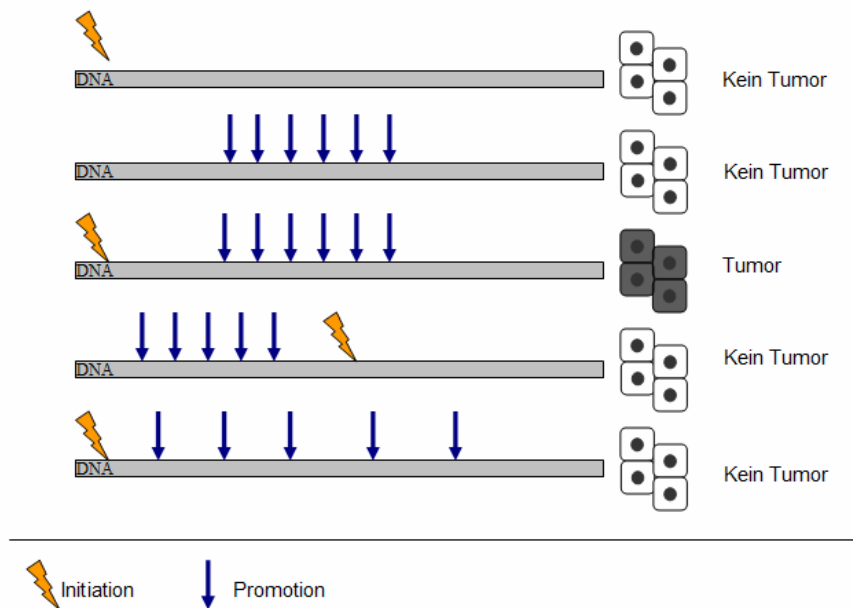


Abb. 1: Prinzip der Initiation und Promotion, nach McGavin und Zachary (2006) [3].

3. Maligne Transformation (Progression)

Durch die erhöhte Zellteilung, die damit verbundene DNA-Replikation und die eventuell bereits eingeschränkte Funktionstüchtigkeit der DNA-Reparatursysteme akkumulieren im weiteren Verlauf der Karzinogenese weitere Mutationen in der Gesamtheit der Tumorzellen. Dies kann dazu führen, dass zunächst benigne neoplastische Zellen Eigenschaften erwerben, die in ihrer Gesamtheit letztlich zu einem malignen Phänotyp führen. Dieser stufenweise Prozess von einer gesunden Zelle über benigne Tumorzwischenstufen hin zu einem malignen Tumor mit metastatischem Potenzial wird als maligne Transformation bezeichnet [2, 19, 20].

4.2.2 Ursachen der Tumorentstehung

4.2.2.1 Molekulare Mechanismen der Karzinogenese

Das Wachstum aller Zellen unterliegt der zelleigenen, genetischen Kontrolle und der Steuerung durch regulatorische Mechanismen des umgebenden Mikromilieus. Unter Mikromilieu werden in diesem Zusammenhang die Gesamtheit aller benachbarter Zellen sowie der Zellen des Immunsystems und die extrazelluläre Matrix verstanden, welche alle, unter physiologischen Verhältnissen wichtigen, anti-tumoralen Eigenschaften besitzen [21].

So verfügt eine nicht-neoplastische Zelle über verschiedene genetisch determinierte Kontrollmechanismen, die ein autonomes Wachstum verhindern. Hierzu zählen die streng regulierten, wachstumsfördernden Protoonkogene, die wachstumsunterdrückenden Tumor-Sup-

pressorgene, Apoptose-regulierende Gene und Gene, die für DNA-Reparaturmechanismen („DNA repair genes“) kodieren [2-5]. Werden durch Mutation, Deletion, Translokation oder Amplifikation Defekte an diesen Genorten verursacht, kann dies zum Aussetzen der Kontrollmechanismen und dadurch bedingtem unkontrolliertem Wachstum führen [22-24].

Im Folgenden werden die zuvor genannten Genklassen und deren Mitwirkung bei der Karzinogenese kurz vorgestellt.

4.2.2.1.1 Proto-Onkogene, Onkogene

Als Proto-Onkogene werden Gene bezeichnet, die das Wachstum und die Differenzierung von Zellen kontrollieren. Sie kodieren meist für Wachstumsfaktoren, Wachstumsfaktorrezeptoren, Signaltransduktionsmoleküle, Transkriptionsfaktoren oder andere Proteine der Zellzykluskontrolle. Normalerweise werden sie nur in Phasen des embryologischen, adaptiven oder regenerativen Wachstums exprimiert und unter normalen Bedingungen streng kontrolliert [2-5, 25, 26].

Der Begriff **Proto-Onkogene** wird für diese Gene verwendet, da durch ihre Mutation und den daraus resultierenden Veränderungen der Funktion oder der Expressionsstärke von Proteinen ein unkontrolliertes Zellwachstum und eine Entdifferenzierung folgen und somit Tumoren entstehen können. Bei den Mutationen kann es sich um Punktmutation (Austausch eines Nukleotids; Prototyp: ras-Aktivierung), Insertionsmutation (meist virale Gensequenzen, z.B. Hepatitis-B-Virus), Translokation (chromosomale Umlagerung), Deletion oder Genamplifikation (Herstellung von Dutzenden von Genkopien; z.B. c-myc-Amplifikation) handeln.

Ein so mutiertes oder vermehrtes und dadurch unkontrolliert aktiviertes Proto-Onkogen wird als **Onkogen** bezeichnet [27, 28]. Onkogene verhalten sich dominant, das bedeutet, dass schon ein Defekt an einem Allel zur Umwandlung zu einem Onkogen führt [27]. Es werden zelluläre Onkogene (c-onc) und virale Onkogene (v-onc) aus tumorigenen Retroviren unterschieden. Bisher sind mehr als 30 Onkogene im zellulären Genom und mehr als 10 Onkogene in Tumoviren in verschiedenen Spezies nachgewiesen worden [27, 29], wobei ihre Wirkungsweise im Rahmen der Tumorentstehung sehr unterschiedlich ist. Genprodukte zellulärer Onkogene fördern das Zellwachstum und die Zelldifferenzierung [30], sind für Rezeptorbindung und -aktivierung [31], Signaltransduktion [32], Aktivierung von Zellkern-Regulatorproteinen [33] oder Zellzyklus-Aktivierung (Zykline und Zyklin-abhängige Kinasen) verantwortlich [34]. Sind die Genprodukte der Onkogene nukleär lokalisiert, steigern sie z.B. die Wachstumsgeschwindigkeit, sind sie zytoplasmatisch lokalisiert, induzieren sie die Produktion von Wachstumsfaktoren und deren Rezeptoren [5, 8].

4.2.2.1.2 Tumorsuppressorgene / Anti-Onkogene

Tumorsuppressorgene spielen ebenfalls eine wichtige Rolle bei der Karzinogenese und können als Gegenspieler der Onkogene angesehen werden. Ihre physiologische Funktion besteht in der Unterdrückung des Tumorwachstums durch die Regulation von Zellwachstum und Apoptose. Sie verhalten sich rezessiv, so dass es in den meisten Fällen erst bei Deaktivierung beider Allele zu einem Funktionsausfall kommt („*Two-Hit*“ – *Hypothese*) [8].

Am bekanntesten ist das Tumorsuppressorgen p53. Es leitet die Apoptose von Zellen mit irreversibler DNA-Schädigung ein und reguliert die Übergänge zwischen den Zellteilungsphasen. Eine Schädigung von p53 kann durch die fehlende Fähigkeit zur Apoptose zur Entwicklung vieler Arten von Tumoren führen [35-37]. Weitere Tumorsuppressorgene sind Retinoblastomprotein 1 (Rb1) und *Breast cancer associated gene 1* (BRCA1). Ein Funktionsverlust von Rb1, das in der Lage ist, den Zellzyklus in der G1-Phase zu unterbrechen, kann das Retinoblastom auslösen. Das BRCA1-Gen ist bei Funktionsverlust für Mamma- und Ovarialtumoren verantwortlich [38].

4.2.2.2 Mehr-Stufen-Modell der Karzinogenese

Obwohl die Karzinogenese in einem Schritt, oder wie im zuvor beschriebenen „*Two-Hit*“-Modell in zwei Schritten möglich ist, entstehen die meisten Tumore nach heutigen Erkenntnissen durch eine schrittweise Ansammlung von Mutationen verbunden mit Selektion der am besten angepassten Tumorzellen [2]. Für die Entstehung eines Kolonkarzinoms müssen z.B. mindestens 6 voneinander unabhängige genetische Defekte zusammentreffen. Die Wahrscheinlichkeit dafür steigt mit zunehmendem Alter [39]. Vogelstein und Kinzler gelang 1993 ebenfalls am Kolonkarzinom die zeitliche Abfolge verschiedener Genmutationen in Korrelation mit histologischen Befunden zu bringen und daraus das bis heute allgemein anerkannte **Mehr-Stufen-Modell** der Karzinogenese zu entwickeln [40].

Nach diesem Modell befindet sich eine Zelle nach einmaliger Schädigung in einem Übergangsstadium („*initiierte Zelle*“), aus dem sich durch weitere Einwirkung von Onkogenprodukten (z.B. TGF α , TGF β), Überstimulation durch Wachstumshormone, Verstärkung von Rezeptor-Signalen oder eine verminderte Aktivität inhibitorischer Faktoren (z.B. der Tumorsuppressorgene) eine Tumorzelle entwickeln kann [8]. Durch Selektionsprozesse kann dann aus den Tumorstufen ein maligner Tumor entstehen (Abb. 2).

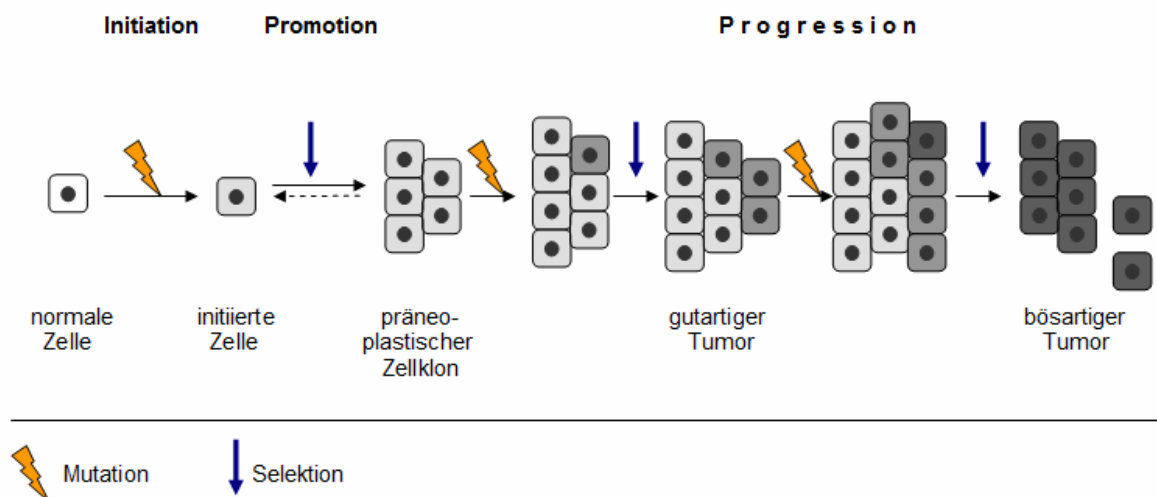


Abb. 2: Mehr-Stufen-Modell der Karzinogenese, modifiziert nach Baumgärtner und Gruber (2010) [2], Erläuterungen siehe Text

4.2.2.3 Ursachen genetischer Schäden

Es sind eine Vielzahl von Ursachen für genetische Schäden bekannt. Hierbei kann es sich um **exogene Faktoren**, wie chemische, physikalische, infektiöse oder entzündungsbedingte Noxen, oder aber um **endogenen Faktoren**, wie Lebensalter und Rassedisposition handeln. Für eine mögliche Biopsieentnahme-bedingte Karzinogenese sind jedoch nur zwei dieser Faktorengruppen von möglicher Relevanz. So konnte die mechanisch-traumatische Wirkung von Biopsieentnahmen und die daraus resultierende Tumorzellverschleppung oder eine mögliche Biopsietrauma-induzierte Entzündungsreaktion mit dem daraus resultierende Proliferationsreiz in Verbindung gebracht werden [41, 42]. Weiterhin denkbar ist eine Infektion mit Tumor-induzierenden Viren durch kontaminierte Biopsieentnahmeinstrumente [43].

4.2.2.3.1 Physikalische / mechanische Karzinogenese

Bereits 1863 veröffentlichte Virchow seine „*Reiz-Theorie*“, nach der Tumoren durch ständige „Reizungen“ entstehen würden [44]. Als Reaktion auf einen ständigen Reiz werden im betroffenen Gewebe Kompensationsmechanismen aktiv, bei denen Regenerationsprozesse mit einer damit verbundenen erhöhten Zellteilungsrate eine Rolle spielen. Diese Theorie als alleinige Erklärung der Karzinogenese wurde jedoch bereits Anfang des 20. Jahrhunderts in Frage gestellt und befindet sich bis heute in der Weiterentwicklung. Die physikalische Karzinogenese kann durch mechanische, thermische oder aktinische Reize (Noxen) verursacht

werden. **Mechanische Reize** können durch bisher noch nicht vollständig verstandene molekulare Mechanismen zu DNA-Schädigungen führen. Es können sich Tumore, wie z.B. Plattenepithelkarzinome („*horn cancer*“ bei Rindern in der Horngegend durch das Stirnjoch [45]) oder Osteosarkome (Trauma- oder Osteosynthese-induziert) beim Hund bilden [46, 47]. Es gibt jedoch noch keine Studien, die einen direkten Zusammenhang zwischen mechanischer Manipulation (Palpation oder Biopsieentnahme) und Tumorentwicklung, beispielsweise durch Förderung der Invasion durch Zerstörung der Tumorkapsel, gezeigt haben (PubMed-Suche am 24.04.2011 nach „*carcinogenesis mechanical*“, „*tumor progression mechanical manipulation*“).

4.2.2.3.2 Entzündungsbedingte Karzinogenese

Insbesondere durch chronische Entzündungen werden über einen längeren Zeitraum Sauerstoffradikale aus Entzündungszellen freigesetzt. Diese reaktiven Radikale können direkt die DNA schädigen, indem sie z.B. Strangbrüche, Basenfehlpaarungen oder Basenveränderungen bewirken [48] und somit an der Initiation eines Tumors mitwirken.

Die mit Entzündungsreaktionen einhergehende Freisetzung von Wachstumsfaktoren wie z.B. Epithelial Growth Factor (EGF), Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF), Platelet Derived Growth Factor (PDGF) oder Transforming Growth Factor- β (TGF- β) kann als Wachstumsstimulus die Promotion eines Tumors beeinflussen [49-52].

Tiermedizinische Beispiele sind Injektions- oder Vakzine-assoziierte Fibrosarkome bei Katze [53, 54], Hund [55] oder Frettchen [56]. Weiterhin wurde die Entwicklung eines Sarkomes bei einer Katze nach Mikrochip-Implantation beschrieben [57]. Lokale Entzündungen, z.B. verursacht durch den Impfstoffen beigefügte Adjuvantien oder eingebrachte Fremdkörper (Mikrochip) werden ebenfalls als auslösende Faktoren diskutiert [8].

Parasitäre Infektionen können wahrscheinlich durch ihren mechanischen Reiz und die dadurch hervorgerufene chronische Entzündung eine Tumorentstehung verursachen. Beispiel hierfür ist der Nematode *Spirocerca lupi*, der beim Hund oder anderen Kaniden in warmen Ländern im Mediastinum, Ösophagus und der Aorta parasitiert und fibrotische Knoten bildet. Zum Teil können sich daraus auch Fibrosarkome oder Osteosarkome entwickeln [2].

4.3 Metastasierung

Unter Metastasierung versteht man die Ausbreitung von Tumorzellen vom Ort des Primärtumors in andere Organe. Dort entsteht durch klonale Proliferation einer einzelnen oder mehrerer Tumorzellen ein Tochtertumor [58]. Der Metastasierung kommt bei einer Tumorerkrankung eine ganz besondere Bedeutung bei, da Tumorpatienten zu einem überwiegenden Teil nicht am Primärtumor, sondern an den Folgen der Metastasierung sterben [59].

Trotz intensiver Forschung ist bisher noch nicht vollständig aufgeklärt, ob alle Zellen des Tumorzellverbandes zur Metastasierung befähigt sind. Zwei der möglichen Erklärungen, warum beispielsweise nicht aus allen tierexperimentell transplantierten Tumorzellen auch metastasierende Tumoren entstehen, ist die Annahme der Existenz einer kleinen, zur Metastasierung fähigen Subpopulation von Zellen innerhalb des Tumorzellverbandes [60] oder auch die Existenz von Tumor-Stammzellen [61, 62]. Bei letzteren handelt es sich um eine sehr kleine Population innerhalb des Tumorzellverbandes, die zur Selbsterneuerung und Tumor-Initiation befähigt ist.

Die Metastasierung läuft nach bisherigen Erkenntnissen in mehreren Phasen ab [63, 64]. In der ersten Phase (Initiation) wird die Metastasierung eingeleitet, danach schließt sich die Phase der Migration durch das umgebende Gewebe an. Um sich auszubreiten, müssen die Tumorzellen schließlich in ein Blut- oder Lymphgefäß eindringen (Intravasation) und sich darin bis in das Zielgebiet der Metastasierung ausbreiten (Dissemination). Nach Ankunft im Zielorgan müssen sie das Gefäß wieder verlassen (Extravasation) und das Auswachsen zu einer Metastase beginnen. „Tochter“-Metastasen sind ebenfalls befähigt eigene „Enkel“-Metastasen zu bilden [65].

4.3.1 Zeitpunkt der Metastasierung

Vor wenigen Jahrzehnten wurde noch von einem, im zeitlichen Ablauf der Tumorprogression relativ späten Beginn der Metastasierung ausgegangen. Dies erklärte sich aus der Beobachtung, dass das Metastasierungsrisiko mit Zunahme der Tumorgröße steigt [66, 67].

Nicht alle Metastasen erscheinen jedoch in engem zeitlichen Zusammenhang mit dem Primärtumor. So genannte „*schlafende*“ Metastasen können sich erst bis zu 20 Jahre nach Primärtumorentwicklung manifestieren. Sie befinden sich bis dahin in einem Ruhezustand. Erst wenn die Mikroumgebung ein weiteres Auswachsen begünstigt, wird die Progression fortgesetzt [64]. Unter **Mikroumgebung** versteht man die Gesamtheit der Wachstumsfaktoren, Enzyme und Proteine in einem Organ, die entscheidend das Tumorwachstum, die Angiogenese (siehe Kapitel 4.3.2.2) und die Metastasierung beeinflussen können [68].

Ein weiterer Grund für die Einstellung der Progression am Ort der Metastasierung kann fehlende Befähigung zur Angiogenese oder Zellteilung sein [69]. Bei fehlender Befähigung zur Angiogenese befinden sich die Tumorzellen in einem Gleichgewicht zwischen Proliferation und Apoptose mit fehlender Größenzunahme und damit auch fehlendem Nachweis [70].

Neuere Erkenntnisse deuten jedoch an, dass bereits zu viel früheren Zeitpunkten der Karzinogenese das Metastasierungspotenzial eines Tumors festgelegt ist. Demzufolge ist das Risiko der Metastasierung für die meisten Tumorarten unabhängig von der Tumorgröße [64, 71]. Diese Annahmen basieren dabei auf der Hypothese von Tumor-Stammzellen.

4.3.2 Lokale Proliferation

4.3.2.1 Initiation

Zu Beginn des Metastasierungsprozesses muss durch den Tumor eine geeignete Mikroumgebung um sich selbst und um den potenziellen Ort der Metastasierung gebildet werden [72, 73]. Dies geschieht, indem durch den Tumor körpereigene Zellen, die zur Produktion der benötigten Moleküle, Enzyme und Wachstumsfaktoren befähigt sind, rekrutiert werden. Solche rekrutierte Zellen sind z.B. Cancer-associated stromal fibroblasts (CAF), Endothel- oder Entzündungszellen [74, 75].

Eine Rekrutierung erfolgt aus der unmittelbaren Umgebung des Tumors, aber auch aus entfernten Organen. Am Beispiel des pankreatischen Insulinoms konnte in einem Mausmodell gezeigt werden, dass zur Bildung des Tumors benötigte Fibroblasten und Myofibroblasten sogar aus dem Knochenmark rekrutiert werden können [76]. Dies geschieht durch vom Tumor produzierte so genannte Homing-Faktoren, welche die benötigten Zellen „anlocken“.

An der lokalen Rekrutierung sind unter anderem Chemokine und Wachstumsfaktoren beteiligt [77, 78]. Wachstumsfaktoren wie Epithelial Growth Factor (EGF), Fibroblast Growth Factor (FGF), Hepatocyte Growth Factor (HGF), Insulin-like Growth Factor (IGF) oder Transforming Growth Factor- β (TGF- β) regulieren verschiedene Prozesse wie z.B. Proliferation, Differenzierung, Apoptose, lokale Entzündungsantwort, aber auch Angiogenese und Migration bzw. Invasion [79-81].

4.3.2.2 Angiogenese - Voraussetzung für Tumorwachstum und Proliferation

Ein entscheidender Faktor für die Progression und Metastasierung eines Tumors ist seine Fähigkeit, eine Angiogenese zu initiieren. Unter Angiogenese versteht man das Wachstum

von kleinen Blutgefäßen, überwiegend durch Sprossung aus einem vorgebildeten Kapillarsystem [82]. Im Anfangsstadium der Tumorprogression findet eine Ernährung und Sauerstoffversorgung der einzelnen Zellen per Diffusion statt. Ab einem Volumen von ca. 2 mm³ benötigt der Tumor jedoch eine eigene Blutgefäßversorgung, um seine Nähr- und Sauerstoffversorgung sicher zu stellen [83]. Das in unverändertem, sich nicht stark teilendem Gewebe vorherrschende Gleichgewicht zwischen Faktoren, die eine Angiogenese unterstützen und hemmen, wird durch Tumorzellen in Richtung Angiogenese unterstützende Faktoren verschoben, wie z.B. durch Produktion von VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) [83-85].

Die Fähigkeit zur Angiogenese spiegelt sich in der starken Vaskularisierung maligner Tumoren wider. So stellen ungefähr 1,5% des Tumorumfanges Blutgefäße dar, was ungefähr dem 400fachen der Blutgefäßversorgung des normalen subkutanen Bindegewebes entspricht [8]. Tumorgefäße besitzen eine erhöhte Permeabilität im Vergleich zu normalen Gefäßen. Dies erleichtert das spätere Eindringen von Tumorzellen in Blut- oder Lymphgefäße, wodurch eine Verbreitung in entfernte Organe möglich ist (Metastasierung).

Weiterhin können Tumoren befähigt sein, das Wachstum von Lymphgefäßen zu stimulieren. Eine wichtige Rolle dabei spielen wie bei der Angiogenese Wachstumsfaktoren der VEGF-Familien (z.B. VEGF-C, VEGF-D) [86, 87]. Die neu gebildeten Lymphgefäße können ebenfalls im weiteren Verlauf der Tumorprogression als Route für die Metastasierung genutzt werden.

4.3.3 Migration und Invasion

Bei der Migration einzelner epithelialer Tumorzellen aus dem Zellverband handelt es sich um einen komplexen Ablauf von Ereignissen, der **Epithelial-Mesenchymalen Transition** [88]. Sie umfasst ein zytoskeletales Remodeling, begleitet durch Polaritätsverlust und eine Abnahme des Zell-Zusammenhalts der Epithelzellen. Die beteiligten Epithelzellen wandeln sich dabei unter Veränderung der Expression vieler Epithel-spezifischer Proteine, wie E-Cadherinen und Integrinen zu motilen, Fibroblasten-ähnlichen Zellen um, die hauptsächlich Mesenchymalzell-Oberflächenmarker tragen [64].

Die für die Invasion von Tumorzellen in angrenzendes Gewebe notwendige Durchdringung der Basalmembran wird durch eine Vielzahl von beteiligten Faktoren bestimmt. Der Vorgang des Durchdringens beginnt mit der Adhäsion der Tumorzellen an der Basalmembran. Beteiligt an diesem Vorgang ist das Glykoprotein Laminin aus der Interzellulärsubstanz. Durch Freisetzung hydrolytischer Enzyme (z.B. Matrix-Metalloproteinasen) aus den Tumorzellen und einer aktiven Penetration, moduliert durch Motilitätsfaktoren, durchdringt die Zelle schließlich die Basalmembran [89].

Für die anschließende Wanderung durch das interstitielle Bindegewebe, das hauptsächlich aus Kollagen Typ I – III, Elastin, Fibronectin, Proteoglykanen und Glukosaminoglykanen besteht, sind durch Tumorzellen oder Makrophagen freigesetzte Enzyme (z.B. Kollagenasen) notwendig.

4.3.4 Ausbreitungswege der Metastasierung

Je nach Tumorart und Lokalisation findet die Verbreitung der Tumorzellen (Dissemination) auf verschiedenen Ausbreitungswegen statt. Die Hauptrouten der Metastasierung sind die Blut- oder Lymphgefäße, weniger häufig kann es z.B. durch Kontakt eines Tumors mit benachbartem Gewebe zum Abklatsch von Tumorzellen kommen, oder zur Implantation durch die Ausbreitung über natürliche Körperhöhlen (Implantationsmetastasen). Noch seltener kommt es zur Ausbreitung über Kanalwege von Hohlorganen (kanalikuläre Metastasierung) oder zur Streuung nach operativen Eingriffen (Impfmetastasen).

1. Lymphatische Ausbreitung

Bei der Ausbreitung der Tumorzellen über die Lymphgefäße handelt es sich um den häufigsten Weg der Metastasierung, da den Lymphgefäßen die Basalmembran fehlt und die Gefäßwand daher leichter zu durchdringen ist [90, 91]. Anfänglich kommt es zu einer Ansammlung von metastatischen Tumorzellen im ersten tributären Lymphknoten, der auch „Wächter“- oder Sentinel-Lymphknoten genannt wird. Die Tumorzellen können dort unter Verdrängung des lymphatischen Gewebes zu Metastasen auswachsen (Lymphknotenmetastasen = regionale Metastasierung), aber auch die Lymphknotenkapsel durchbrechen. Nach Durchbruch breiten sich die Tumorzellen dann in die nachfolgenden Lymphzentren und abschließend in den *Ductus thoracicus* aus. Von dort aus findet der Übergang in die Blutbahn statt. Werden Tumorzellen vor Erreichen der ersten Lymphknoten in den Lymphgefäßen aufgehalten, spricht man von einer *Lymphangiosis carcinomatosa* [2, 3].

Die meisten Karzinome breiten sich über die Lymphgefäße aus [90, 92]. Als Beispiel sei hier das Mammakarzinom von Hund und Katze genannt, bei dem es zusätzlich zu Metastasen in den regionären Lymphknoten auch zu einer lymphogenen oder hämatogenen Besiedlung der Lunge kommen kann.

2. Hämatogene Ausbreitung

Die hämatogene Ausbreitung, der zweithäufigste Ausbreitungsweg, kann nach zwei unterschiedlichen Theorien erfolgen. Nach der **Hämodynamischen Theorie**, die auf der zirkulato-

rischen Anatomie beruht, kommt es zu einem Einbruch von Tumorzellen in kleine Blutgefäße, bevorzugt kleine Venen und sehr selten in Arterien [93]. Einzellwandigen Kapillaren fehlt wie den Lymphgefäßen die Basalmembran, was den Tumorzellen die Intravasation erleichtert. Nach Einbruch in ein Blutgefäß kommt es dann je nach Lokalisation des Primärtumors zur jeweils anatomisch bedingten Ausbreitung über die *Vena cava* („**Vena cava-Typ**“) oder die *Vena portae* („**Vena portae-Typ**“). Eine Ausbreitung über die *Vena cava* findet man oft bei Mamma-, Haut-, Weichteil-, Knochen- und Schilddrüsentumoren. Das erste zu passierende Kapillarbett („*Filterstation*“) ist die Lunge, von daher treten bei diesen Tumoren bevorzugt Lungenmetastasen auf. Tumoren des Gastrointestinaltraktes, von Milz und Pankreas werden dem Blutstrom folgend zuerst in der Leber und danach in der Lunge „*gefiltert*“. Auf die Primärfilter Lunge und Leber folgen dann weitere Sekundärfilter wie z.B. das Knochenmark.

3. Implantationsmetastasen

Bei Implantationsmetastasen, oder der kavitären Metastasierung, handelt es sich um verschleppte Tumorzellen, die an anderer Stelle innerhalb eines Hohlraums (Bauch- und Brusthöhle, Herzbeutel, Liquorräume) weiter wachsen.

Beobachtet wird dies z.B. bei Karzinomen des Gastrointestinaltraktes (Magen, Darm, Pankreas). Tumorzellen durchbrechen dabei die jeweilige Serosa und verbreiten sich mit der Peritonealflüssigkeit. Durch die Schädigung und Reizung des Serosaepithels entwickelt sich häufig eine Peritonitis. Die damit verbundene vermehrte Exsudation begünstigt zusätzlich die weitere Ausbreitung der Tumorzellen. Schließlich können sich die Tumorzellen im Mesothel implantieren und zu Metastasen auswachsen [94]. Weitere Beispiele sind das ovarielle Adenokarzinom bei Mensch [95] und Hund [96] sowie die Mesotheliome [97-99].

4. Kanalikuläre Ausbreitung

Eine Ausbreitung entlang anatomischer Kanalwege von Hohlorganen (z.B. im Bronchialsystem der Lunge) kann zur Entstehung von Metastasen in der gesamten Lunge führen [2].

5. Abklatschmetastasen

Durch Berührung mit einem gegenüberliegenden Tumor können Tumorzellen an gesundem Gewebe haften bleiben und zu Metastasen auswachsen [2].

6. Impfmetastasen

Eine sehr selten beschriebene Form der Metastasierung findet sich im Stichkanal nach Nadelbiopsieentnahmen oder im Wundbereich nach operativen Eingriffen. Auch bei Hunden und Katzen wurde diese Form der Metastasierung im Wundbereich nach operativen Eingriffen publiziert [100]. Eine häufiger beschriebene Form von Impfmetastasen findet sich im Bereich der Trokar-Einstichstellen nach endoskopischer Tumorbioptierung („*Port-site metastases*“) bei Schweinen, Mäusen, Ratten, Hamstern [101] oder Hunden [102].

Die Inzidenz von Impfmetastasen im Wundbereich wird in der humanmedizinischen Literatur mit 0,6 – 1,0% angegeben, im Bereich der Trokar-Einstichstellen mit 0 – 1,2% [103]. Für die Tiermedizin liegen keine Angaben vor.

4.3.5 Hämatogene Dissemination

Nachdem eine große Anzahl von Tumorzellen ins Blut gelangt ist, erfolgt in den meisten Fällen ihre rasche Zerstörung durch das körpereigene Immunsystem oder hämodynamische Effekte. So konnte z.B. nachgewiesen werden, dass peripher intravenös injizierte Tumorzellen zu 98% in den Lungenkapillaren stecken bleiben und dort von Makrophagen phagozytiert werden [104].

Die zum Immunsystem gehörenden *Natural killer cells* (NK) und *Natural killer T-cells* (NKT) identifizieren und markieren Tumorzellen über deren spezifische Rezeptoren (z.B. CXFB3) oder Oberflächenmoleküle [105]. Makrophagen und T-Zellen spielen ebenfalls eine Rolle in der Abwehr von Tumorzellen [106].

Unter hämodynamischen Effekten versteht man den Einfluss von Gefäßgröße und die in der Blutbahn einwirkenden Scherkräfte auf das Überleben von Tumorzellen. Um ihr Überleben in der Blutbahn zu gewährleisten, können Tumorzellen beispielsweise im Blutstrom mit Blutbestandteilen (z.B. Thrombozyten) unter Bildung von kleinen Thromben interagieren. Dies verbessert die Überlebenschancen in der Blutbahn [107, 108].

4.3.6 Extravasation und organspezifische Metastasierung

Für das Erreichen des bevorzugten Metastasierungsortes sind bei der hämatogenen Metastasierung organspezifische aber auch zufällige Faktoren wie das Steckenbleiben im Kapillarbett verantwortlich.

Die **Theorie des Steckenbleibens** von Tumorzellen in engen Kapillaren wurde 1929 von James Ewing entwickelt und galt als vorherrschende Erklärung der Metastasierung bis in die

1970er Jahre [69, 109]. Diese Theorie lieferte jedoch keine Erklärung für die Beobachtung, dass bestimmte Tumoren bevorzugt in bestimmte Organe metastasieren.

Bereits im Jahr 1889 beschrieb Stephen Paget die ebenfalls bis heute gültige Beobachtung, nach der Tumorzellen („Seeds“) eine bestimmte Affinität für das Milieu bestimmter Organe („Soil“) besitzen. Nur wenn „Seed“ und „Soil“ zusammenpassten, wären die passenden Bedingungen zur Entwicklung einer Metastase vorhanden („**Seed and Soil**“-Theorie) [72].

Nach neueren Erkenntnissen liegen dieser Affinität ein komplexes Zusammenspiel von Wachstumsfaktoren, Hormonen, chemotaktische Faktoren und bestimmte Adhäsionsmolekülen auf Oberfläche von Endothelzellen zugrunde [59, 110]. Zum Beispiel können Tumorzellen durch Chemokin-Rezeptor vermittelte Chemotaxis an entsprechende Liganden in bestimmten Geweben binden [111].

Weiterhin können Tumorzellen innerhalb eines Tumors verschiedene, die organspezifische Metastasierung beeinflussende **Gen-Expressionsmuster** aufweisen. Beispielsweise konnten innerhalb eines Mammatumors Tumorzellen mit Gen-Expressionsmustern für Lungen- oder Knochen- Metastasierung nachgewiesen werden [112, 113].

Erreichen zirkulierende Tumorzellen ihr „Zielgebiet“, müssen sie zur Adhäsion am dortigen Gefäßendothel befähigt sein. Hierbei sind Integrine, Zell-Adhäsions-Moleküle und Selektine beteiligt [114-116]. Prostatazellen zum Beispiel bevorzugen Endothelzellen und Stromazellen des Knochenmarks und Leber-Endothelzellen, wohingegen Mammatumorzellen bevorzugt an Endothelzellen des Knochenmarks adhären [117, 118]. Die Adhäsion wird durch von Immunzellen sezerniertes TNF- α und Interferon- γ stimuliert.

Nach Migration durch die Gefäßwand müssen die Tumorzellen weiterhin zur Adhäsion an der extrazellulären Matrix befähigt sein.

Ob sich aus einer Tumorzellen nach Extravasation eine Metastase entwickelt, ist von weiteren Faktoren abhängig. Zum einen muss die Tumorzelle die Fähigkeit besitzen, in der neuen Mikroumgebung zu überleben.

Zum anderen muss die metastatische Tumorzelle selbst die **Angiogenese** initiieren können. Sie muss widerstandsfähig gegen die bereits genannten körpereigenen Abwehrmechanismen sein, aber auch eine erhöhte Stressresistenz gegenüber Hypoxie, reaktiven Substanzen wie z.B. Stickoxiden, Entzündungen, pH-Wert-Veränderungen, Ernährungsveränderungen oder Hitzeschockproteinen (Heat Shock Proteins) aufweisen [119].

Koike konnte 1964 in experimentellen Studien mit verschiedenen intravenös injizierten, Aszites-wachsenden Tumoren die benötigte Tumorzellzahl zur Entwicklung von Lungenmetastasen bei mindestens 50% der Tiere auf 10^5 bis 10^6 Tumorzellen ermitteln [120]. Durch spätere Experimente mit radioaktiv markierten Tumorzellen konnte nachgewiesen werden, dass nur 0,01% - 0,02% der in die Blutbahn gelangenden Zellen überleben und zu Metastasen auswachsen [121, 122]. Der Prozess der Metastasierung erscheint daher insgesamt sehr ineffizient.

4.4 Entnahme von diagnostischen Biopsien

4.4.1 Allgemeines

Zur Diagnose von Tumoren stehen verschiedene invasive wie auch nicht-invasive Methoden zur Verfügung. Zu Beginn der Tumordiagnostik stehen die nicht-invasiven Untersuchungsmethoden wie Adspektion und Palpation. Hier können jedoch nur Anhaltspunkte für nachfolgende spezielle Untersuchung gewonnen werden, eine Diagnosestellung ist so nicht möglich. Ähnlich sieht es mit bildgebenden Verfahren wie Röntgen- und Ultraschalluntersuchungen oder der Computertomographie aus. Allein durch die bildliche Darstellung kann in den meisten Fällen jedoch nicht sicher auf einen Tumor und dessen Dignität geschlossen werden. Weitere Hinweise auf das Vorliegen einer Tumorerkrankung können durch eine hämatologische Untersuchung gewonnen werden. Hier können Veränderungen des Blutbildes sowohl wie tumorbedingte Anämien oder Veränderungen von Enzymen (z.B. Leberwerte) nachgewiesen werden.

Letztendlich kann in den meisten Fällen eine sichere Tumordiagnose und Dignitätseinschätzung nur anhand einer geeigneten Gewebeprobe (Biopsie) gestellt werden. Die Biopsieentnahme stellt somit einen der wichtigsten Schritte in der Tumordiagnostik dar [9].

4.4.2 Biopsieentnahmetechniken

Eine Biopsieentnahme kann mit verschiedenen Techniken, je nach Lokalisation des Tumors und Erfahrung des Untersuchenden erfolgen.

Proben von oberflächlichen Tumoren werden üblicherweise mit einer Stanzbiopsieentnahme (*Punch biopsy*), einer oberflächlichen oder tiefen Schabe-Biopsieentnahme (*Shave biopsy*) oder einer Inzisionsbiopsieentnahme (Skalpell) gewonnen. Eine Biopsieentnahme mit vollständiger Tumorentfernung (Exzision) ist ebenfalls möglich.

Nadelbiopsieentnahmen, wie z.B. die Feinnadel-Aspiration (*fine needle aspiration*, FNA), werden auf Grund des geringen Probenvolumens und der dadurch bedingten unzureichenden Beurteilung der Dignität eines Tumors nur bedingt empfohlen [123].

Bei subkutanen oder abdominalen Weichteiltumoren kann eine Hohlnadelbiopsieentnahme (z.B. *tru cut*) verwendet werden. Für abdominale Organe wie die Leber wird die Punktion unter Ultraschallkontrolle durchgeführt. Wird nur eine geringe Menge an Tumorzellen für z.B. eine zytologische Untersuchung benötigt, eignen sich hier auch FNA. Feinnadeln haben einen definierten Durchmesser von kleiner als 1 mm [124]. Werden größere Gewebeproben benötigt, wird eine Inzisionsbiopsieentnahme durchgeführt, also ein Teil des Tumors als

Probe entnommen und der andere Teil am Ort belassen. Biopsieentnahmen, bei denen der Tumor nicht vollständig entnommen werden konnte, können ebenfalls als Inzisionsbiopsieentnahme definiert werden [125] (Austin et al. 1996). Bei Tumoren mit einer Größe kleiner 5 mm kann auch eine Exzisionsbiopsieentnahme, also eine vollständige Entfernung des Tumors, erfolgen.

Neben der direkten Biopsie des Tumors werden in der Humanmedizin hauptsächlich bei Mammakarzinomen und malignen Melanomen auch die ersten Lymphknoten („Wächter“- oder „*Sentinellymphknoten*“) im Lymphabstromgebiet punktiert, um erste Mikrometastasen zu diagnostizieren. Dies bildet in der Humanmedizin unter anderem die Grundlage der Klassifikation sowie der Prognose und Therapie [10, 126].

In der Tiermedizin sind der Einsatz und die diagnostische Aussagekraft von Biopsien für verschiedene Lokalisationen und Tumoren sowie viele Tierarten beschrieben [8].

4.4.3 Risiken

Neben dem Risiko, mit den immer dünner werdenden Nadeln nicht genug oder kein Tumormaterial zu gewinnen, werden als häufigste Risiken Blutungen und Infektionen genannt. Insbesondere aus der Humanmedizin sind weiterhin Fälle von Tumorzellverbreitung im Stichkanal nach Nadelbiopsieentnahme (sog. *needle track/tract metastases*) bekannt [127-132]. Neben einer teilweise starken Schmerzhaftigkeit dieser meist subkutan gelegenen Metastasen erfordern sie in den meisten Fällen einen weiteren, den Patienten schwächenden chirurgischen Eingriff mit anschließender Bestrahlung [98]. Das Ausbreitungsrisiko von Tumorzellen durch die diagnostische Biopsieentnahme ist Gegenstand dieser Arbeit, und wird im nachfolgenden Teil systematisch analysiert.

5 Ziel der Arbeit und Arbeitshypothese

Wie zuvor ausgeführt, stellen Tumore bei Mensch und Tier eine häufige Ursache schwerer Erkrankungen dar. Die endgültige Diagnose erfolgt durch eine histologische Untersuchung von Tumorbiopsien. Die Entnahme von Biopsien stellt dabei einen invasiven Eingriff dar, der auf den Tumor mechanische oder entzündungsbedingte Reize ausüben kann. Diese Art von Reizen wird jedoch auch mit der Entstehung von Tumoren in Verbindung gebracht und könnte somit zur Tumorprogression und Metastasierung beitragen. Ziel dieser Arbeit war eine Risikoeinschätzung, ob und in welchem Ausmaß die diagnostische Biopsieentnahme bei Tieren das Risiko der Metastasierung beeinflusst.

Zur Klärung dieser Fragestellung wurde eine umfassende Literaturrecherche in den aktuellen medizinischen Literaturdatenbanken durchgeführt. Es wurden alle tiermedizinischen, tierexperimentellen und humanmedizinischen Publikationen ab 1966 ausgewertet, die sich mit der Beeinflussung der Metastasierungswahrscheinlichkeit von Tumoren durch vorangegangene diagnostische Biopsieentnahme beschäftigen.

Anhand der dabei erhaltenen Daten sollte die Hypothese überprüft werden, dass die diagnostische Biopsieentnahme von Tumoren das Metastasierungsrisiko erhöht bzw. die Tumorprogression der untersuchten Tumoren bei Tieren beschleunigt.

6 Materialien und Methoden der Literaturlauswertung

6.1 Definition der Art der Beeinflussung durch die Biopsieentnahme

Für eine systematische Auswertung der Literatur wurden zuvor Kriterien für die Art der Beeinflussung der Metastasierung durch die Biopsieentnahme festgelegt. Die Art der Beeinflussung wurde dabei ohne weitere Prüfung der Untersuchungsmethodik direkt der Original-Literatur entnommen, da sämtliche Publikationen aus Fachzeitschriften mit Peer-Review-Verfahren stammten. Es wurden zwei, in den folgenden Unterkapiteln definierte, übergeordnete Kriterien festgelegt:

- Direkte Beeinflussung der Metastasierung
- Indirekte Beeinflussung der Metastasierung

6.1.1 Direkte Beeinflussung der Metastasierung

Es wurde eine direkte lokale Verschleppung oder systemische Verbreitung von Tumorzellen durch die Biopsieentnahme beobachtet. Unter diesem Kriterium lassen sich folgende Beeinflussungen einordnen:

1. Einzelne Tumorzellen konnten außerhalb des Primärtumors im umgebenen Gewebe histologisch nach Biopsieentnahme nachgewiesen werden.

Diesem Kriterium liegt die Hypothese zugrunde, dass Tumorzellen durch die bei einer diagnostischen Biopsieentnahme verwendeten chirurgischen Instrumente (z.B. Nadel oder Skalpell) aus dem Primärtumor gelöst und dann lokal in den Biopsieentnahmekanal oder Wundbereich verschleppt werden könnten. Der direkte örtliche Zusammenhang mit der zuvor durchgeführten Biopsieentnahme lässt vermuten, dass die Tumorzellen nicht auf hämatogenem oder lymphogenem Weg dorthin gelangt sind.

Ob die einzelnen Tumorzellen lebensfähig, also auch teilungsfähig waren, wurde in den jeweiligen Arbeiten nicht untersucht. Diese Form der Verbreitung von Tumorzellen wurde in den ausgewerteten Englisch-sprachigen Publikationen zumeist als *Tumor cell dissemination*, also Streuung oder Aussaat von Tumorzellen des Primärtumors bezeichnet. In der vorliegenden Arbeit wird daher im Folgenden ebenfalls der Begriff „*Dissemination*“ von Tumorzellen verwendet.

2. Lokale Metastasen (sichtbare Tumorknoten) konnten in unmittelbarer Umgebung des mit dem Biopsieentnahmeanstrument durchquerten Gewebes histologisch nachgewiesen werden. Die entsprechende Biopsieentnahme lag zumeist Monate bis Jahre zurücl. Die Bestätigung als Metastase des ursprünglichen Tumors erfolgte durch eine histologische Untersuchung.

Diesem Kriterium liegt die Hypothese zugrunde, dass mit den Biopsieentnahmeanstrumenten verschleppte Tumorzellen in ihrer neuen Umgebung lebensfähig sind, sich teilen und so im Laufe der Zeit zu einem klinisch auffälligen Knoten heranwachsen. Auch hier lässt der direkte örtliche Zusammenhang mit einer zuvor durchgeführten Biopsieentnahme keine hämatogene oder lymphogene Verbreitung vermuten.

Hierunter fallen die in der Literatur verwendeten Begriffe Stichkanalmetastasen (Needle track metastases, NTM), Abklatschmetastasen, Impfmetastasen, Lokalrezidive oder auch Metastasen im Wundbereich. Unter den Sammelbegriff NTM wurden ebenfalls in den Publikationen verwendete Begriffe wie needle track seeding, needle track recurrences, needle track implantation, subcutaneous needle track implantation und cutaneous needle track seeding sowie nach Nadelbiopsieentnahmen auftretende Brust- und Bauchwandimplantationen gezählt.

In den ausgewerteten zumeist Englisch-sprachigen Publikationen wurde diese Form der Biopsieentnahme-bedingten Beeinflussung der Metastasierung als *Tumor cell implantation*, also als Einpflanzung von Tumorzellen des Primärtumors bezeichnet. In der vorliegenden Arbeit wird daher ebenfalls in Abgrenzung zur alleinigen Tumorzell-Dissemination der Begriff „*Implantation*“ von Tumorzellen verwendet.

3. Tumorzellen konnten im peripheren Blut oder in Lymphgefäßen zytologisch oder histologisch zumeist wenige Minuten bis Stunden nach vorangegangener Biopsieentnahme nachgewiesen werden.

Die zugrunde liegende Hypothese für diese Art der Beeinflussung geht von einer Beschädigung von Blut- oder Lymphgefäßen durch Instrumente zur Biopsieentnahme in der unmittelbaren Umgebung des Primärtumors aus. Durch die Biopsieentnahme könnten nun Tumorzellen in diese beschädigten Gefäße eindringen und sich verbreiten.

Die Eignung der jeweiligen, zum Nachweis der Tumorzellen angewendeten Methode wird vorausgesetzt, da alle Publikationen dem Peer-Review-Verfahren unterlagen. Weiterhin wurden nur Publikationen in die Auswertung einbezogen, die auch vor der Biopsieentnahme auf Tumorzellen in der peripheren Blutbahn untersuchten.

4. Metastasen in den regionären Lymphknoten wurden beobachtet

Dieses Kriterium spielt eine besondere Rolle bei der Auswertung von Studien, die verschiedene Biopsieentnahme-Methoden miteinander verglichen. Dieses Studiendesign fand sich insbesondere bei humanmedizinischen Studien, da hier aus ethischen Gründen eine Kontrollgruppe mit vermutlich an einem malignen Tumor erkrankten Patienten ohne diagnostische Biopsieentnahme fehlte.

Ähnlich dem Verlauf der natürlichen Metastasierung von Tumoren wurde hier die Hypothese zugrunde gelegt, dass durch die Biopsieentnahme verbreitete Tumorzellen über angrenzende Lymphgefäße in die tributären Lymphknoten befördert wurden, und dort als Metastasen histologisch nachweisbar waren. Eine weitere Hypothese geht von einer Mobilisation von Tumorzellen innerhalb eines Primärtumors durch die Manipulation während der Biopsieentnahme aus. Im Folgenden könnten diese Tumorzellen ebenfalls in angrenzende Lymphgefäße gelangen und die tributären Lymphknoten erreichen.

5. Fernmetastasen wurden beobachtet

Ähnlich der zuvor beschriebenen Hypothesen zur Lymphknoten-Metastasierung wird hier von einer Verbreitung der Tumorzellen über an den Primärtumor angrenzende bzw. ihn versorgende, womöglich auch geschädigte, Blutgefäße ausgegangen. Wie auch im normalen Verlauf der Metastasierung könnten sich diese Tumorzellen in Kapillaren verfangen und aus dem Blutgefäß in das umliegende Gewebe gelangen. Fördern die dortigen Bedingungen das Wachstum und die Proliferation der Tumorzellen, ist die Bildung einer Metastase denkbar.

6.1.2 Indirekte Beeinflussung der Metastasierung

1. Es wurde eine Steigerung der Malignität eines zuvor gutartigen Tumors im Zusammenhang mit einer durchgeführten Biopsieentnahme beobachtet. Eine nachfolgende Metastasierung wurde beobachtet oder ist zumindest aufgrund des malignen Charakters des Tumors denkbar.

Als eine denkbare Ursache liegt hier die Hypothese zugrunde, dass Tumorzellen durch die Biopsieentnahme mechanisch oder durch sekundäre Entzündungsreaktion gereizt werden und so die maligne Progression durch weitere Mutationen und Selektion beeinflusst werden könnte.

2. Es wurde eine Zunahme des Tumolvolumens oder -gewichts im Zusammenhang mit einer durchgeföhrtten Biopsieentnahme beobachtet. Eine damit verbundene Beeinflussung (Verstärkung) der Metastasierung wurde beobachtet oder ist zumindest aufgrund der größeren Tumormenge denkbar.

Die zugrunde liegende Hypothese geht ebenfalls von einem auf die Tumorzellen einwirkenden Wachstumsreiz aus, beispielsweise in Form von Wachstumsfaktoren, freigesetzt durch eine Biopsieentnahme-bedingte Entzündung.

6.2 Suchbegriffe für die Literaturrecherche

Um einen Überblick über bisher veröffentlichte Arbeiten zum Thema der zuvor festgelegten Kriterien zu erhalten, wurde vom 10. – 14. Januar 2011 eine systematische Literaturrecherche in Übereinstimmung mit der PRISMA¹-Richtlinie zum Vorgehen bei systematischen Literaturrecherchen [133, 134] über die online verfügbare, aktuell größte, medizinische Datenbank PubMed/Medline (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) durchgeföhrt. Die PRISMA-Checkliste findet sich im Anhang 1. Im Anschluss daran wurde weiterhin eine allgemeine Internetrecherche durchgeföhrt („Web of knowledge“, www.google.de).

Für die PubMed-Recherche wurden folgende Suchbegriffe verwendet:

- ("Biopsy, Needle/adverse effects" OR "Biopsy/adverse effects" OR "Biopsy, Fine-Needle/adverse effects") tumor
- needle track / tract metastasis / metastases
- needle track / tract recurrence(s)
- puncture track / tract metastasis / metastases
- (needle) biopsy associated tumor tracking
- biopsy + implantation metastasis / metastases
- biopsy + risk + seeding
- biopsy + risk + progression
- biopsy + neoplasm + seeding
- biopsy + malignant + seeding
- biopsy + tumor + late complication(s)
- biopsy + bloodborne + cancer cells / tumor cells
- biopsy + hematogenous spread + cancer cells / tumor cells
- biopsy + circulating + cancer cells / tumor cells
- biopsy + blood stream + cancer cells / tumor cells

¹ Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA)

Die Suche wurde weiterhin über die in relevanten Publikationen zitierten Veröffentlichungen erweitert. Für die allgemeine Internetrecherche wurden die zuvor genannten Suchbegriffe zusätzlich in deutscher Übersetzung verwendet:

- Stichkanal-Metastase / Metastasen
- Stichkanal-Rezidiv
- Nadelbiopsie + Tumorverschleppung
- Biopsie + Implantations-Metastase / Metastasen
- Biopsie + Risiko + Tumorstreuung
- Biopsie + Risiko + Tumorprogression
- Biopsie + Punktionskanal-Metastase / Metastasen
- Biopsie + Neoplasie + Ausbreitung / Verbreitung
- Biopsie + bösartige Ausbreitung / Verbreitung
- Biopsie + Tumor + späte Komplikation(en)
- Biopsie + hämatogene Ausbreitung / Verbreitung + Tumorzellen / Krebszellen
- Biopsie + zirkulierende + Tumorzellen / Krebszellen
- Biopsie + Blutstrom + Tumorzellen / Krebszellen

6.3 Einschlusskriterien

Die nachfolgend genannten Einschlusskriterien wurden für ein genaueres Studium der Publikationen festgelegt:

1. Veröffentlichung ab dem Jahr 1966
2. Typ der Publikation ist entweder ein Fallbericht (Case Report), eine klinische Studie oder eine Übersichtsarbeit (Review)
3. Publikationen stammen aus wissenschaftlichen Fachzeitschriften mit Peer-Review-Verfahren
4. Publikation erhältlich in englischer oder deutscher Sprache
5. Aus dem Abstract war ersichtlich, dass Thema der Veröffentlichung die Auswirkung von Biopsieentnahmen auf die Metastasierung eines Tumors war. Arbeiten, für die kein Abstract verfügbar war, wurden nicht berücksichtigt.

Eine Ordnung und Unterteilung der so ermittelten Literatur erfolgte nach folgenden Kriterien:

1. Tier- bzw. humanmedizinische Literatur, Tiermodellstudien
2. Tumorart
3. Art der Biopsieentnahme
4. Art der Beeinflussung

6.4 Definition der Tumorart

Die entsprechenden Tumorarten wurden den jeweiligen Publikationen entnommen, wenn sie der allgemein gültigen pathologischen Nomenklatur entsprechend eingeordnet werden konnten. Wurde die Tumorart nicht genau bezeichnet, wurden die Publikationen unter der jeweiligen Lokalisation allgemein zusammengefasst (z.B. „*abdominal cancer*“ als „Abdominale Tumore“ oder „*lung cancer*“ als „Lungentumore“).

6.5 Definition der Art der Biopsieentnahme

Folgende Arten der Biopsieentnahme wurden berücksichtigt bzw. den ausgewerteten Publikationen zugeordnet:

1. Nadelbiopsieentnahmen
 - Nadelbiopsieentnahmen allgemein (Needle biopsy): z.B. bei fehlender Angabe der Nadelgröße, auch stereotaktische Nadelbiopsieentnahmen und Ultraschallgestützte Nadelbiopsieentnahmen
 - Feinnadel-Aspirationsbiopsieentnahmen (FNA): Mit einer dünnen (<1 mm Durchmesser) Nadel wird mehrfach in den Tumor eingestochen und mittels einer aufgesetzten Spritze aspiriert. Abschließender wird die Nadel zurückgezogen und ein Ausstrich des Aspirats auf einem Objektträger zur anschließenden zytologischen Untersuchung vorbereitet.

- Stanzbiopsieentnahmen (CNB): Mittels einer Drehbewegung wird eine Hohladel ($\geq 1\text{mm}$ Durchmesser) in den Tumor vorgeführt und danach mit der im Hohlraum der Nadel enthaltenen Gewebeprobe zurückgezogen.
- Drillbiopsieentnahmen (Drill biopsy): Eine Bohrkanüle, angeschlossen an eine Bohrmaschine, wird mit hoher Drehgeschwindigkeit (z.B. 20.000 Umdrehungen/Minute) durch eine kleine Hautinzision in den Tumor vorgeführt, während der Tumor mit den Fingern vorsichtig stabilisiert wird.
- Schneidenadel-Biopsieentnahmen (CUN): Eine Nadel mit einer Aussparung in der Nähe der Spitze wird in den Tumor vorgeführt. Dann wird eine Schutzhülle über die Aussparung geschoben und so die Gewebeprobe in der Aussparung fixiert. Danach erfolgt der Rückzug der Nadel ohne die gewonnene Biopsie zu beschädigen.

2. Endoskopische Biopsieentnahmen

- Greifer (Grasper): Während einer endoskopischen Untersuchung wird mittels einer Art Zange über einen freien Zugang zur Körperhöhle ein Stück Gewebe aus dem Tumor entnommen.
- Inzision (Incision): Entnahme eines Teils des Tumors.
- Exzision (Excision): Vollständige Entnahme des Tumors.

3. Sonstige Biopsieentnahmen

- Schabe-Biopsieentnahmen (Shave biopsy): Entnahme von oberflächlichen Tumor- und Gewebeanteilen mit einem scharfen Gegenstand (z.B. Skalpell).
- Chirurgische Biopsieentnahmen: Offene Biopsieentnahme in Form einer Inzision oder Exzision.
- Bürste (Brush biopsy): Entnahme von oberflächlich oder in Hohlräumen gelegenen Tumoren mit einer Bürste.
- Nicht näher bezeichnete Biopsieentnahmen

Soweit in den Publikationen nicht anderes definiert, wurde eine „Offene Biopsieentnahme“ als Inzisionsbiopsieentnahme gewertet.

6.6 Berechnung der durchschnittlichen Inzidenz der Metastasierung

Die aus den ausgewerteten Publikationen entnommenen Auftretenswahrscheinlichkeiten (Inzidenzen) der Metastasierung wurden zusammenfassend für jede Tumor- bzw. Biopsieentnahmeart durch Bildung des arithmetischen Mittels aus allen Teilinzidenzen gebildet.

7 Ergebnisteil

7.1 Literaturlauswertung

Die durchgeföhrtel Literaturrecherche erfasste unter Verwendung der zuvor definierten Suchbegriffe insgesamt 2001 Artikel. Gemäß den definierten Einschlusskriterien wurden 1683 Publikationen ausgeschlossen, da aus dem Titel oder dem Abstract der Arbeiten keine Information über eine Biopsieentnahme-induzierte Tumorbeeinflussung gewonnen werden konnten. 11 weitere Publikationen wurden ausgeschlossen, da außer dem Titel weder Abstract noch Volltext in deutscher oder englischer Sprache verfügbar waren.

292 Artikel wurden zur weiteren Auswertung herangezogen (siehe Abb. 3). Davon befassten sich 20 Publikationen mit Biopsieentnahmen von Tumoren bei Tieren. Von diesen 20 Publikationen stammten zwei Publikationen aus der tiermedizinischen Praxis, die restlichen Publikationen berichteten von tierexperimentellen Studien. Aus der Humanmedizin wurden insgesamt 272 Artikel publiziert. Es handelte sich dabei um 150 klinische Fallberichte (Case reports), 110 klinische Studien und 12 Übersichtsarbeiten (Reviews). Die in den Reviews ausgewerteten Quellen sind zusätzlich in Anhang 13 aufgeföhrt. Einige Publikationen enthielten gleichzeitig einen klinischen Fallbericht oder eine klinische Studie sowie einen Literaturüberblick.

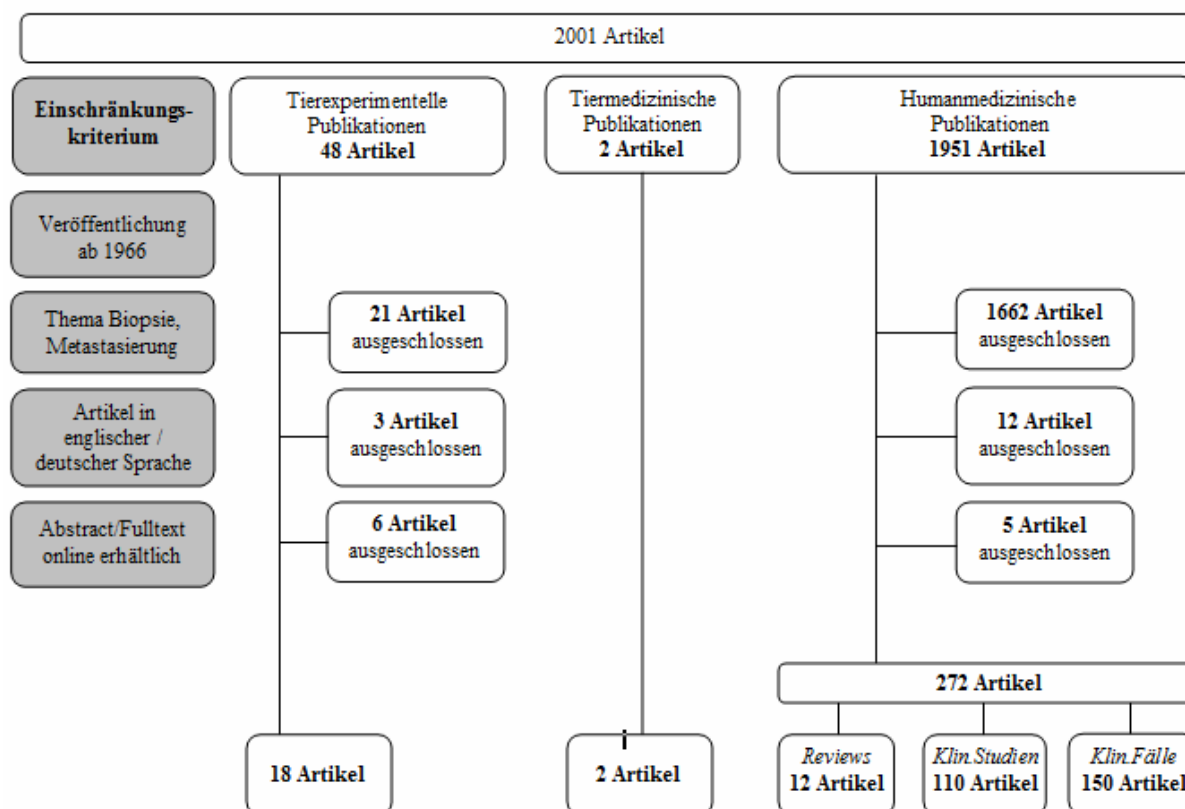


Abb. 3: Überblick über die in diese Arbeit einbezogenen Publikationen. In den grau unterlegten Feldern sind die Einschränkungskriterien aufgeführt. Mit dem Zusatz „ausgeschlossen“ wird die Anzahl der Publikationen angegeben, die nicht dem entsprechenden Einschränkungskriterium entsprachen.

7.2 Literaturübersicht nach Körperregion und Tumorart

In den folgenden Kapiteln wird die ermittelte relevante Literatur getrennt nach dem thematischen Gebieten Tiermedizin (spontane Tumore bei Tieren), tierexperimentelle Studien und Humanmedizin aufgeführt.

Für alle drei Untersuchungsgruppen erfolgt zuerst eine kurze Übersicht der ermittelten Ergebnisse unter Angabe des Beobachtungszeitraums als Mittelwert (MW), Median (MED), Standardabweichung (SD) und Spannweite (R) in folgender Weise: (MW \pm SD, MED, R). Als Beobachtungszeitraum (Follow up) wird der Zeitraum zwischen Biopsieentnahme und Auftreten der Biopsieentnahme-bedingten Beeinflussungen bezeichnet. Eine detaillierte tabellarische Übersicht aller ausgewerteten tiermedizinischen und tierexperimentellen Publikationen sowie aller humanmedizinischer Studien und Übersichtsarbeiten findet sich im Anhang.

7.2.1 Tiermedizin - Spontane Tumore bei Tieren

Insgesamt wurden von zwei Autoren insgesamt sechs Fälle Biopsieentnahme-bedingter Beeinflussung der Metastasierung im Bereich des Biopsieentnahme-Stichkanals publiziert (Tab. 1, Einzelübersichten in Anhang 2, Seite 128). Die Berechnung der jeweiligen Inzidenzen konnte nicht vorgenommen werden, da nur einzelne Fallberichte ausgewertet werden konnten. **Vignoli et al. (2007)** berichteten drei Fälle von Stichkanalmetastasen nach FNA von Lungen- und Harnblasenkarzinomen einer Katze und zweier Hunden [135]. **Nyland et al. (2002)** berichteten drei Fälle von Stichkanalmetastasen nach FNA von Prostata-, Harnblasen- und Harnröhrenkarzinomen bei drei Hunden [136]. Das Auftreten der Stichkanalmetastasen wurde nach durchschnittlich 4 ± 3 Monaten beobachtet (MED: 5 Mnt, R: 8 Mnt).

Tab. 1: Tiermedizinische Publikationen zur Beeinflussung der Metastasierung durch diagnostische Biopsieentnahme

Tumorart	Biopsierte Tumore	Art und Anzahl der Beeinflussung	Inzidenz*	Autor
Lungen-Adenokarzinom	1	1 NTM (FB)	k.A.	[135]
Übergangsepithelkarzinom der Harnblase	3	3 NTM (FB)	k.A.	[135, 136]
Übergangsepithelkarzinom der Harnröhre	1	1 NTM (FB)	k.A.	[136]
Übergangsepithelkarzinom der Prostata	1	1 NTM (FB)	k.A.	[136]

FB = Fallbericht, NTM = Stichkanal-Metastase, k.A. = keine Angabe möglich

* Inzidenz = Auftretenswahrscheinlichkeit der Biopsieentnahme-bedingten Beeinflussungen der Metastasierung

7.2.2 Tierexperimentelle Studien

Es wurden 18 tierexperimentelle Studien ausgewertet. Alle Tumore wurden künstlich durch Einwirkung karzinogener Substanzen oder durch subkutane Transplantation von Tumorgewebe bzw. Inokulation von Tumorzellen erzeugt. Hauptsächlich wurde bei den Untersuchungen Hamster, Ratten und Mäuse verwendet.

Eine lokale Tumorzellverschleppung (Dissemination) wurde bei insgesamt 106 Tieren wenige Minuten bis wenige Tage nach Biopsieentnahme untersucht. Insgesamt erfolgte im Biopsieentnahmebereich bei je nach Studie zwischen 45% - 100% der Tiere ein positiver Tumorzellnachweis. Der Nachweis von Tumorzellen an den benutzten Biopsieentnahme-Instrumenten gelang in allen Studien zu 100% (Tab. 2). Die Untersuchung von Kontrollgruppen mit induzierten bzw. transplantierten Tumoren ohne Biopsieentnahme unterblieb in allen Studien.

Zur Untersuchung der lokalen Metastasierung (Implantation) im Bereich der Biopsieentnahme wurden künstlich induzierte Tumore bei insgesamt 224 Hamstern, Mäusen und Ratten biopsiert. Eine darauf folgende Untersuchung auf Metastasen erfolgte durchschnittlich nach 1 ± 1 Monaten (MED: 0,7 Mnt, R: 2 Mnt). Dabei wurde bei 50% - 53% der Tiere eine Entwicklung von Metastasen beobachtet (Tab. 2), die Untersuchung von Kontrollgruppen ohne Biopsieentnahme unterblieb ebenfalls.

Eine Lymphknoten-Metastasierung wurde bei 392 Hamstern, Mäusen oder Ratten untersucht (Tab. 3). Davon dienten 174 Tiere als tumortragende Kontrollgruppen ohne Biopsieentnahme. Der durchschnittliche Beobachtungszeitraum betrug $2,5 \pm 3$ Monate (MED: 0,9 Mnt, R: 8 Mnt). In den Biopsieentnahme-Gruppen wurde bei zwischen 0% - 66% (Mittelwert 31%) der Tiere Lymphknoten-Metastasen beobachtet, bei den Tieren der Kontrollgruppen ohne Biopsieentnahme zwischen 0% - 31% (Mittelwert 9%).

Eine Fernmetastasierung wurde bei 1.466 tumortragenden Tieren untersucht (Tab. 4). 313 dieser Tiere dienten als tumortragende Kontrolltiere ohne Biopsieentnahme, bei 112 Tieren wurde nur eine Tumorpalpation nachgestellt. Ziel der Tiergruppen mit alleiniger Tumorpalpation war die Ermittlung der Beeinflussung der Metastasierung nur durch die zur Vorbereitung der Biopsieentnahme auf den oberflächlich gelegenen Tumor ausgeübte Manipulation zur Stabilisierung. Der durchschnittliche Beobachtungszeitraum betrug $1,6 \pm 1,8$ Monate (MED: 0,9 Mnt, R: 8 Mnt). Zwischen 0% - 92% (Mittelwert 45%) der zuvor biopsierten Tiere zeigten am Ende des Untersuchungszeitraums Fernmetastasen. Bei den Kontrolltieren ohne Tumorpalpation und Biopsieentnahme lag die Wahrscheinlichkeit der Fernmetastasierung zwischen 0% - 69% (Mittelwert 24%). Nach alleiniger Tumorpalpation betrug die Inzidenz zwischen 72% - 100% (Mittelwert 94%).

Zusätzlich wurde in einer Studie vermehrtes Tumorwachstum nach Inzisionsbiopsieentnahme bei Plattenepithelkarzinomen berichtet. Eine Einzelaufstellung aller tierexperimentellen Studien findet sich in Anhang 3 bis Anhang 6 (ab Seite 129).

Im Folgenden werden die ausgewerteten Studien geordnet nach untersuchter Tumorart kurz vorgestellt.

1. Studien an Osteosarkomen

Es wurden insgesamt drei Studien zur lokalen Tumorzellverschleppung oder Fernmetastasierung mit insgesamt 117 bioptierten Tumoren ausgewertet.

In den tierexperimentellen Studien von **Robertson et al. 1984 und 1985** wurde die Möglichkeit einer passiven Tumorzellverbreitung während Knochenmarksbiopsieentnahmen untersucht. Als Ersatz für Tumorzellen wurden wegen der besseren Nachweisbarkeit radioaktiv markierte Partikel mit dem Durchmesser einer durchschnittlichen Tumorzelle (ca. 15 µm) verwendet. Nach Platzierung der Partikel in den Knochenmarkshöhlen der Oberschenkelknochen von 38 Mischlingshunden wurden im ersten Experiment (1984) Inzisionsbiopsieentnahmen und im folgenden Experiment (1985) Nadelbiopsieentnahmen simuliert. Weiterhin wurden verschiedene Wundmanagement-Methoden und deren Auswirkung auf die Partikelverbreitung verglichen. Direkt nach der Biopsieentnahme und bis zu einem Zeitraum von vier Tagen wurden regionäre Lymphknoten, linker unterer Lungenlappen, Oberschenkelknochen und Weichgewebe um den Biopsieentnahmebereich mit einem Scanner auf Anwesenheit der radioaktiven Partikel untersucht. Es wurde vermutet, dass die Verbreitung der Partikel lokal in angrenzendes Gewebe, lymphatisch (regionäre Lymphknoten) und hämatogen (über venöse Blutgefäße in die Lunge) der tatsächlichen Verbreitung von Tumorzellen entspricht [137, 138].

Hioki et al. (2000) führten zur Klärung der Fragestellung, ob Biopsieentnahmen die Bildung von Lungenmetastasen fördern, experimentelle Studien mit Fisher-Ratten durch. Den Ratten wurden S-SLM Osteosarkomzellen subkutan in den Rücken transplantiert und nach 10 oder 21 Tagen folgten Inzisions- oder Nadel-Aspirations-Biopsieentnahmen. Nach sechs Wochen wurden das Gewicht der Lunge und die Anzahl enthaltener Metastasenknötchen bestimmt [139].

2. Studien an malignen kutanen Melanomen

Es wurde eine Studie zur Lymphknoten- und Fernmetastasierung mit insgesamt 87 bioptierten Tumoren ausgewertet.

Paslin führte **1973** drei tierexperimentelle Studien an Goldhamstern durch, um den Effekt von Inzisions- und Exzisionsbiopsieentnahmen auf Tumorwachstum und Fernmetastasierung zu vergleichen. In einem ersten Experiment erhielten 25 Hamster eine subkutane abdominale Transplantation von 3 mm³ Melanomgewebe. Drei Wochen später wurden alle Hamster, die Tumore in einer bestimmten Größe entwickelt hatten in zwei Gruppen aufgeteilt. Pro Gruppe wurden bei der Hälfte der Tiere Inzisionsbiopsieentnahmen durchgeführt (insgesamt n=12), die andere Hälfte verblieb ohne Biopsieentnahme als Kontrollgruppe (insgesamt n=13). Nach zwei (Gruppe 1) und vier Wochen (Gruppe 2) wurde das Experiment beendet und alle Tiere makroskopisch und mikroskopisch auf Metastasen in Lunge, Herz und regionalen Lymphknoten untersucht. Im zweiten Experiment erhielten 32 Hamster eine Tumortransplantation wie im ersten Experiment, eine Aufteilung erfolgte danach in Gruppen mit Entnahmen von Inzisionsbiopsien und Exzisionsbiopsien sowie eine Kontrollgruppe. Nach sechs Wochen wurde das Experiment beendet und bei allen Tiere das Volumen des Primärtumors untersucht (Inzisionsgruppe n=11, Exzisionsgruppe n=8, Kontrollgruppe n=11). Im dritten Experiment wurde 130 Hamstern mit einer Nadel Tumorzellsuspensionen (jeweils 4 x 10⁶ Zellen) subkutan in den unteren Teil der linken Hintergliedmaße injiziert. Nach drei Wochen wurden die tumortragenden Tiere in eine Gruppe mit Inzisionsbiopsieentnahme und eine Kontrollgruppe, sowie nach Alter in junge oder alte Tiere aufgeteilt. Allen Tieren wurde der tumortragende Teil der Hintergliedmaße amputiert, den Tieren der Inzisionsgruppe eine Minute nach Inzisionsbiopsieentnahme. Durch die Amputation war die Untersuchung nur der Biopsieentnahme-bedingten Metastasierung möglich. Nach sechs Wochen wurde bei allen überlebenden Tieren die Lunge mikroskopisch auf Fernmetastasen untersucht (Inzisionsgruppe n=44, Kontrollgruppe n=38) [140].

3. Studien an Plattenepithelkarzinomen

Es wurden insgesamt acht Studien zur lokalen Tumorzellverschleppung oder Metastasierung, Lymphknoten- und Fernmetastasierung mit insgesamt 209 biopierten Tumoren ausgewertet.

Engzell et al. (1971) führten experimentelle Studien an 16 Kaninchen durch, um herauszufinden, ob die Aspirationsbiopsieentnahme und die damit verbundene Manipulation des Tumors zu einer Tumorzellverschleppung in den Stichkanal sowie in Blut- oder Lymphgefäße führen kann. Zwei Wochen nach Injektion von Vx2-Karzinomzellen in jeweils ein Hinterbein entwickelten sich tumorös vergrößerte Popliteallymphknoten. An diesen wurden Aspirationsbiopsieentnahmen durchgeführt. Lymphflüssigkeit aus den efferenten Lymphgefäßen des punktierten Lymphknoten und Blut aus der *Vena femoralis* wurden jeweils mit Hilfe eines Katheters vor und nach der Biopsieentnahme entnommen und zytologisch auf Tumorzellen untersucht. Zusätzlich wurden die Lymphknoten nach Punktion manuell komprimiert und die

aus dem Einstichbereich austretende Flüssigkeit aufgefangen und zytologisch auf Tumorzellen untersucht [141].

Safour et al. (1984) untersuchten, ob eine Inzisionsbiopsieentnahme die lokale Tumorzellverschleppung und die Entwicklung von Metastasen beeinflusst. Mit Skalpellklingen wurden an chemikalieninduzierten (DMBA) Plattenepithelkarzinomen der Backentaschen von 40 Syrischen Goldhamstern Inzisionsbiopsieentnahmen durchgeführt. Von den benutzten Klingen wurden danach zytologische Abklatschpräparate angefertigt und Inzisionen in der Unterlippe, der gesunden anderen Backentasche und am Rücken der jeweiligen Tiere durchgeführt. Nach drei Stunden und sieben Wochen wurden jeweils eine Hälfte der Tiere mikroskopisch auf Tumorzellverschleppung bzw. Metastasen im Bereich der Inzisionen untersucht. Weiterhin wurden die zytologischen Präparate auf Tumorzellen untersucht und in der Sieben-Wochen-Gruppe die zervikalen Lymphknoten auf Metastasen [142].

Shklar führte **1968** Inzisionsbiopsieentnahmen an DMBA-induzierten Plattenepithelkarzinomen an den Backentaschen von 20 Hamstern durch. Gleich große Kontrollgruppe ohne Biopsieentnahme und eine Gruppe mit Tumormanipulation (Palpation und Pinzettendruck) wurden zusätzlich gebildet. Nach sechs Wochen wurden die zervikalen Lymphknoten sowie Lunge, Leber, Milz und Niere aller Tiere auf Metastasen untersucht [143].

Ein Teilexperiment der Studie von **Peters (1975)** wurde durchgeführt, um die Auswirkung von Inzisionen auf das Metastasierungsverhalten zu untersuchen. 38 Mäusen wurden Plattenepithelkarzinomzellen subkutan injiziert. Nach Entwicklung der Tumore wurde eine Inzision durchgeführt und einen Tag nach der Biopsieentnahme wurde der Hälfte der Tiere der Tumor durch Exzision entfernt. Die Mäuse wurden bis zu ihrem Tod beobachtet und danach auf das Verbreitungsmuster der Metastasen untersucht. Dabei wurde zwischen einer vorrangig Lymphknoten- bzw. Thoraxmetastasierung unterschieden. Weiterhin wurde der Einfluss der Tumorpalpation (17 Tiere) im Vergleich zu einer Kontrollgruppe (16 Tiere) untersucht [41].

Tsiklakis et al. (1986) führten ein Experiment an 64 Syrischen Goldhamstern durch, um den Effekt von Inzisionsbiopsieentnahmen und subkutaner Gabe von Kortison auf die Metastasierung und das Wachstum der Tumore zu untersuchen. Von einer Kontrollgruppe und einer mit Kortison behandelten Gruppe ohne Biopsieentnahme sowie zwei Biopsieentnahmegruppen mit und ohne Kortison-Gabe wurde nach sieben Wochen die Backentaschen, die regionalen Lymphknoten, die Speicheldrüsen sowie Lunge und Leber histologisch auf Bildung von Metastasen bzw. auf verstärktes und invasiveres Tumorstadium untersucht. In der vorliegenden Arbeit wurden nur die beiden Gruppen ohne Kortison-Behandlung ausgewertet (Inzision = 14, Kontrolle = 14) [144].

Kage et al. (1987) untersuchten an 40 Syrischen Goldhamstern ebenfalls in einer Inzisions- und einer Kontrollgruppe die Auswirkung der Biopsieentnahme auf die Metastasierung in regionäre Lymphknoten, Lunge und Leber [145].

Zur Untersuchung des Effektes von Inzisionsbiopsieentnahmen und Tumorbestrahlung auf die Metastasierung führten **Ohtake et al. (1990)** ein Experiment an DMBA induzierten Karzinomen an den Zungen von Syrischen Goldhamstern durch. Die Tumore wurden in einer Gruppe (n=44) bis zum Tod der Tiere bzw. bis zum Erreichen der Abbruchkriterien des Experiments jeweils zwei Mal pro Woche biopsiert. Eine weitere Gruppe erhielt nach Entwicklung der Tumore nur eine Bestrahlung, die Kontrollgruppe erhielt keine Behandlung. Nach Beendigung des Experiments wurden die submandibularen Lymphknoten, afferente Lymphgefäße sowie Lunge und Leber histologisch auf Tumorzellen bzw. Metastasen untersucht [146].

Rallis et al. (2008) untersuchten an 60 Syrischen Goldhamstern den Einfluss von Biopsieentnahmen und zuvor intratumoral verabreichtem Bleomycin, einem Antibiotikum aus *Streptomyces verticillus*, das unter anderem als Chemotherapeutikum zur Tumorbehandlung eingesetzt wird, auf die Metastasierung. Nach Tumorinduktion in jeweils einer Backentasche durch mehrmalige lokale Gabe von DMBA erfolgten die Biopsieentnahmen und nach drei und fünf Wochen die histologische Untersuchung auf Metastasen in den regionären Lymphknoten, Lunge und Leber [147].

4. Studien an Mammakarzinomen

Es wurden vier Studien zum Nachweis von im Blut zirkulierenden Tumorzellen oder zur Beeinflussung der Lymphknoten- und Fernmetastasierung bei insgesamt 133 Tieren sowie eine Studie an 40 Tieren zur lokalen Tumorzellverschleppung in den Biopsieentnahme-Stichkanal ausgewertet. Weiterhin wurden 30 Kontrolltiere und 25 nur mit Tumorpalpation mit untersucht. Die Mammakarzinome wurden dabei sowohl als solide aber auch als im Aszites wachsende Tumore biopsiert. Die aus der Transplantation von Walker-256-Tumorzelllinien entstandenen Tumore wurden aufgrund ihres historischen Ursprungs [148]² als Mammakarzinome gewertet.

Burn et al. (1968) führten Drill-Biopsieentnahmen an Ratten, denen zuvor Mammakarzinomzellen (Walker-256-Tumorzellen) subkutan in die Flanke injiziert wurden, durch. Untersucht wurde der Einfluss der Biopsieentnahme auf im Blut zirkulierende Tumorzellen sowie auf die Lymphknoten- und Fernmetastasierung. Zusätzliche Gruppen ohne Biopsieentnahme dienten als Kontrolle. An zwei Gruppen mit einer Exzisionsbiopsieentnahme oder einer Drillbiop-

² Walker-Karzinom-256: Ein transplantierbares Karzinom der Ratte, das ursprünglich als spontanes Mammakarzinom von trächtigen Albinoratten beobachtet wurde und nun in jungen Transplantaten einem Karzinom gleicht, in älteren Transplantaten einem Sarkom.

sieentnahme gefolgt von einer Tumorexzision nach 24 Stunden wurden weiterhin nach 50 Tagen auf die Entwicklung von Lokalrezidiven untersucht [149].

Freise et al. (1967) führten einen Teil der Experimente an Ratten mit intraperitoneal und intramuskulär verpflanzten Walker-256-Tumorzellen durch. Untersucht wurden die Tumorumplantation nach Biopsieentnahme im Stichkanal sowie die Entwicklung von im Aszites wachsenden Tumoren bei gesunden Ratten nach Punktion mit zuvor für die Aszites-Punktion benutzten Nadeln. Weiterhin konnte nach Spülung der benutzten Nadeln Tumorzellen mikroskopisch in der Spülflüssigkeit nachgewiesen werden [150].

Hoover und Ketcham studierten **1976** in einem Telexperiment den Einfluss von FNA, Inzision und Palpation von Mammakarzinomen auf die Fernmetastasierung. In die Fußsohlen von 100 Mäusen wurden Mammakarzinomzellen injiziert. Nach Entwicklung von Tumoren wurde in vier Gruppen 1) Exzisionsbiopsieentnahmen, 2) jeweils drei mal FNA, 3) Inzisionsbiopsieentnahmen und 4) mehrmalige Palpationen durchgeführt. Nach drei Wochen wurden die Tiere auf Lungen-Metastasen untersucht [151].

Ryd et al. (1983) untersuchten in einem Telexperiment die lokale Tumorzellverschleppung in den Biopsieentnahme-Stichkanal nach FNA. Es wurden radioaktiv markierte Mammakarzinomzellen (Zelllinie TA3Ha, murine Mammakarzinomzellen) intraperitoneal in Spendermäuse injiziert. Danach erfolgte eine Feinnadel-Aspiration durch die Hintergliedmaße gesunder Mäuse in das Abdomen der Spendermäuse. Die Hintergliedmaße der gesunden Mäuse wurde direkt nach Biopsieentnahme durch Auswertung der radioaktiven Signale quantitativ auf Tumorzellen untersucht. Es konnten pro Stichkanal bei insgesamt 18 Mäusen zwischen 10^3 – 10^4 Tumorzellen nachgewiesen werden [152].

5. Studien an Sarkomen

Es wurden vier Studien zur Beeinflussung der lokalen Metastasierung und der Fernmetastasierung mit insgesamt 727 biopsierten Tumoren ausgewertet. Weiterhin wurden 91 Kontrolltiere ohne Biopsieentnahme und 87 Tiere mit ausschließlicher Tumorpalpation untersucht. Frühe experimentelle Arbeiten zur Fragestellung der Beeinflussung der Metastasierung durch Biopsieentnahme wurden mitunter nicht an soliden, sondern durch intraperitoneale Transplantation von Tumorzellen erzeugte, im Aszites wachsenden Tumoren durchgeführt.

Eriksson et al. (1984) führen experimentellen Studien an Mäusen mit verschiedenen, spontan nach 2 bis 4 Wochen metastasierenden Tumormodellen (Melanom-B16, Rhabdomyosarkom-MCG1-SS, Fibrosarkom-MCG101-AA, Fibrosarkom-MCB21-AA und Plattenepithelkarzinom-MCB31-AA) durch. Es wurden Gruppen mit transperitonealer und transkutane FNA, Inzisions- und Exzisionsbiopsieentnahmen sowie eine Kontrollgruppe gebildet. Nach Tumor-

implantation im Hinterbein und Biopsieentnahme wurde dieses amputiert, um die Beeinflussung der Metastasierung durch den weiter wachsenden Tumor zu unterbinden. Untersucht wurden Lokalrezidive im Amputationsbereich und Fernmetastasen über einen Zeitraum von 60 Tagen. In der Gruppe mit transperitonealer FNA des soliden Tumors der Hintergliedmaße wurde zusätzlich auf Aszites-Tumor-Wachstum untersucht. Eine Aufgliederung nach Tumorart erfolgte bezüglich der Beeinflussungen der Metastasierung nicht. Die Lokalrezidive im Amputationsbereich werden nicht als lokale Metastasierung gewertet, da kein direkter Zusammenhang mit der Biopsieentnahme gezeigt wurde [153].

Freise et al. (1967) führten weitere Experimente an Ratten mit intraperitoneal transplantierten Yoshida-Sarkomen durch. Untersucht wurden die Tumorimplantation nach Biopsieentnahme im Stichkanal sowie die Entwicklung von im Aszites wachsenden Tumoren bei gesunden Ratten nach Punktion mit zuvor für die Aszites-Punktion benutzten Nadeln. Weiterhin konnte nach Spülung der benutzten Nadeln Tumorzellen mikroskopisch nachgewiesen werden [150].

Hoover und Ketcham studierten **1976** in einem weiteren Teilexperiment den Einfluss von FNA, Inzision und Palpation von Sarkomen auf deren Fernmetastasierung. In die Fußsohlen von 350 Mäusen wurden Sarkomzellen (Yoshida-Sarkomzellen) injiziert. Nach Entwicklung von Tumoren wurde in vier Gruppen 1) Exzisionsbiopsieentnahmen, 2) jeweils drei FNA, 3) Inzisionsbiopsieentnahmen und 4) mehrmalige Palpation durchgeführt. Nach drei Wochen wurden die Tiere auf Lungen-Metastasen untersucht [151].

In ihrem zweiten Teilexperiment (siehe Mammakarzinome) gelang **Ryd et al. (1983)** der Nachweis von Stichkanal-Metastasen nach FNA von soliden Sarkomen (MCG101-AA) und Fibrosarkomen (MCB21-AA). Für die Tumorinduktion wurden die Tumorzellen intramuskulär in die Hintergliedmaße von Mäusen inokuliert. Nach erfolgreicher Tumorentwicklung nach zwei bis drei Wochen erfolgte die Biopsieentnahme durch die Beinmuskulatur nicht tumortragender Mäuse. Eine Untersuchung auf Stichkanal-Metastasen erfolgte dann bei den gesunden Tieren, durch deren Gewebe die Biopsieentnahmenadel nach Biopsieentnahme zurückgezogen wurde.

In einem dritten Teilexperiment wurden als Unterschied zum zweiten Teilexperiment im Aszites wachsende Sarkome und Fibrosarkome untersucht. Für die Tumorinduktion wurden die Tumorzellen intraperitoneal transplantiert und nach mehreren Tagen durch das Abdomen ebenfalls nicht tumortragender Mäuse biopsiert. Eine Untersuchung auf Stichkanal-Metastasen erfolgte dann bei den gesunden Tieren, durch deren Gewebe die Biopsieentnahmenadel nach Biopsieentnahme zurückgezogen wurde [152].

Nachfolgend werden die beschriebenen Studien tabellarisch getrennt nach Tumorzell dissemination und lokaler Metastasierung (Tab. 2), Lymphknoten-Metastasierung (Tab. 3) und Fernmetastasierung (Tab. 4) sowie nach sonstiger Beeinflussung (Tab. 5) zusammenge-

Ergebnisteil

fasst. Eine genauere Übersicht der jeweiligen Studien findet sich in Anhang 3 bis Anhang 7 ab Seite 129.

Tab. 2: Tierexperimentelle Studien zur Beeinflussung der lokalen Tumorzellverschleppung und/oder Metastasierung durch diagnostische Biopsieentnahme. Es wurden keine Kontrollgruppen ohne Biopsieentnahme untersucht.

Tumorart	Biopsierte Tumore	Tiere mit lokaler Tumorzellverschleppung		mittlere Inzidenz [Min – Max]*	Autoren
		Dissemination (NTD)	Implantation (NTM, IM)		
Pankreas-Adenokarzinom	30	-	3/30	10%	[154]
Osteosarkom	38	38 FB	-	k.A.	[137, 138]
Plattenepithelkarzinom	48	14-19/31	-	45,16 – 61,29%	[141, 142]
		-	0-7 [#] /17	0 – 41,17%	[142]
Mammakarzinom	18	10 ³ - 10 ⁴ TZ in jedem Biopsieentnahme-Stichkanal	-	100%	[152]
	40	190 – 240 TZ an jeder Biopsieentnahmenadel nach Biopsieentnahme	-	100%	[150]
		-	19	47,5%	
(Fibro)sarkom (solide)	40	190 – 240 TZ an jeder Biopsieentnahmenadel nach Biopsieentnahme	-	100%	[152]
		-	20	50%	
(Fibro)sarkom (Asziteswachsend)	97	-	70	72,17% [70 - 73,68%]	[150, 152]

* Inzidenz = Auftretenswahrscheinlichkeit der Biopsieentnahme-bedingten Beeinflussungen der Metastasierung. Bei mehr als zwei Studien zur gleichen Tumorart wird neben der mittleren Inzidenz zusätzlich die Spannweite [Minimum – Maximum] der Studien angegeben.

[#] je nach Lokalisation des Tumors, FB = Fallbericht, NTD = Tumorzelldissemination/Tumorzellverschleppung, NTM = Stichkanal-Metastase, IM = Implantationsmetastase, TZ = Tumorzellen, k.A. = keine Angabe möglich

Tab. 3: Tierexperimentelle Studien zur Beeinflussung der Metastasierung in die regionären Lymphknoten durch diagnostische Biopsieentnahme

Tumorart	Biopsierte Tumore (Kontrollen)*	Tiere mit Lymphknoten -Metastasen	mittlere Inzidenz [Min – Max]**	Autoren
Malignes kutanes Melanom	12 (13)	0 (0)	0% (0%)	[140]
Plattenepithelkarzinom	186	67	36,02% [0 – 65,91%]	[41, 142-147]
	(131)	(16)	(12,21% [0 – 30,96%])	[41, 143-147]
Mammakarzinom	20 (30)	0 (0)	0% (0%)	[149]

* Zahlen in Klammern () entsprechen den Ergebnissen der Kontrollgruppen ohne Biopsieentnahme

** Inzidenz = Auftretenswahrscheinlichkeit der Biopsieentnahme-bedingten Beeinflussungen der Metastasierung. Bei mehr als zwei Studien zur gleichen Tumorart wird neben der mittleren Inzidenz zusätzlich die Spannweite [Minimum – Maximum] der Studien angegeben.

Tab. 4: Tierexperimentelle Studien zur Beeinflussung der Fernmetastasierung durch diagnostische Biopsieentnahme

Tumorart	Biopsierte Tumore (Kontrollen)*	Tiere mit Fernmetastasen	mittlere Inzidenz [Min – Max]**	Autoren
Pankreas-Adenokarzinom	30	11	36,66%	[154]
Osteosarkom	79 (15)	Inzision > FNA > Kontrolle > Exzision [#]	k.A.	[139]
Malignes kutanes Melanom	75 (62)	51 (38)	68% (61,29%)	[140]
Plattenepithelkarzinom	152	28	18,42% [0 – 71,05%]	[41, 143-147]
	(115)	(0)	(0%)	[143-147]
Sarkom, Rhabdomyosarkom, Fibrosarkom	590	349	59,15% [38,23 – 85,17%]	[151, 153]
	(91)	(34)	(37,36%)	[153]
Mammakarzinom	115	26	22,61% [10 – 29,33%]	[149, 151]
	(30)	(4)	(13,33% [10 – 20%])	[149]

* Zahlen in Klammern entsprechen den Ergebnissen der Kontrollgruppen ohne Biopsieentnahme

** Inzidenz = Auftretenswahrscheinlichkeit der Biopsieentnahme-bedingten Beeinflussungen der Metastasierung. Bei mehr als zwei Studien zur gleichen Tumorart wird neben der mittleren Inzidenz zusätzlich die Spannweite [Minimum – Maximum] der Studien angegeben.

[#] ermittelt wurde die mittlere Metastasenzahl pro Tier, FNA = Feinnadel-Aspiration, k.A. = keine Angabe möglich

Ergebnisteil

Tab. 5: Tierexperimentelle Publikationen zur sonstigen Beeinflussung der Metastasierung durch diagnostische Biopsieentnahme

Tumorart	Biopsierte Tumore	Art und Anzahl der Beeinflussung	Inzidenz*	Autor
Plattenepithelkarzinom	14	Zunahme des Tumorgewichts 20 Wochen nach Inzision verglichen mit Kontrollgruppe	k.A.	[144]

* Inzidenz = Auftretenswahrscheinlichkeit der Biopsieentnahme-bedingten Beeinflussungen der Metastasierung
k.A. = keine Angabe möglich

7.2.3 Humanmedizin

7.2.3.1 Literaturübersicht

Es wurden 272 humanmedizinische Publikationen ausgewertet. Dabei handelte es sich um 12 Übersichtsarbeiten (Reviews), 110 Studien und 150 Fallberichte.

Bei insgesamt 14.891 bioptierten Tumoren wurde die lokale Verbreitung von Tumorzellen im Bereich der Biopsieentnahme untersucht (Tab. 6, Einzelübersicht der Studien und Übersichtsarbeiten in Anhang 8, ab Seite 136). Der durchschnittliche Beobachtungszeitraum betrug $0,4 \pm 0,3$ Mnt (MED: 0,5 Mnt, R: 1 Mnt). Zwei der insgesamt acht Arbeiten führten experimentelle Studien an frisch entnommenen tumorösen Organen durch [155, 156]. Hier wurden Tumorzellen an der gesamten Organoberfläche vor (in 10% der Organe) und nach (in 60% der Organe) FNA, im FNA-Stichkanal (in 90% der Organe) und im Organperfusat direkt nach FNA (in 60% der Perfusate) nachgewiesen. Die Arbeiten an tumorösen Organen *in situ* (hauptsächlich Mammakarzinome) ermittelten anhand histologischer Untersuchungen chirurgisch entnommener Nadelstichkanäle von 13.984 Patienten eine Inzidenz der lokalen Verbreitung von Tumorzellen, teilweise aber auch von Epithelzellen, zwischen 0% - 55% (Mittelwert 1%). Anhand von zytologischen Untersuchungen von Nadel-Wasch-Suspensionen direkt nach Nadelbiopsieentnahme erfolgte zu 54% ein positiver Tumorzellnachweis [157], im Blutstropfen an der Nadeleinstichstelle nach Biopsieentnahme zu 73% [158].

Eine lokale Metastasierung im Bereich der Biopsieentnahme wurde bei 395.318 Patienten untersucht (Tab. 6 - Tab. 8, Einzelübersicht der Studien und Übersichtsarbeiten in Anhang 9, Seite 137). Der durchschnittliche Beobachtungszeitraum betrug $23,3 \pm 27,8$ Mnt (MED: 13 Mnt, R: 167,5 Mnt). Neben den in 127 Publikationen beschriebenen 178 Fallberichten wurde in 51 Studien und sechs Übersichtsarbeiten zwischen 0% - 33% (Mittelwert 0,07%) Nadelstichkanal-Metastasen und 0% - 62% (Mittelwert 10,31%) Metastasen im Bereich einer zuvor durchgeführten Inzisions-, Exzisions- oder Schabebiopsieentnahme beobachtet. Insbesondere vier Arbeiten stellten mit mehr als 325.000 ausgewerteten Biopsieentnahmen einen sehr umfassenden Überblick über Stichkanal-Metastasen nach FNA oder Nadelbiopsieentnahme dar, jedoch ohne nähere Angaben zur Tumorart zu geben [124, 129, 159, 160]. Diese, sowie drei weitere Publikationen ohne genaue Angaben zur bioptierten Tumorart wurden in Tab. 8 zusammengefasst.

Bei insgesamt 3.699 bioptierten Tumoren wurde die Auswirkung auf die Metastasierung in regionäre Lymphknoten untersucht (Tab. 9, Einzelübersicht der Studien und Übersichtsarbeiten in Anhang 10, Seite 142). Der durchschnittliche Beobachtungszeitraum betrug $27,4 \pm 19,4$ Mnt (MED: 28 Mnt, R: 60,7 Mnt). Von einem Autor wurden 15 Fallberichte bei Mammakarzinomen publiziert, weitere fünf Studien untersuchten die Beeinflussung der Metastasie-

rungrswahrscheinlichkeit durch verschiedene Biopsieentnahmearten bei malignen kutanen Melanomen und Mammakarzinomen. Unabhängig von der Biopsieentnahmeart betrug die Inzidenz einer Metastasierung in die regionären Lymphknoten in den Studien zwischen 4% - 47% (Mittelwert 27%). Da keine Kontrollgruppen ohne Biopsieentnahme untersucht wurden, konnte keine Aussage zur natürlichen Metastasierungswahrscheinlichkeit der jeweiligen Tumore getroffen werden. Daher wurde die Ergebnisse, anders als bei der lokalen Tumorzellverschleppung oder lokalen Metastasierung, getrennt nach Biopsieentnahmeart in Tab. 9 zusammenfasst; eine Interpretation ist somit nur im Rahmen eines Vergleichs der Beeinflussungen zwischen den verschiedenen Biopsieentnahmearten möglich.

Bei insgesamt 2.449 bioptierten Tumoren wurde in acht Studien die Auswirkungen der Biopsieentnahme auf die Fernmetastasierung untersucht (Tab. 10, Einzelübersicht der Studien und Übersichtsarbeiten in Anhang 11, Seite 143). Der durchschnittliche Beobachtungszeitraum betrug $35,6 \pm 17,2$ Mnt (MED: 36,5 Mnt, R: 51 Mnt). Ähnlich wie bei den Studien zur Metastasierung in die regionären Lymphknoten wurden auch hier keine Kontrollgruppen ohne Biopsieentnahme untersucht. Nur von vier Studien wurden verschiedene Biopsieentnahmearten untersucht [125, 161-163]. Unabhängig von der Biopsieentnahmeart betrug die Inzidenz der Fernmetastasierung zwischen 0% - 31% (Mittelwert 4%). Aus dem zuvor bei der Lymphknoten-Metastasierung genanntem Grund wurden auch hier in der zusammenfassenden Tab. 10 die Ergebnisse nach Art der Biopsieentnahme getrennt aufgelistet.

Nach Biopsieentnahme von 23 Tumoren konnten in vier Publikationen weiterhin sonstige Beeinflussungen (Zunahme Tumorwachstum [164, 165] oder Tumorprogression [166, 167]) nachgewiesen werden (Tab. 11, Einzelübersicht der Studien und Übersichtsarbeiten in Anhang 12, Seite 144). Der durchschnittliche Beobachtungszeitraum betrug $1,7 \pm 1,2$ Mnt (MED: 2 Mnt, R: 2,5 Mnt). Eine Inzidenz konnte nicht berechnet werden, da es sich um einzelne Fallberichte handelte.

Nachfolgend werden die einzelnen Tumore in Anlehnung an die internationale statistische Klassifikation der Krankheiten ICD-10-GM [168] zur besseren Übersicht nach Körperregion gruppiert. Die jeweiligen Ergebnisse werden unter Angabe der Anzahl der bioptierten Tumore, der Art und Anzahl der beobachteten Beeinflussungen sowie des Beobachtungszeitraum der Patienten zusammengefasst dargestellt.

1. Tumore von Lippe, Mundhöhle und Pharynx (HNO-Tumore)

Ausgewertet wurden zwei Studien und vier Fallberichte mit insgesamt 150 bioptierten Tumoren. Vier Publikationen beschäftigen sich mit lokaler Stichkanal-Metastasierung nach Nadelbiopsieentnahme von malignen Tumoren, eine Publikation mit lokaler Tumorzellverschleppung bei benignen Tumoren nach durchschnittlich $18,2 \pm 18,9$ Mnt (MED: 18 Mnt, R: 35,3

Mnt). Die Inzidenzen der Stichkanal-Metastasen lagen bei den beiden Studien zwischen 0% - 33% (Mittelwert 1%).

Eine Publikation beschrieb die maligne Progression einer benignen zu einer malignen Tumorform 1 – 4 Monate nach Biopsieentnahme mit der Nadel oder durch Inzision (Metaplasie eines Speicheldrüsenadenoms [167]).

2. Tumore der Verdauungsorgane

Ausgewertet wurden drei Übersichtsarbeiten (Reviews), 14 Studien und 37 Fallberichte mit insgesamt 18.795 biopsierten Tumoren. Neben 63 Fallberichten von Stichkanal-Metastasen beschrieben 13 weitere Publikationen eine Inzidenz von Stichkanal-Metastasen nach Nadelbiopsieentnahmen zwischen 0% - 19% (Mittelwert 0,59%) nach durchschnittlich 18 ± 18 Monaten (MED: 13 Mnt, R: 71 Mnt). Die hauptsächlich untersuchten Tumorarten waren hepatozelluläre Karzinome, Lebermetastasen von Kolonkarzinomen und Pankreaskarzinome. Weiterhin wurde eine Metastasierung im Bereich einer zuvor endoskopisch entnommenen Biopsieentnahme eines Pankreaskarzinoms berichtet. Eine Publikation beschäftigte sich mit dem Nachweis von Fernmetastasen nach 2 – 71 Monaten nach Biopsieentnahme (Inzidenz = 6%).

3. Tumore der Atmungsorgane und sonstiger intrathorakaler Organe

Ausgewertet wurden acht Studien und 23 Fallberichte mit insgesamt 84.474 biopsierten Tumoren. Neben 24 Fallbeschreibungen von Metastasen im Stichkanal nach Nadelbiopsieentnahme oder im Bereich einer Inzisionsbiopsieentnahme beobachteten sieben Studien ebenfalls Stichkanal-Metastasen (Inzidenz: 0% - 1%, Mittelwert 0,03%). Der Beobachtungszeitraum betrug durchschnittlich 10 ± 12 Monaten (MED: 5 Mnt, R: 41 Mnt) nach diagnostischer Biopsieentnahme. Eine weitere Studie untersuchte die lokale Tumorzellverschleppung nach FNA an der Oberfläche frisch entnommener Lungentumoren direkt nach FNA (Inzidenz: 60%, vor FNA 10% [155]).

4. Tumore von Knochen und Gelenkknorpel

Ausgewertet wurden eine Studie und drei Fallberichte mit insgesamt 13 biopsierten Tumoren, hauptsächlich Osteosarkomen, zur lokalen Metastasierung nach durchschnittlich 29 ± 30 Monaten (MED: 20 Mnt, R: 68 Mnt) nach Biopsieentnahme. In der Studie konnte keine Beeinflussung der Metastasierungswahrscheinlichkeit nach Biopsieentnahme von 10 Osteosarkomen festgestellt werden [169].

5. Tumore der Haut

Ausgewertet wurden 11 Studien und drei Fallberichte mit insgesamt 3.811 biopsierten malignen kutanen Melanomen oder Plattenepithelkarzinomen. Sieben Publikationen beschäftigten sich mit lokaler Metastasierung nach hauptsächlich Inzisions- und Exzisionsbiopsieentnahmen (Beobachtungszeitraum: 36 ± 17 Monaten, MED: 38 Mnt, R: 54 Mnt). Unabhängig von der Biopsieentnahmeart betrug die Wahrscheinlichkeit der Metastasierung hier zwischen 3% - 29% (Mittelwert 10%).

Drei Studien untersuchten auf Metastasen in den regionären Lymphknoten (Beobachtungszeitraum: 38 ± 13 Mnt, MED: 38 Mnt, R: 37 Mnt) nach Anwendung verschiedener Biopsieentnahmearten. Die Inzidenz betrug unabhängig von der Art der Biopsieentnahme zwischen 4% - 21% (Mittelwert 18%).

Fünf Studien untersuchten weiterhin die Wahrscheinlichkeit der Entwicklung von Fernmetastasen (Beobachtungszeitraum: 32 ± 15 Mnt, MED: 28 Mnt, R: 51 Mnt) nach diagnostischer Biopsieentnahme, hauptsächlich durch Inzision und Exzision. Unabhängig von der Biopsieentnahmeart betrug die Wahrscheinlichkeit der Fernmetastasierung hier zwischen 0% - 31% (Mittelwert 2%).

6. Tumore von Mesothel und Weichteilgewebe

Es wurden vier Studien und vier Fallberichte mit insgesamt 243 biopsierten Tumoren zur lokalen, Biopsieentnahme-bedingten Metastasierung (Beobachtungszeitraum: 16 ± 13 Mnt, MED: 17 Mnt, R: 27 Mnt) ausgewertet. Es handelte sich bei den biopsierten Tumoren hauptsächlich um Pleuramesotheliome, die Inzidenz der Stichkanal-Metastasierung betrug in den vier Studien zwischen 5% - 20% (Mittelwert 13%). In einer der Studien wurde zusätzlich eine Inzision zur diagnostischen Biopsieentnahme angewendet. Die Inzidenz der Metastasierung im Bereich der Biopsieentnahme betrug dort 18% [98].

7. Tumore der Brustdrüse

Es wurden insgesamt ein Review, 10 Studien und sieben Fallberichte mit 18.296 Mammakarzinomen ausgewertet. Eine lokale, Biopsieentnahme-bedingten Tumorzellverschleppung (Beobachtungszeitraum: $0,5 \pm 0,2$ Mnt, MED: 0,5 Mnt, R: 0,6 Mnt) nach insgesamt 14.279 biopsierten Tumoren konnte zwischen 1% - 73% (Mittelwert 3%) beobachtet werden. Eine Metastasierung im Stichkanal nach Nadelbiopsieentnahme (Beobachtungszeitraum: $44,8 \pm 26,3$ Mnt, MED: 47 Mnt, R: 73,9 Mnt) wurde bei 1% - 27% (Mittelwert 5%) der Tumore beobachtet. Nach Inzision und Exzision betrug die Inzidenz zwischen 0% - 14% (Mittelwert 12%) bei einem Beobachtungszeitraum von $39,8 \pm 28,6$ Mnt (MED: 39,8 Mnt, R: 40,5 Mnt). Weiterhin beobachteten zwei Studien und zwei Fallberichte zur Biopsieentnahme-bedingten

Metastasierung in die regionären Lymphknoten ungefähr 2 ± 2 Monate (MED: 4 Mnt, R: 3 Mnt) nach hauptsächlich Nadelbiopsieentnahmen eine Inzidenz zwischen 32% - 47% (Mittelwert 38%). Eine Studie mit Nadel- oder Exzisionsbiopsieentnahmen ermittelte weiterhin nach 60 Monaten eine Biopsieentnahme-bedingten Fernmetastasierung von 14% - 15%.

8. Tumore der weiblichen Geschlechtsorgane

Es wurden eine Studie und ein Fallbericht zur Biopsieentnahme-bedingten lokalen Metastasierung nach durchschnittlich 20 ± 25 Monaten (MED: 20, R: 35 Mnt) mit insgesamt 61 biopsierten Tumoren ausgewertet. Nur ein Fallbericht einer Stichkanal-Metastase nach Nadel-Biopsieentnahme einer Lungenmetastase eines Uteruskarzinoms wurde berichtet. In der Studie an 60 Ovarialkarzinomen wurden keine Stichkanal-Metastasen nach Schneidenadel-Biopsieentnahme festgestellt.

9. Tumore der männlichen Geschlechtsorgane

Es wurden drei Studien und 18 Fallberichte zur Biopsieentnahme-bedingten Stichkanal-Metastasierung nach durchschnittlich 65 ± 61 Monaten (MED: 60 Mnt, R: 155 Mnt) mit insgesamt 1.199 biopsierten Prostatakarzinomen ausgewertet. Die Inzidenz betrug zwischen 0% - 2% (Mittelwert 1%). Weiterhin wurden eine Studie mit 46 biopsierten Prostatakarzinomen zur Beeinflussung der Fernmetastasierung nach 17 Monaten (Inzidenz: 13%) und eine Studie mit 12 biopsierten Prostatakarzinomen, in der eine gesteigerte Tumorpheriferation sieben Wochen nach vorheriger Stanzbiopsieentnahme beobachtet wurde.

10. Tumore der Harnorgane

Es wurde eine Studie zum lokalen Tumorzellnachweis direkt nach Biopsieentnahme von 10 nicht näher definierten Nierentumoren durchgeführt. Es handelte sich dabei um chirurgisch entfernte Nieren, die anschließend künstlich perfundiert wurde. Im Anschluss an eine Punktion (FNA) der Tumore wurden die Stichkanäle sowie das Perfusat zytologisch auf Tumorzellen untersucht. Es gelang in 90% bzw. 60% ein positiver Tumorzellnachweis [156]. Drei Studien und sieben Fallberichte zur Biopsieentnahme-bedingten lokalen Metastasierung von insgesamt 145 Nierenzellkarzinomen nach durchschnittlich 11 ± 6 Monaten (MED: 9 Mnt, R: 14 Mnt) berichteten von einer Inzidenz zwischen 0% - 62% (Mittelwert 6%).

Weiterhin wurde ein Fallbericht zu gesteigertem Tumorwachstum nach Bürstenbiopsieentnahme eines Harnröhren-Übergangsepithelkarzinoms ausgewertet.

11. Tumore von Auge, Gehirn und sonstigen Teilen des Zentralnervensystems

Es wurden eine Übersichtsarbeit, vier Studien und acht Fallberichte mit insgesamt 1.209 bioptierten Tumoren zur lokalen Tumorzellverschleppung nach FNA von okularen Tumoren (Inzidenz: 5%) und zur lokalen Metastasierung nach Nadelbiopsieentnahme von okularen Tumoren und Gehirntumoren (Inzidenz: 0% - 9%, Mittelwert 1%) nach durchschnittlich 12 ± 21 Monaten (MED: 3 Mnt, R: 58 Mnt) ausgewertet.

12. Tumore der Schilddrüse und sonstiger endokriner Organe

Es wurden eine Studie und 16 Fallberichte mit insgesamt 4.929 bioptierten Tumoren zur lokalen Metastasierung von hauptsächlich Schilddrüsenkarzinomen nach durchschnittlich 40 ± 45 Monaten (MED: 36 Mnt, R: 144 Mnt) untersucht. Stichkanal-Metastasen wurden in der Studie zu 0,1% beobachtet.

Weiterhin wurde eine Verschleppung von Tumorzellen innerhalb weniger Tage nach FNA zweier Schilddrüsenadenome in den Nadelstichkanal [170], sowie ein Fallbericht einer Hyperplasie eines Schilddrüsenadenoms kurz nach FNA berichtet [166].

13. Bösartige Neubildungen ungenau bezeichneter und nicht näher bezeichneter Lokalisationen

Es wurden eine Übersichtsarbeit und drei Studien mit insgesamt 278.514 bioptierten, nicht näher bezeichneten Tumoren zur Stichkanal-Metastasierung nach FNA ausgewertet. Es handelte sich hierbei um Tumore der inneren Organe. Mitunter wurden zumindest die Tumorart der Patienten mit beobachteten Beeinflussungen angegeben, beispielsweise ein Nierenzellkarzinom [129], intestinale Adenokarzinome und hepatozelluläre Karzinome [171] oder ein Pankreaskarzinom und ein Ovariakarzinom [160]. Angaben zur Zeitspanne zwischen Biopsieentnahme und Auftreten der Metastasierung waren größtenteils nicht verfügbar. Die Metastasierungswahrscheinlichkeit lag zwischen 0,003% - 0,1% (Mittelwert 0,007%).

14. Bösartige Neubildungen des lymphatischen, blutbildenden und verwandten Gewebes

Es wurden vier Fallberichte mit insgesamt fünf bioptierten Tumoren zur Stichkanal-Metastasierung durchschnittlich 9 ± 0 Mnt (MED: 9 Mnt, R: 0 Mnt) nach FNA ausgewertet. Es handelte sich dabei um Entnahmen von Biopsien aus dem Knochenmark von Patienten mit Non-Hodgkins-Lymphomen oder einem Plasmazytom oder aus dem Gehirn eines Patienten mit einem Lymphom.

7.2.3.2 Lokale Tumorzellverschleppung oder Metastasierung

Nachfolgend werden die beschriebenen Publikationen zur lokalen Tumorzellverschleppung und lokalen Metastasierung tabellarisch, getrennt nach Biopsieentnahme von Tumoren ungenau bezeichneter Lokalisation (Tab. 8), Biopsieentnahme von Metastasen (Tab. 7) sowie den restlichen genau bezeichneten Tumoren aufgelistet (Tab. 6). Eine genauere Übersicht der jeweiligen Studien findet sich in Anhang 8 (Seite 136) und Anhang 9 (ab Seite 137). In keiner der Publikationen wurden Kontrollgruppen mit malignen Tumoren ohne Biopsieentnahme untersucht.

Tab. 6: Humanmedizinische Publikationen zur Beeinflussung der lokalen Tumorzellverschleppung (NTD) und Metastasierung (NTM, IM) durch diagnostische Biopsieentnahme

Tumorart	Biopsierte Tumore (Kontrollen)*	Patienten mit lokaler Tumorzellverschleppung		mittlere Inzidenz [Min – Max]**	Autoren
		Dissemination (NTD)	Implantation (NTM, IM)		
Tumore von Lippe, Mundhöhle und Pharynx (HNO-Tumore)					
Speicheldrüsenkarzinom	8	-	2/6	33,3%	[172]
			2 FB	k.A.	[173, 174]
Speicheldrüsenadenom	1	-	1 FB	k.A.	[175]
Tumore der Verdauungsorgane					
Hepatozelluläres Karzinom	18.434	-	80/18.401	0,43% [0 – 2,36%]	[127, 130, 176-183]
			33 FB	k.A.	[184-197]
Gallenblasenkarzinom	9	-	1	11,1%	[182]
			1/73	1,37%	[198]
Pankreaskarzinom	145	-	10 FB	k.A.	[199-207]
			mehr intraabdominale Metastasen nach ≥ 2 laparotomischen Biopsieentnahmen	k.A.	[208]
Intestinale Karzinome	3	-	3 FB	k.A.	[209-211]
Neuroendokriner Karzinoid Tumor (MDK)	1	-	1 FB	k.A.	[212]
Tumore der Atmungsorgane und sonstiger intrathorakaler Organe					
Lungentumore, nicht näher spezi-	11.047	-	7	0,06% [0,06 – 0,08%]	[213, 214]

Ergebnisteil

Tumorart	Bioptierte Tumore (Kontrollen)*	Patienten mit lokaler Tumorzellverschleppung		mittlere Inzidenz [Min – Max]**	Autoren	
		Dissemination (NTD)	Implantation (NTM, IM)			
fiziert						
Lungenkarzinome	4.966	-	9/4.947	0,18% [0 – 1,08%]	[215-218]	
			19 FB	k.A.	[219-236]	
		20 ¹⁾ (20) ²⁾	12/20 ¹⁾ (2/20) ²⁾	-	60% (10%)	[155]
Tumore von Knochen und Gelenkknorpel						
Osteosarkom	12	-	0/10	0%	[169]	
			2 FB	k.A.	[237, 238]	
Chordom	1	-	1 FB	k.A.	[131]	
Ewing-Sarkom	1	1 FB	-	k.A.	[239]	
Tumore der Haut						
Malignes kutanes Melanom	3.786	-	378/3.782	9,99% [3,49 – 27,6%]	[125, 161, 240, 241]	
			4 FB	k.A.	[242-244]	
Tumore von Mesothel und Weichteilgewebe						
Pleuramesotheliome	200	-	29/198	14,65% [5,13 – 20%]	[97-99, 245]	
			2 FB	k.A.	[246, 247]	
Fibröse Pleura-Tumore	1	-	1 FB	k.A.	[248]	
Fibrosarkom	2	-	2 FB	k.A.	[131]	
Tumore der Brustdrüse						
Mammakarzinom	16.058		371/14.252 (benigne + maligne Zellen)	2,60% [2,17 – 72,73%]	[158, 249]	
			27 FB	-	k.A.	[250, 251]
			-	112/1.862	6,01% [1,06 – 12,84%]	[163, 249, 252-256]
			-	+ 6 FB	k.A.	[257-260]
Tumore der weiblichen Geschlechtsorgane						
Ovariakarzinom	60	-	0	0%	[261]	
Tumore der männlichen Geschlechtsorgane						
Prostatakarzinom	1.199	-	12/1.166	1,03% [0 – 2%]	[262-264]	
			33 FB	k.A.	[132, 265-281]	

Tumorart	Bioptierte Tumore (Kontrollen)*	Patienten mit lokaler Tumorzellverschleppung		mittlere Inzidenz [Min – Max]**	Autoren
		Dissemination (NTD)	Implantation (NTM, IM)		
Tumore der Harnorgane					
Nierentumore	132	-	0/125 + 7 FB	0%	[282-290]
	10 ³⁾	6 ^{a)} ----- 9 ^{b)}	- ----- 0	60% ----- 90%	[156]
Harnblasentumore	13	-	8	61,54%	[291]
Harnröhrentumore	1	-	1 FB	k.A.	[165]
Tumore von Auge, Gehirn und sonstigen Teilen des Zentralnervensystems					
Okulare Tumore	809	26/550	-	4,73% [0 – 66,67%]	[292-294]
		-	11	1,36% [0 – 2%]	
Gehirntumore	400	-	3/392	0,77% [0,27 – 9,09%]	[295, 296]
			8 FB	k.A.	[297-304]
Tumore der Schilddrüse und sonstiger endokriner Organe					
Nebenschilddrüsenkarzinome	2	-	2 FB	k.A.	[305, 306]
Schilddrüsenkarzinome	4.922	-	7/4.912	0,14%	[307]
			10 FB	k.A.	[173, 308-315]
Schilddrüsenadenome	2	2 FB	-	k.A.	[170]
Thymuskarzinome	1	-	1 FB	k.A.	[316]
Thymome	3	-	3 FB	k.A.	[317-319]
Bösartige Neubildungen des lymphatischen, blutbildenden und verwandten Gewebes					
Lymphome	4	-	4 FB	k.A.	[320-322]
Plasmazytom	1	-	1 FB	k.A.	[323]

* Zahlen in Klammern entsprechen den Ergebnissen der Kontrollgruppen ohne Biopsieentnahme

** Inzidenz = Auftretenswahrscheinlichkeit der Biopsieentnahme-bedingten Beeinflussungen der Metastasierung. Bei mehr als zwei Studien bzw. Übersichtsarbeiten zur gleichen Tumorart wird neben der mittleren Inzidenz zusätzlich die Spannbreite [Minimum – Maximum] angegeben.

¹⁾ Es wurden entnommene tumoröse Lungen bioptiert und danach oberflächlich gespült. Die Tumorzellen in der Spülflüssigkeit wurden ausgewertet.

²⁾ Tumorzellzahl vor Biopsieentnahme in Spülflüssigkeit nach Spülung der Lungenoberfläche.

³⁾ Perfusion entnommener tumoröser Nieren.

^{a)} Tumorzellen im Stichkanal nach FNA

^{b)} Anstieg von Tumorzellen im Organ-Perfusat nach Biopsieentnahme

FB = Fallbericht, FNA = Feinnadel-Aspiration, NTD = Tumorzellverschleppung, NTM = Stichkanal-Metastase, k.A. = keine Angabe möglich

Tab. 7: Humanmedizinische Publikationen zur Beeinflussung der lokalen Metastasierung (NTM, IM) nach diagnostischer Biopsieentnahme von Metastasen. Es wurden keine Kontrollgruppen ohne Biopsieentnahme untersucht.

Tumorart	Biopsierte Tumore	Patienten mit Stichkanal-Metastasen	mittlere Inzidenz [Min – Max]*	Autoren
Lebermetastasen von Kolonkarzinomen	194	29/184	15,76% [9,8 – 18,89%]	[182, 324, 325]
		10 FB	k.A.	[326-333]
Metastasen von Lungenkarzinomen	5	5 FB	k.A.	[222, 334-337]
Lungenmetastase eines Uteruskarzinomsarkoms	1	1 FB	k.A.	[338]

* Inzidenz = Auftretenswahrscheinlichkeit der Biopsieentnahme-bedingten Beeinflussungen der Metastasierung. Bei mehr als zwei Studien bzw. Übersichtsarbeiten zur gleichen Tumorart wird neben der mittleren Inzidenz zusätzlich die Spannweite [Minimum – Maximum] angegeben.
FB = Fallbericht, k.A. = keine Angabe möglich

Tab. 8: Humanmedizinische Publikationen zur Beeinflussung der lokalen Metastasierung (NTM, IM) durch diagnostische Biopsieentnahme von Tumoren ungenau bezeichneter Lokalisation. Es wurden keine Kontrollgruppen ohne Biopsieentnahme untersucht.

Tumorart	Biopsierte Tumore	Patienten mit Stichkanal-Metastasen	mittlere Inzidenz [Min – Max]*	Autoren
Lymphadenopathien (Adenokarzinome, Karzinome, Melanome, Lymphome)	132	0	0%	[339]
Gastrointestinale Tumore, nicht näher spezifiziert	6	6 FB	k.A.	[340]
Intrathorakale Tumore, nicht näher spezifiziert	68.436	8	0,011%	[159]
Abdominale Tumore, nicht näher spezifiziert	117.047	12	0,010% [0,006 – 0,1%]	[129, 171]
Nicht näher spezifizierte Tumore innerer Organe	161.467	8	0,004% [0,003 – 0,006%]	[124, 160]

* Inzidenz = Auftretenswahrscheinlichkeit der Biopsieentnahme-bedingten Beeinflussungen der Metastasierung. Bei mehr als zwei Studien bzw. Übersichtsarbeiten zur gleichen Tumorart wird neben der mittleren Inzidenz zusätzlich die Spannweite [Minimum – Maximum] angegeben.
FB = Fallbericht, k.A. = keine Angabe möglich

7.2.3.3 Beeinflussung der Metastasierung in die regionären Lymphknoten

Keine der sechs ausgewerteten humanmedizinischen Publikationen zur Biopsieentnahme-bedingten Beeinflussung der Metastasierung in die regionären Lymphknoten untersuchten Kontrollgruppen ohne Biopsieentnahme (Tab. 9). Dadurch konnte die natürliche Metastasierung der jeweiligen Tumore nicht beurteilt werden, jedoch die Auswirkung verschiedener Biopsieentnahmearten miteinander verglichen werden. Eine genauere Übersicht der jeweiligen Studien findet sich in Anhang 10 (Seite 142).

Tab. 9: Humanmedizinische Publikationen zur Beeinflussung der Metastasierung in die regionären Lymphknoten durch diagnostische Biopsieentnahme, getrennt nach Tumor- und Biopsieentnahmeart. Es wurden keine Kontrollgruppen ohne Biopsieentnahme untersucht.

Tumorart	Biopsierte Tumore	Biopsieentnahmeart	Patienten mit Metastasen in regionären Lymphknoten	mittlere Inzidenz [Min – Max]*	Autoren
Malignes kutanes Melanom	1.960	Exzision	225/1.218	18,47% [6,33 – 19,32%]	[125, 161]
		Inzision	61/330	18,49% [6,25 – 20,57%]	[125, 161]
		Nadel	2/32	6,25%	[125]
		Schabe	67/355	18,87%	[161]
Mammakarzinom	1.739	Exzision	103/323	31,89%	[341]
			12 FB	k.A.	[342]
		FNA	137/356	38,48% [33,91 – 46,83%]	[341, 343]
		CNB	411/1.045	39,33% [37,9 – 44,49%]	[341, 343]
		Nadel	3 FB	k.A.	[342]

* Inzidenz = Auftretenswahrscheinlichkeit der Biopsieentnahme-bedingten Beeinflussungen der Metastasierung. Bei mehr als zwei Studien bzw. Übersichtsarbeiten zur gleichen Tumorart wird neben der mittleren Inzidenz zusätzlich die Spannbreite [Minimum – Maximum] angegeben.

FB = Fallbericht, FNA = Feinnadel-Aspiration, CNB = Stanzbiopsieentnahme, k.A. = keine Angaben möglich

7.2.3.4 Beeinflussung der Fernmetastasierung

Keine der acht ausgewerteten humanmedizinischen Publikationen zur Biopsieentnahme-bedingten Beeinflussung der Fernmetastasierung untersuchten Kontrollgruppen ohne Biopsieentnahme (Tab. 10). Dadurch konnte die natürliche Metastasierung der jeweiligen Tumore nicht beurteilt werden, jedoch die verschiedenen Biopsieentnahmearten miteinander verglichen werden. Eine genauere Übersicht der jeweiligen Studien findet sich in Anhang 11 (Seite 143).

Tab. 10: Humanmedizinische Publikationen zur Beeinflussung der Fernmetastasierung durch diagnostische Biopsieentnahme, getrennt nach Tumor- und Biopsieentnahmeart. Es wurden keine Kontrollgruppen ohne Biopsieentnahme untersucht.

Tumorart	Biopsierte Tumore	Biopsieentnahmeart	Patienten mit Fernmetastasen	mittlere Inzidenz [Min – Max]*	Autoren
Hepatozelluläres Karzinom	32	Nadel	2	6,25%	[181]
Malignes kutanes Melanom	1.960	Exzision	8/1.218	0,66% [0 – 10,13%]	[125, 161]
		Inzision	16/330	4,85% [0,36 – 31,25%]	[125, 161]
		Nadel	9/32	28,13%	[125]
		Schabe	0/355	0%	[161]
Kutane Plattenepithelkarzinome	45	Exzision	0/10	0%	[162]
		Inzision	6/35	17,14% [16 – 20%]	[162, 344]
Mammakarzinom	366	Exzision	46/308	14,94%	[163]
		FNA	6/46	13,04%	
Prostatakarzinom	46	Nadel	5	10,87%	[345]

* Inzidenz = Auftretenswahrscheinlichkeit der Biopsieentnahme-bedingten Beeinflussungen der Metastasierung. Bei mehr als zwei Studien bzw. Übersichtsarbeiten zur gleichen Tumorart wird neben der mittleren Inzidenz zusätzlich die Spannweite [Minimum – Maximum] angegeben.
FNA = Feinnadel-Aspiration

7.2.3.5 Sonstige Beeinflussung der Metastasierung

In den ausgewerteten vier Publikationen wurden ausnahmslos einzelne Fälle der Tumor-Beeinflussung nach Biopsieentnahme beschrieben. Es handelte sich hierbei um die Zunahme des Tumorwachstums im Verhältnis zum erwarteten normalen Tumorwachstum und die Progression gutartiger Tumore (Metaplasie, Hyperplasie) mit der damit einhergehenden Steigerung des Risikos der Entwicklung eines malignen Tumors (Tab. 11). Kontrollgruppen ohne Biopsieentnahme wurden nicht untersucht. Eine genauere Übersicht der jeweiligen Studien findet sich in Anhang 12 (Seite 144).

Tab. 11: Humanmedizinische Publikationen zur sonstigen Tumor-Beeinflussungen durch diagnostische Biopsieentnahme. Es wurden keine Kontrollgruppen ohne Biopsieentnahme untersucht.

Tumorart	Biopsierte Tumore	Art und Anzahl der Beeinflussungen	Inzidenz*	Autor
Speicheldrüsentumore (benigne)	9	9 FB: Metaplasie	k.A.	[167]
Prostatakarzinom	12	12 FB: Zunahme Tumorproliferationsrate	k.A.	[164]
Harnröhren-Übergangsepithelkarzinom	1	1 FB: vermehrtes Tumorwachstum (Volumen)	k.A.	[165]
Schilddrüsenkarzinom	1	1 FB: Hyperplasie	k.A.	[166]

* Inzidenz = Auftretenswahrscheinlichkeit der Biopsieentnahme-bedingten Beeinflussungen der Metastasierung
 FB = Fallbericht, k.A. = keine Angabe möglich

7.2.4 Tumorzellen im Blut oder in den Lymphgefäßen

Insgesamt wurden 14 Publikationen zum Nachweis von Tumorzellen im peripheren Blut oder in den Lymphgefäßen nach Biopsieentnahme ausgewertet. Drei davon waren tierexperimentelle Studien (Tab. 12, Anhang 4 auf Seite 131), der Rest stammte aus der Humanmedizin (Tab. 13). Der Nachweis der Tumorzellen erfolgte mit verschiedenen Methoden, die nachfolgend kurz vorgestellt werden.

1. Indirekter Nachweis der Tumorzellen mit RT-PCR

Ein Prinzip des indirekten Nachweises von Tumorzellen in der Blutbahn besteht im Nachweis von bestimmten Markern, die mit Tumorzellen in Verbindung gebracht werden. Je nach Tumorart handelt es sich z.B. um Antigene, Tumor-RNA, Zellbestandteile oder Genabschnitte, die in Tumorzellen im Vergleich zum normalen Gewebe eine besondere Ausprägung besitzen oder nur von Tumorzellen gebildet werden. Der Nachweis der jeweiligen Tumormarker in Proteinform erfolgt mit ELISA oder Western Blot. Die reverse Transkriptase-Polymerase chain reaction (RT-PCR)-Technik wurde angewandt um die jeweilige mRNA nachzuweisen. DNA-Abschnitte werden mit der PCR nachgewiesen.

Folgende Tumormarker wurden in den ausgewerteten Publikationen zum Nachweis von Tumorzellen verwendet:

- Prostate Specific Antigen (PSA), ein von Prostatazellen produziertes Protein, dessen Serumkonzentration bei Prostatatumoren häufig erhöht ist.
- Alpha-Fetoprotein, ein normalerweise nur im Fetalstadium produziertes Protein, das jedoch bei Adulten beispielsweise bei Lebertumoren erhöht im Serum nachgewiesen werden kann.
- Zytokeratine (CK). Hierbei handelt es sich um Bestandteile des Zytoskeletts von Epithelzellen. Bestimmte Typen wie CK-19 oder CK-20 werden können bei epithelialen Tumoren vermehrt im Serum nachgewiesen werden.
- Humanes Choriongonadotropin (β -hCG), wurde bei Mammakarzinom-Patienten erhöht im Serum nachgewiesen.
- Hypermethylinisiertes p16-Tumorsuppressorgen (p16M), kann in erhöhtem Maße in Tumor-DNA von Lebertumoren nachgewiesen werden.

- Ewing-Sarkom-Gen (EWS) und FLI1-Onkogen (ausgeprägt im EWS-Protein) sind charakteristisch für das Ewing-Sarkom.

2. Direkter zytologischer oder histologischer Nachweis von zirkulierenden Tumorzellen

Eine weitere Methode des Nachweises von Tumorzellen erfolgte direkt durch Färbung von Blut- oder Lymphflüssigkeitsausstrichen oder histologischen Präparaten von Lymphgefäßen. Ein Vorteil dieser Methode im Vergleich zum indirekten Nachweis über RNA, die auch zirkulierende Nukleinsäuresequenzen nachweisen kann, ist die Möglichkeit, intakte Zellen zu detektieren. In einer experimentellen Studie an isolierten Organen [156], in drei tierexperimentellen Studien [141, 146, 149] sowie einer humanmedizinischen Studie [346] wurde versucht, mit dieser Methode Tumorzellen nach Biopsieentnahme in Blut- oder Lymphgefäßen nachzuweisen.

In acht von zehn Studien konnten vermehrt Tumorzellen im Blut nachgewiesen werden (Tab. 12 und Tab. 13 sowie Anhang 4 auf Seite 131). Eine Studie konnte in der Kontrollgruppe mehr zirkulierende Tumorzellen nach Biopsieentnahme, eine andere Studie keine Tumorzellen vor oder nach Biopsieentnahme nachweisen. Sechs Studien untersuchten gleichzeitig eine Kontrollgruppe mit benignen Tumoren. Die Tumormarker PSA und CK-19 ergaben ähnliche positive Ergebnisse bei malignen wie auch benignen Tumoren. Obwohl beide Tumormarker für eine Unterscheidung der Tumore nicht herangezogen werden konnten, wurde jedoch grundsätzlich eine vermehrte Zellzahl nach Biopsieentnahme festgestellt.

Tab. 12: Tierexperimentelle Studien zum zytologischen Tumorzellnachweis in der peripheren Blut- oder Lymphbahn nach Biopsieentnahme von malignen und benignen Tumoren. Für jede Tumorart wird der Anteil der Tiere mit positivem Tumormarker vor und nach Biopsieentnahme dargestellt.

Tumorart	BE-Art	Maligne Tumore		Benigne Tumore		Zeit nach BE	Autor
		vor BE	nach BE	vor BE	nach BE		
Plattene-pithelkar-zinom	Inzision	k.A.	18/44 (41%) lymphatische Invasion	k.A.	8/42 (19%)	3-4 Wo	[146]
	Palpation + danach FNA	0/16 (0%)	1/9 (11%) hämatogen 1/7 (14%) lymphatisch jeweils nach Palpation, nicht vermehrt nach FNA	nicht untersucht		direkt	[141]
Mamma-karzinom	Drill	2/20 (10%)	3/20 (15%)	2/10 (ohne Biopsie-entnahme)		10 min.	[149]

Die Zahlen in Klammern entsprechen der jeweiligen Auftretenswahrscheinlichkeit (Inzidenz).
BE = Biopsieentnahme, FNA = Feinnadel-Aspiration, k.A. = keine Angaben, Wo = Wochen, min. = Minuten

Tab. 13: Humanmedizinische Publikationen zum Tumorzellnachweis mittels RT-PCR oder Zytologie in der peripheren Blutbahn nach Biopsieentnahme (BE) von malignen und benignen Tumoren. Für jede Tumorart wird der Anteil der Blutproben mit positivem Tumormarker vor und nach Biopsieentnahme dargestellt.

Tumorart	BE-Art	Tumormarker / Nachweismethode	Maligne Tumore		Benigne Tumore		Zeit nach BE	Autor
			vor BE	nach BE	vor BE	nach BE		
Prostatakarzinom	Nadel	PSA	3/46 (7%)	24/46 (46%)	0/62 (0%)	16/62 (26%)	10 min.	[345]
			0/26 (0%)	2/26 (8%)	0/17 (0%)	2/17 (12%)	60 min.	[347]
			k.A.	92/100 (92%)	k.A.	k.A.	90 min.	[348]
		Zytologie	0/13 (0%)	3/13 (23%)	nicht untersucht		10 min.	[346]
Hepatozelluläres Karzinom	Nadel	p16M	13/32 (41%)	13/20 (65%)	nicht untersucht		5 min.	[181]
		alpha-Fetoprotein	1/2 (50%)	1/2 (50%) 2/2 (100%)	nicht untersucht		20 min. 24 h	[349]
Ewing-Sarkom	Inzision	EWS-FLI1	0/1 (0%)	1/1 (100%) 0/1 (0%)	nicht untersucht		während Biopsieentnahme 6 d	[239]
Plattenepithelkarzinom	Inzision	CK-19	0/25 (0%)	4/25 (16%) 0/25 (0%)	0/10 (0%)	0/10 (0%)	15 min. 30 min.	[344]
			0/10 (0%)	0/10 (0%)	0/5 (0%)	0/5 (0%)	15 min.	[350]
			0/10 (0%)	2/10 (20%) 0/10 (0%)	0/10 (0%)	0/10 (0%)	15 min. 30 min.	[162]
			0/10 (0%)	0/10 (0%)			15 min. 30 min.	
	Exzision		0/10 (0%)	0/10 (0%)			15 min. 30 min.	
Mammakarzinom	FNA	CK-19	3/20 (15%)	1/17 (6%)	3/24 (13%)	3/21 (14%)	10 min.	[351]
	CK-20	1/20 (5%)	3/19 (16%)	0/24 (0%)	0/24 (0%)			
	β-hCG	1/20 (5%)	3/19 (16%)	0/24 (0%)	0/24 (0%)			

Die Zahlen in Klammern entsprechen der jeweiligen Auftretenswahrscheinlichkeit (Inzidenz). BE = Biopsieentnahme, FNA = Feinnadel-Aspiration, PSA = Prostate Specific Antigene, p16M = hypermethylisiertes Tumor-

suppressorgen p16, EWS-FLI1 = Ewing-Sarkom-Gen und FLI1-Onkogen, CK = Zytokeratin, β -hCG = humanes Choriongonadotropin- β , k.A. = keine Angaben, Wo = Wochen, d = Tage, h = Stunden, min. = Minuten

7.2.5 Tumorzellnachweis in Blut- oder Lymphgefäßen und nachfolgende Beobachtung der Metastasierung

Um den Zusammenhang zwischen durch die Biopsieentnahme freigesetzten und in der Blut- oder Lymphbahn nachgewiesenen zirkulierenden Tumorzellen und der Entwicklung von Metastasen zu untersuchen, beobachteten einige der im vorherigen Abschnitt aufgeführten Studien die biopsierten Patienten über einen längeren Zeitraum.

Zwei tierexperimentelle Studien ermittelten die Fern- bzw. Lymphknoten-Metastasen bis zu vier Wochen nach Tumorzellnachweis in Blut- oder Lymphgefäßen (Tab. 14).

Sechs humanmedizinische Studien untersuchten bis zu 25 Monate nach Biopsieentnahme und Tumorzellnachweis im peripheren Blut auf Lymphknoten- und Fernmetastasen (Tab. 15).

Tab. 14: Tierexperimentelle Publikationen zum Nachweis der Lymphknoten- oder Fernmetastasierung nach zuvor positivem bzw. negativem Tumorzellnachweis nach Biopsieentnahme in der Blut- oder Lymphbahn, getrennt nach Tumor- und Biopsieentnahmeart

Tumorart	Biopsieentnahmeart	Patienten mit positivem Tumorzell-Nachweis in der Zirkulation	Patienten mit negativem Tumorzell-Nachweis in der Zirkulation	Beobachtungszeitraum	Patienten mit Fern- oder Lymphknoten-Metastasen	Autor
Plattene-pithelkarzi-nom	Inzision (Kontrolle)	18 ¹⁾	-	3 – 4 Wochen	14 [77,77%] ¹⁾	[146]
		(8) ¹⁾	26 ¹⁾		(5 [62,5%]) ¹⁾	
		-	(34) ¹⁾		15 [57,69%] ¹⁾	
					(8 [23,52%]) ¹⁾	
Mamma-karzinom	Drill (Kontrolle)	3	-	25 Tage	2 [66,66%] ²⁾	[149]
		(2)	17		(1 [50%]) ²⁾	
		-	(8)		1 [5,88%] ²⁾	
					(1 [12,5%]) ²⁾	

Zahlen in runden Klammern () entsprechen den Ergebnissen der Kontrollgruppen ohne Biopsieentnahme, Zahlen in eckigen Klammern [] geben die entsprechende Inzidenz an.

¹⁾ Untersuchung und Nachweis von Tumorzellen nur in Lymphgefäßen und nachfolgende Untersuchung auf Lymphknoten-Metastasen

²⁾ Untersuchung und Nachweis von Tumorzellen nur in der peripheren Blutbahn und nachfolgende Untersuchung auf Fernmetastasen

Ergebnisteil

Tab. 15: Humanmedizinische Publikationen zum Nachweis der Lymphknoten- oder Fernmetastasierung nach zuvor positivem Tumorzellnachweis nach Biopsieentnahme in der peripheren Blutbahn

Tumorart	Biopsieentnahmeart	Patienten mit positivem Tumorzell-Nachweis im Blut	Patienten mit negativem Tumorzell-Nachweis im Blut	Beobachtungszeitraum	Patienten mit Fern- oder Lymphknoten-Metastasen*	Autor
Hepatozelluläres Karzinom	Nadel	13	-	6 Mnt	0 (0%)	[181]
		-	19		2 (10,5%)	
Plattenepithelkarzinom	Inzision	4	-	k.A.	4 (100%)	[344]
		-	19		0 (0%)	
	Exzision	0	10	18 Mnt	0 (0%)	[350]
		2	-		1 (50%)	
Prostatakarzinom	Nadel	-	8	25 Mnt	1 (12,5%)	[162]
		0	10		0 (0%)	
Prostatakarzinom	Nadel	3	10	1 Jahr	0 (0%)	[346]
		24	-		5 (20,8%)	
		-	22		1 (4,5%)	

* Die Zahlen in Klammern entsprechen der jeweiligen Auftretenswahrscheinlichkeit (Inzidenz).

Mnt = Monate, k.A. = keine Angaben

7.2.6 Vergleich der Biopsieentnahmearten

7.2.6.1 Spontane Tumore bei Tieren

Alle Biopsieentnahme-induzierten Metastasierungen wurden im Zusammenhang mit zuvor durchgeführter diagnostischer FNA beobachtet. Ein Vergleich verschiedener Biopsieentnahmearten war daher nicht möglich.

7.2.6.2 Tierexperimentelle Studien

Unabhängig von der biopsierten Tumorart wird die mit den verschiedenen Biopsieentnahmearten verbundene lokale Metastasierung für alle tierexperimentellen Studien dargestellt (Tab. 16). Eine Aufgliederung der Biopsieentnahmearten pro Tumorart erfolgt nicht, da jeweils nur eine Biopsieentnahmeart angewendet wurde:

- Pankreaskarzinom: laparoskopische Greifer-Biopsieentnahme [154]
- Plattenepithelkarzinom: Inzision [142]
- Sarkome, Fibrosarkome: FNA [150, 152]
- Mammakarzinom: FNA [150]

Für die Lymphknoten-Metastasierung und die Fernmetastasierung erfolgt neben der Aufgliederung der einzelnen Biopsieentnahmearten insgesamt (Tab. 17 bzw. Tab. 19) auch eine Aufgliederung der verschiedenen Biopsieentnahmearten pro Tumorart (Tab. 18 bzw. Tab. 20). Zusätzlich werden die mit untersuchten Kontrollgruppen aufgeführt. Studien ohne eindeutige Bezeichnung der Biopsieentnahmeart oder ohne Auftrennung der Ergebnisse getrennt nach Biopsieentnahmeart werden nicht berücksichtigt.

Ergebnisteil

Tab. 16: Zusammenfassung der tierexperimentellen Publikationen zur Biopsieentnahme-bedingten Beeinflussung der lokalen Metastasierung (Impfmetastasen, Stichkanal-Metastasen), getrennt nach Biopsieentnahmeart

Biopsieentnahmeart	Anzahl Biopsieentnahmen*	Anzahl Tiere mit lokalen Metastasen	mittlere Inzidenz [Min – Max]**	Autoren
Biopsieentnahmen insgesamt	224	112 – 119[#]	50 – 53,13% [0 – 80%]	
Feinnadel-Aspiration	177	109	61,58% [50 – 80%]	[150, 152]
Greifer (laparoskopisch)	30	3	10%	[154]
Inzision	17	0 – 7 [#]	0 – 41,18%	[142]
(Kontrolle ohne Biopsieentnahme)	-	-	-	-

* Publikationen ohne eindeutige Angabe der Biopsieentnahmeart und ohne quantifizierbare Beeinflussungen werden nicht aufgeführt.

** Inzidenz = Auftretenswahrscheinlichkeit der Biopsieentnahme-bedingten Beeinflussungen der Metastasierung. Bei mehr als zwei Studien bzw. Übersichtsarbeiten zur gleichen Tumorart wird neben der mittleren Inzidenz zusätzlich die Spannbreite [Minimum – Maximum] angegeben.

[#] je nach Lokalisation der Inzision mit Tumorzellen-behaftetem Skalpell, siehe Anhang 3

Tab. 17: Zusammenfassung der tierexperimentellen Publikationen zur Biopsieentnahme-bedingten Beeinflussung der Lymphknoten-Metastasierung, getrennt nach Biopsieentnahmeart

Biopsieentnahmeart	Anzahl Biopsieentnahmen	Anzahl Tiere mit Lymphknoten-Metastasen	mittlere Inzidenz [Min – Max]*	Autoren
Biopsieentnahmen insgesamt	218	67	30,73% [0 – 65,91%]	
Exzision	33	11	33,33% [23,53 – 43,75%]	[41, 145]
Inzision	165	56	33,94% [0 – 65,91%]	[41, 140, 142-144, 146, 147]
Drill	20	0	0%	[149]
(Kontrolle ohne Biopsieentnahme)	(174)	(16)	(9,2% [0 – 30,95%])	[41, 143-147, 149]

* Inzidenz = Auftretenswahrscheinlichkeit der Biopsieentnahme-bedingten Beeinflussungen der Metastasierung. Bei mehr als zwei Studien bzw. Übersichtsarbeiten zur gleichen Tumorart wird neben der mittleren Inzidenz zusätzlich die Spannbreite [Minimum – Maximum] angegeben.

Tab. 18: Zusammenfassung der tierexperimentellen Publikationen zur Biopsieentnahme-bedingten Beeinflussungen der Lymphknoten-Metastasierung, getrennt nach Biopsieentnahme- und Tumorart

Tumorart	Biopsieentnahmeart	Anzahl Biopsieentnahmen	Anzahl Tiere mit Lymphknoten-Metastasen	mittlere Inzidenz [Min – Max]*	Autoren
Plattenepithelkarzinom	Inzision	153	56	36,6% [0 – 65,91%]	[41, 142-144, 146, 147]
	Exzision	33	11	33,33% [23,53 – 43,75%]	[41, 145]
	(Kontrolle)	(131)	(16)	(12,21% [0 – 30,95%])	[41, 143-147]
Malignes kutanes Melanom	Inzision	12	0	0%	[140]
	(Kontrolle)	(13)	(0)	(0%)	
Mammakarzinom	Drill	20	0	0%	[149]
	(Kontrolle)	(30)	(0)	(0%)	

Zahlen in runden Klammern () entsprechen den Ergebnissen der Kontrollgruppen ohne Biopsieentnahme
 * Inzidenz = Auftretenswahrscheinlichkeit der Biopsieentnahme-bedingten Beeinflussungen der Metastasierung.
 Bei mehr als zwei Studien bzw. Übersichtsarbeiten zur gleichen Tumorart wird neben der mittleren Inzidenz zusätzlich die Spannweite [Minimum – Maximum] angegeben.

Tab. 19: Zusammenfassung der tierexperimentelle Publikationen zur Biopsieentnahme-bedingten Beeinflussung der Fernmetastasierung, getrennt nach Biopsieentnahmeart

Biopsieentnahmeart	Anzahl Biopsieentnahmen*	Anzahl Tiere mit Fernmetastasen	mittlere Inzidenz [Min – Max]**	Autoren
Biopsieentnahmen insgesamt	962	465	48,34% [0 – 92,05%]	
Feinnadel-Aspiration	278	152	54,68% [30,59 – 92,05%]	[151, 153]
Inzision	398	196	49,25% [0 – 89,77%]	[41, 140, 143, 144, 146, 147, 151, 153]
Exzision	226	103	45,58% [0 – 87,5%]	[140, 145, 149, 151, 153]
Greifer (laparoskopisch)	30	11	36,67%	[154]
Drill	30	3	10%	[149]
(Kontrolle ohne Biopsieentnahme aber Tumor-Palpation)	(112)	(105)	(93,75%)	[151]
(Kontrolle ohne Biopsieentnahme)	(298)	(76)	(25,5% [0 – 69,39%])	[140, 143-147, 149, 153]

* Publikationen ohne eindeutige Angabe der Biopsieentnahmeart und ohne quantifizierbare Beeinflussungen werden nicht aufgeführt.

** Inzidenz = Auftretenswahrscheinlichkeit der Biopsieentnahme-bedingten Beeinflussungen der Metastasierung.
 Bei mehr als zwei Studien bzw. Übersichtsarbeiten zur gleichen Tumorart wird neben der mittleren Inzidenz zusätzlich die Spannweite [Minimum – Maximum] angegeben.

Ergebnisteil

Tab. 20: Zusammenfassung der tierexperimentellen Publikationen zur Biopsieentnahme-bedingten Beeinflussungen der Fernmetastasierung, getrennt nach Biopsieentnahme- und Tumorart

Tumorart	Biopsieentnahmeart	Anzahl Biopsieentnahmen	Anzahl Tiere mit Fernmetastasen	mittlere Inzidenz [Min – Max]*	Autoren	
Pankreaskarzinom	Greifer (laparoskopisch)	30	11	36,67%	[154]	
Osteosarkom	FNA	29	3 / 5,28 ¹⁾	k.A.	[139]	
	Inzision	30	3,47 / 8,47 ¹⁾			
	Exzision	20	0 / 2,64 ¹⁾			
	(Kontrolle)	(15)	3,44 ²⁾			
Malignes kutanes Melanom	Inzision	67	44	65,67%	[140]	
	Exzision	8	7	87,5%		
	(Kontrolle)	(62)	(38)	(61,29%)		
Plattenepithelkarzinom	Inzision	136	28	20,59% [0 – 78,95%]	[41, 143, 144, 146, 147]	
	Exzision	16	0	0%	[145]	
	(Kontrolle)	(115)	(0)	(0%)	[143-147]	
Sarkom, Rhabdomyosarkom, Fibrosarkom	FNA	168	117	69,64% [30,59 – 92,05%]	[151, 153]	
	Inzision	170	118	69,41% [47,56 – 89,77%]		
	Exzision	167	88	52,7% [30 – 73,56%]		
	(Palpation)	(87)	(87)	(100%)		[151]
	(Kontrolle)	(91)	(34)	(37,36%)		[153]
Mammakarzinom	FNA	25	9	36%	[151]	
	Inzision	25	6	24%		
	Exzision	35	8	22,86% [10 – 28%]	[149, 151]	
	Drill	30	3	10% [0 – 15%]	[149]	
	(Palpation)	(25)	(18)	(72%)	[151]	
	(Kontrolle)	(30)	(4)	(13,33%) [10 – 20%]	[149]	

Zahlen in Klammern entsprechen den Ergebnissen der Kontrollgruppen ohne Biopsieentnahme

* Inzidenz = Auftretenswahrscheinlichkeit der Biopsieentnahme-bedingten Beeinflussungen der Metastasierung. Bei mehr als zwei Studien bzw. Tiergruppen zur gleichen Tumorart wird neben der mittleren Inzidenz zusätzlich die Spannbreite [Minimum – Maximum] angegeben.

¹⁾ mittlere Fernmetastasenanzahl pro Tier 3 und 5 Wochen nach Biopsieentnahme

²⁾ mittlere Fernmetastasenanzahl pro Tier 6 Wochen nach Biopsieentnahme, FNA = Feinnadel-Aspiration, k.A. = keine Angabe möglich

7.2.6.3 Humanmedizin

Die mit den verschiedenen Biopsieentnahmekategorien verbundene lokale Metastasierung für alle humanmedizinischen Studien oder Übersichtsarbeiten wird aufgegliedert nach Biopsieentnahmekategorie (Tab. 21) und nach Biopsieentnahme- und Tumorart (Tab. 22) dargestellt.

Für die Lymphknoten-Metastasierung und die Fernmetastasierung erfolgt nur die Aufgliederung der einzelnen Biopsieentnahmekategorien für alle Tumorarten insgesamt (Tab. 23 bzw. Tab. 24). Die Gliederung nach Tumor- und Biopsieentnahmekategorie erfolgte bereits in den Kapiteln 7.2.3.3 bzw. 7.2.3.4 und wird daher nicht wiederholt aufgeführt. Einzelne Fallberichte oder nicht genau bezeichnete Biopsieentnahmekategorien bleiben unberücksichtigt.

Tab. 21: Zusammenfassung der humanmedizinischen Publikationen zur Biopsieentnahmebedingten lokalen Metastasierung, getrennt nach Biopsieentnahmekategorie

Biopsieentnahmekategorie	Anzahl Biopsieentnahmen*	Anzahl Patienten mit lokalen Metastasen	mittlere Inzidenz [Min – Max]**	Autoren
Biopsieentnahmen insgesamt	395.078	717	0,18% [0 – 33,33%]	
Inzision	810	119	14,69% [0 – 28,68%]	[98, 125, 161, 240, 241, 256]
Exzision	3.012	299	9,93% [3,16 – 27,02%]	[125, 161, 163, 240, 241]
Stanzbiopsie	2.304	80	3,47% [0 – 27,27%]	[98, 130, 169, 218, 245, 249, 252-256, 262, 283]
Schabe	355	12	3,38%	[161]
Schneidenadel	3.400	33	0,97% [0 – 2,2%]	[127, 177, 180, 215, 261, 339]
Nadel	80.462	68	0,09% [0 – 20%]	[97, 99, 125, 127, 130, 159, 181, 198, 213, 216, 263, 264, 282, 295, 296, 324]
Feinnadel-Aspiration	304.661	89	0,03% [0 – 33,33%]	[124, 127, 129, 130, 160, 163, 171, 172, 178, 179, 182, 183, 214, 217, 292-294, 307]
(Kontrolle ohne Biopsieentnahme)	-	-	-	-

* Publikationen ohne eindeutige Angabe der Biopsieentnahmekategorie und ohne quantifizierbare Beeinflussungen sowie einzelne Fallberichte werden nicht aufgeführt.

** Inzidenz = Auftretenswahrscheinlichkeit der Biopsieentnahmebedingten Beeinflussungen der Metastasierung. Bei mehr als zwei Studien bzw. Tiergruppen zur gleichen Tumorart wird neben der mittleren Inzidenz zusätzlich die Spannweite [Minimum – Maximum] angegeben.

Ergebnisteil

Tab. 22: Zusammenfassung der humanmedizinischen Publikationen zur Biopsieentnahmebedingten Beeinflussungen der lokalen Metastasierung, getrennt nach Biopsieentnahme- und Tumorart

Tumorart	Biopsieentnahmeart	Anzahl Biopsieentnahmen*	Anzahl Patienten mit lokalen Metastasen	mittlere Inzidenz [Min – Max]**	Autoren
Speicheldrüsenkarzinom	FNA	6	2	33,33%	[172]
Hepatozelluläres Karzinom	FNA	14.673	30	0,2% [0,15 – 1,45%]	[127, 130, 178, 179, 182, 183]
	Nadel	602	13	2,16% [0 – 11,86%]	[127, 130, 181]
	CUN	3.058	33	1,08% [0,7 – 2,2%]	[127, 177, 180]
	Stanze	50	2	4%	[130]
Gallenblasenkarzinom	FNA	9	1	11,11%	[182]
Lebermetastasen von Kolonkarzinomen	FNA	51	5	9,8%	[182]
	Nadel	90	17	18,89%	[324]
Pankreaskarzinom	Nadel	73	1	1,37%	[198]
Lungentumore, nicht näher spezifiziert	FNA	1.264	1	0,08%	[214]
	Nadel	9.783	6	0,06%	[213]
Lungenkarzinom	FNA	4.365	8	0,18%	[217]
	Nadel	93	1	1,08%	[216]
	CUN	150	0	0%	[215]
	Stanze	339	0	0%	[218]
Osteosarkom	Stanze	10	0	0%	[169]
Malignes kutanes Melanom	Exzision	2.704	256	9,47% [3,16 – 27,02%]	[125, 161, 240, 241]
	Inzision	691	106	15,34% [4,97 – 28,68%]	
	Nadel	32	4	12,5%	[125]
	Schabe	355	12	3,38%	[161]
Pleura-Mesotheliom	Inzision	72	13	18,06%	[98]
	Nadel	79	10	12,66% [5,13 – 20%]	[97, 99]
	Stanze	47	6	12,77% [4,55 – 20%]	[98, 245]
Mammakarzinom	Exzision	308	43	13,96%	[163]
	Inzision	47	0	0%	[256]
	FNA	58	4	6,9%	[163]
	Stanze	1.449	65	4,49% [1,06 – 27,27%]	[249, 252-256]

Tumorart	Biopsieentnahmeart	Anzahl Biopsieentnahmen*	Anzahl Patienten mit lokalen Metastasen	mittlere Inzidenz [Min – Max]**	Autoren
Ovarialkarzinom	CUN	60	0	0%	[261]
Prostatakarzinom	Nadel	816	5	0,61% [0 – 1%]	[263, 264]
	Stanze	350	7	2%	[262]
Nierenzellkarzinom	Nadel	66	0	0%	[282]
	Stanze	59	0	0%	[283]
Okulare Tumore	FNA	809	11	1,36% [0 – 2%]	[292-294]
Gehirntumore	Nadel	392	3	0,77% [0,27 – 9,09%]	[295, 296]
Schilddrüsenkarzinom	FNA	4.912	7	0,14%	[307]
Nicht näher spezifizierte intrathorakale Tumore	Nadel	68.436	8	0,012%	[159]
Nicht näher spezifizierte abdominale Tumore	FNA	117.047	12	0,01% [0,006 – 0,1%]	[129, 171]
Nicht näher spezifizierte Tumore	FNA	161.467	8	0,005% [0,003 – 0,006%]	[124, 160]

FNA = Feinnadel-Aspiration, CUN = Schneidenadel

* Publikationen ohne eindeutige Angabe der Biopsieentnahmeart und ohne quantifizierbare Beeinflussungen sowie einzelne Fallberichte werden nicht aufgeführt.

** Inzidenz = Auftretenswahrscheinlichkeit der Biopsieentnahme-bedingten Beeinflussungen der Metastasierung. Bei mehr als zwei Studien bzw. Tiergruppen zur gleichen Tumorart wird neben der mittleren Inzidenz zusätzlich die Spannweite [Minimum – Maximum] angegeben.

Tab. 23: Zusammenfassung der humanmedizinischen Publikationen zur Biopsieentnahme-bedingten Lymphknoten-Metastasierung, getrennt nach Biopsieentnahmeart

Biopsieentnahmeart	Anzahl Biopsieentnahmen*	Anzahl Patienten mit Lymphknoten-Metastasen	mittlere Inzidenz [Min – Max]**	Autoren
Biopsieentnahmen insgesamt	3.684	1.007	27,33% [6,25 – 46,83%]	
Stanzbiopsie	1.045	411	39,33% [37,9 – 44,49%]	[341, 343]
Feinnadel-Aspiration	356	137	38,48% [33,91 – 46,83%]	
Exzision	1.541	328	21,29% [6,33 – 31,89%]	[125, 161, 341]
Shave	355	67	18,87%	[161]
Inzision	355	62	17,47% [6,25 – 20,57%]	[125, 161]

Ergebnisteil

Biopsieentnahmeart	Anzahl Biopsieentnahmen*	Anzahl Patienten mit Lymphknoten-Metastasen	mittlere Inzidenz [Min – Max]**	Autoren
Nadel	32	2	6,25%	[125]
(Kontrolle ohne Biopsieentnahme)	-	-	-	-

* Publikationen ohne eindeutige Angabe der Biopsieentnahmeart und ohne quantifizierbare Beeinflussungen sowie einzelne Fallberichte werden nicht aufgeführt.

** Inzidenz = Auftretenswahrscheinlichkeit der Biopsieentnahme-bedingten Beeinflussungen der Metastasierung. Bei mehr als zwei Studien bzw. Tiergruppen zur gleichen Tumorart wird neben der mittleren Inzidenz zusätzlich die Spannweite [Minimum – Maximum] angegeben.

Tab. 24: Zusammenfassung der humanmedizinischen Publikationen zur Biopsieentnahme-bedingten Fernmetastasierung, getrennt nach Biopsieentnahmeart

Biopsieentnahmeart	Anzahl Biopsieentnahmen*	Anzahl Patienten mit Fernmetastasen	mittlere Inzidenz [Min – Max]**	Autoren
Biopsieentnahmen insgesamt	2.417	100	4,14% [0 – 31,25%]	
Nadel	78	15	19,23% [13,04 – 28,13%]	[125, 345]
Inzision	390	23	5,9% [0,36 – 31,25%]	[125, 161, 162, 344]
Exzision	1.536	54	3,52% [0 – 14,94%]	[125, 161-163]
Schabe	355	0	0%	[161]
(Kontrolle ohne Biopsieentnahme)	-	-	-	-

* Publikationen ohne eindeutige Angabe der Biopsieentnahmeart und ohne quantifizierbare Beeinflussungen werden nicht aufgeführt.

** Inzidenz = Auftretenswahrscheinlichkeit der Biopsieentnahme-bedingten Beeinflussungen der Metastasierung. Bei mehr als zwei Studien bzw. Tiergruppen zur gleichen Tumorart wird neben der mittleren Inzidenz zusätzlich die Spannweite [Minimum – Maximum] angegeben.

7.3 Gutartige Tumore – Risikoeinschätzung

7.3.1 Tiermedizin

Einen großen Anteil an den in der täglichen tierpathologischen Praxis diagnostizierten Tumoren nehmen die gutartigen Tumore ein. Von Laien aber auch von Tierärzten wird immer wieder behauptet, dass sich gutartige Tumore durch Biopsieentnahme zu bösartigen Tumoren entwickeln könnten. Ziel der vorliegenden Arbeit war unter anderem, auch diese Aussage anhand der Literatur zu prüfen.

Nach ausführlicher Literaturrecherche konnten keine Publikationen zur Beeinflussungen der Dignität von gutartigen Tumoren bei Tieren nach Biopsieentnahme gefunden werden.

7.3.2 Humanmedizin

Bei der durchgeführten umfassenden Literaturlauswertung wurde eine Vielzahl von diagnostischen Biopsieentnahmen an gutartigen Tumoren beim Menschen identifiziert. Eine Erwähnung der Beeinflussung des biopsierten Tumors erfolgte in sehr wenigen, hauptsächlich auf den Kopf-Halsbereich beschränkten Publikationen. Tumor-Implantationen im Biopsieentnahme-Stichkanal wurden für Speicheldrüsenadenome [175] und gutartige Thymome [317-319] berichtet, weiterhin wurden zwei Fälle von Tumorzellverschleppung entlang des Stichkanals nach Nadelbiopsieentnahme von Schilddrüsenadenomen publiziert [170].

Nach Biopsieentnahme von 14.171 Mammakarzinomen konnten bei 36 Patientinnen normale Brustdrüsen-Epithelzellen im Biopsieentnahmebereich oder in der Blutbahn nachgewiesen werden. Es handelte sich bei den biopsierten Tumoren in den meisten Fällen jedoch um Karzinome, nur in wenigen Fällen (n=24) wurden benigne Tumore biopsiert. Von einem Anwachsen in der nachgewiesenen Lokalisation oder einer Veränderung des biopsierten Tumors wurde nicht berichtet [249, 250].

Eine weitere Form der Beeinflussung, die vermutliche Metaplasie von sieben Speicheldrüsenadenomen, wurde von Di Palma et al. (1999) publiziert [167]. Als Ursache dafür werden unter anderem durch die Biopsieentnahme verursachte Traumata diskutiert.

Insgesamt scheint die Beeinflussung von gutartigen Tumoren beim Menschen nach diagnostischer Biopsieentnahme ein sehr seltenes Phänomen darzustellen und sich hauptsächlich auf die lokale Tumorzellverschleppung, aber auch auf die Metaplasie gutartiger Tumore zu beschränken. Eine „*Metastasierung*“, auch treffender als Verschleppung zu bezeichnen, in

regionäre Lymphknoten, die Bildung von „*Fernmetastasen*“ oder die Progression zu einem bösartigen Tumor nach Biopsieentnahme gutartiger Tumore wurde nicht beschrieben.

8 Diskussion

8.1 Literaturlauswertung

Tumorerkrankungen zählen insbesondere bei Kleintieren und Pferden zu einer der häufigsten Krankheitsursachen. Ein Hauptcharakteristikum bösartiger Tumore ist die Fernabsiedlung von Tumorzellen (Metastasen) beispielsweise über Blut- und Lymphgefäße. Obwohl Primärtumore zumeist gut chirurgisch entfernt werden können, stellt sich die Therapie von Metastasen oft als bedeutend schwieriger bis unmöglich heraus. Zur eindeutigen Diagnose von Tumorerkrankungen bei Mensch und Tier werden Gewebeprouben durch Biopsieentnahme zur histopathologischen Untersuchung gewonnen. Wie alle invasiven Eingriffen ist auch die Biopsieentnahme mit Risiken verbunden. Schwere Komplikationen wie starke lokale Blutungen oder Entzündungen können in 0,1 – 3,6% der Fälle auftreten und zum Beispiel in bis zu 0,01 – 0,1% der Blutungen tödlich enden [352]. Weiterhin können je nach Lokalisation Komplikationen wie ein Pneumothorax (beispielsweise nach Biopsieentnahme im Thoraxbereich), in sehr seltenen Fällen Schocksymptome (z.B. nach automatischer Tru-cut-Leber-Biopsieentnahme bei Katzen [353]) oder sogar der Tod verursacht werden. Zu den leichten Komplikationen zählen zum Beispiel Schmerzen [124] oder eine Harnverhaltung nach transrektaler Prostatabiopsieentnahme in 0,5% der Biopsien [354].

Eine weitere, in der vorliegenden Arbeit untersuchte Komplikation ist die Beeinflussung der Metastasierungswahrscheinlichkeit, beispielsweise der Stichkanal-Metastasierung nach Nadelbiopsieentnahme. Aus der Tiermedizin liegen dazu sehr wenige publizierte Daten vor, sodass eine Ermittlung der Auftretenswahrscheinlichkeit für die meisten Tumorarten nicht möglich ist. In der Humanmedizin wird für die Metastasierung im Biopsieentnahme-Stichkanal eine Auftretenswahrscheinlichkeit zwischen 0,003% bis 0,009% angegeben [315]. Für andere Formen der Beeinflussung liegen keine Angaben zum quantitativen Risiko vor.

Im Rahmen einer Literaturrecherche sollte daher die wissenschaftliche Literatur zum Thema der Beeinflussung des Metastasierungsverhaltens von Tumoren bei Tieren nach diagnostischer Biopsieentnahme untersucht werden. Nach Festlegung von selbst definierten Einschlusskriterien wurden Recherchen in der größten medizinischen Publikations-Datenbank (PubMed/Medline) und allgemein im Internet durchgeführt. Nachdem ein Überblick über den sehr geringen Umfang entsprechender tiermedizinischer Publikationen gewonnen wurde, wurde die Recherche auf tierexperimentelle und humanmedizinische Publikationen ausgedehnt.

Es wurden insgesamt 292 Publikationen ausgewertet. Nur zwei Publikationen entstammten der Tiermedizin. Weiterhin konnten 17 tierexperimentellen Studien sowie 273 humanmedizinische Publikationen untersucht werden.

Folgende, zuvor selbst definierte direkte, aber auch indirekte Formen der Beeinflussungen der Metastasierung nach Biopsieentnahme konnten festgestellt werden:

1. lokale Verschleppung von Tumorzellen in den unmittelbaren Bereich der Biopsieentnahme
2. Nachweis von zirkulierenden Tumorzellen in der Blut- oder Lymphbahn kurz nach Biopsieentnahme
3. Lymphknoten- oder Fernmetastasierung nach vorherigem Nachweis von durch Biopsieentnahme freigesetzten Tumorzellen in der Blut- oder Lymphbahn
4. Metastasierung in regionäre Lymphknoten
5. Fernmetastasierung
6. Überdurchschnittliche Zunahme des Tumolvolumens
7. Progression benigner Tumore zu malignen Tumoren

8.2 Tiermedizin

8.2.1 Literaturübersicht

Weniger als 1% der ausgewerteten Publikationen (n=2) stammten aus der tiermedizinischen Praxis [135, 136]. Berichtet wurden insgesamt sechs Fälle von Metastasierungen im Biopsieentnahme-Stichkanal nach FNA bei fünf Hunden und einer Katze. Das Auftreten der Metastasierung wurde innerhalb eines Zeitraums von zwei Wochen bis 10 Monaten nach Biopsieentnahme beobachtet. Bei allen biopsierten Tumoren handelte es sich um Karzinome, vier davon waren Übergangsepithelkarzinome der Harnorgane.

Eine weitere dritte Publikation berichtete von einer Impfmastase eines Übergangsepithelkarzinoms der Harnblase bei einer Hündin [355]. Hier wurde in der OP-Wunde einer zuvor durchgeführten chirurgischen Exploration, gefolgt von einer Biopsieentnahme nach vier Monaten ein Tumorknoten entdeckt. Ein Zusammenhang zwischen Biopsieentnahme und Metastase war nicht eindeutig erkennbar, da die Metastase mit großer Wahrscheinlichkeit auch im Zusammenhang mit dem gleichzeitig durchgeführten chirurgischen Eingriff zur Tumorentfernung entstanden sein könnte, beispielsweise durch mit dem Skalpell in den Wundbereich verschleppte Tumorzellen. Diese Publikation wurde in Übereinstimmung mit der Einschätzung des Autors in der vorliegenden Arbeit daher nicht berücksichtigt.

Aus den tierexperimentellen und humanmedizinischen Publikationen mit mehr als 400.000 biopsierten Tumoren ist ein durch Faktoren wie Tumorart, Biopsieentnahmeart oder Immunstatus der Patienten stark beeinflusstes aber zumeist sehr geringes Risiko einer Beeinflussung der lokalen, Lymphknoten- oder Fernmetastasierung bekannt. Es stellte sich daher die Frage nach der Ursache der fast nicht vorhandenen Publikationen aus der tiermedizinischen Praxis. Als Gründe hierfür könnten folgende Überlegungen in Betracht gezogen bzw. ausgeschlossen werden:

1. Die Biopsieentnahmen in den beschriebenen Praxis-Fällen erfolgte nicht auf allgemein üblicher Weise und könnte so, ähnlich wie in den tierexperimentellen Studien, Komplikationen provoziert haben.

Diese Überlegung kann jedoch schon anhand der publizierten Daten ausgeschlossen werden, da in den beiden tiermedizinischen Publikationen bei Indikation und Art der Biopsieentnahmen keine Abweichungen von allgemein üblichen Verfahren berichtet wurden.

2. In der tiermedizinischen Praxis werden Biopsieentnahmen sehr selten durchgeführt. Komplikationen mit geringerer Auftretenswahrscheinlichkeit treten daher auch sehr selten oder bisher gar nicht auf.

Auch diese Überlegung kann ausgeschlossen werden. Dass diagnostische Biopsien von Tumoren in der tiermedizinischen Praxis oder in Tierkliniken entnommen werden, steht anhand der täglich am Institut für Tierpathologie des Fachbereichs Veterinärmedizin an der Freien Universität Berlin ausgewerteten Vielzahl von Biopsien außer Frage. Dabei handelt es sich auch häufig um maligne Tumore mit dem Potenzial zur Metastasierung.

3. In der Tiermedizin besteht die Möglichkeit, dass Patienten je nach klinischer Signifikanz der Tumorerkrankung kurz nach Diagnose euthanasiert werden. Eine weiterführende Beobachtung einer möglichen Beeinflussung der Metastasierungswahrscheinlichkeit kann somit nicht erfolgen.
4. Bei Tieren wird verglichen mit Menschen ein zumeist geringerer Zeitraum zwischen Tumordiagnose und Tod beobachtet, da die entsprechenden Tiere dem Tierarzt oft in höherem Alter und mit fortgeschrittenen Tumorstadien vorgestellt werden. Durch den kürzeren Zeitraum zwischen Diagnose und Tod des Tieres besteht womöglich weniger Zeit zur Entwicklung von Biopsieentnahme-bedingten Beeinflussungen der Metastasierungswahrscheinlichkeit.

5. Weiterhin wird eventuell weniger Augenmerk auf millimetergroße Metastasen im Biopsieentnahmebereich gelegt, da dem Pathologen oder Kliniker womöglich nicht alle vorangegangenen Biopsieentnahmen durch andere Kollegen bekannt sind.
6. Da eine sich an die Euthanasie oder den natürlichen Tod anschließende Sektion zu meist nur auf Veranlassung des Tierbesitzers erfolgt und oft aus Kostengründen unterbleibt, reduzieren sich die Möglichkeiten der Entdeckung von möglichen Metastasen.
7. Ein weiterer Grund könnte darin bestehen, dass praktisch tätige Tiermediziner sehr wohl Biopsieentnahme-bedingte Beeinflussungen der Metastasierung wahrnehmen, diese aber selten oder gar nicht publizieren.

8.2.2 Untersuchte Tierarten

Alle sechs beschriebenen Fälle der Stichkanal-Metastasierung wurden bei Hunden und einer Katze beobachtet. Publikationen zu anderen Tierarten, beispielsweise auch Großtieren, wurden nicht gefunden.

Diese Verteilung der betroffenen Tierarten liegt vermutlich darin begründet, dass Kleintiere wie Hund und Katze sehr häufig in der Praxis vorgestellt und die Kosten einer Tumortherapie sowie der Nachsorge durch die Patientenbesitzer auch getragen werden. Sie erreichen durchschnittlich ein hohes Lebensalter, mit dessen Voranschreiten das Risiko der Entwicklung einer Tumorerkrankung ähnlich wie beim Menschen steigt (Kapitel 4.2.2.2). Bei Heimtieren wie Kaninchen, Maus oder Ratte unterbleibt häufig aus finanziellen Gründen eine Tumorbioptie. Ähnliches ist bei Lebensmittel-liefernden Nutztieren wie Rindern oder Schweinen zu beobachten. Durch die Schlachtung mit sehr geringem Alter sinkt zusätzlich die Wahrscheinlichkeit der Entwicklung einer Tumorerkrankung. Eine Diagnose, Therapie und Nachsorge wird selbst bei wertvollen Zuchttieren selten erfolgen, da eine vererbbaare Prädisposition für bestimmte Tumorarten nicht auszuschließen ist. Eine weitere Nutzung nach Genesung zur Zucht erscheint daher nicht viel versprechend.

Auch für das anekdotisch häufig erwähnte kutane Melanom bei Schimmeln [356] finden sich keine Hinweise für eine Biopsieentnahme-induzierte Metastasierung.

Eine weitere, wenn auch sehr unwahrscheinliche Möglichkeit könnte natürlich auch darin bestehen, dass Hund und Katze besonders häufig Stichkanal-Metastasen entwickeln oder allgemein eine Prädisposition für die Entwicklung von Biopsieentnahme-bedingten Beeinflussungen der Metastasierung aufweisen. Weitere Hinweise als die beiden ausgewerteten Publikationen finden sich dazu jedoch nicht.

8.2.3 Beobachtete Beeinflussungen und Einfluss durch Biopsieentnahme und Tumorart

Aus der tiermedizinischen Praxis wurden Stichkanal-Metastasen als einzige Beeinflussung der Metastasierung berichtet. Bei dieser Art der Metastasierung wird davon ausgegangen, dass beim Rückzug der Biopsienadel Tumorzellen im Stichkanal hängen bleiben und dort zu Metastasen auswachsen können. Hierbei handelt es sich um die einzige Art der Beeinflussung, die ohne Kontrollgruppen, also tumortragende Tiere ohne Biopsieentnahme, als solche identifiziert werden kann. So erklären sich unter Umständen auch die nicht publizierten Beeinflussungen der Lymphknoten- oder Fernmetastasierung. Diese können nur durch größere Studien mit Kontrolltieren ohne Biopsieentnahme sinnvoll beurteilt werden.

Alle Fallberichte traten nur nach FNA, also Nadeln mit besonders geringem Durchmesser, auf. Diese Beobachtung lässt grundsätzlich Parallelen zu den hohen Auftretenswahrscheinlichkeiten von Metastasen nach Nadelbiopsieentnahmen in den tierexperimentellen Studien erkennen. Die Verwendung von besonders dünnen Nadeln konnte, verglichen mit dickeren Nadeln, nach Auswertung aller Publikationen nicht mit einem erhöhten Risiko der Entwicklung von Stichkanal-Metastasen in Verbindung gebracht werden. Dass verschiedene Arten von Nadelbiopsieentnahmen auch die Wahrscheinlichkeit einer Stichkanal-Metastasierung unterschiedlich beeinflussen können, wurde am intensiv untersuchten hepatozellulären Karzinom in der Humanmedizin beobachtet. Nadeln mit größerem Durchmesser führten hier zu mehr Stichkanal-Metastasen (2,1%) als Schneidenadeln (1,1%) oder Nadeln mit geringerem Durchmesser (0,2%) [127, 130, 177-183]. Ähnliche Tendenzen zeigten sich in der Humanmedizin beispielsweise auch bei Lungenkarzinomen [215-217] oder Prostatakarzinomen [262-264]. Die FNA als Biopsieentnahme-Technik mit besonders hohem Risiko zur Beeinflussung der Metastasierung kann anhand der ausgewerteten Daten daher ausgeschlossen werden.

Ob in der Tiermedizin tatsächlich eine besondere Gefahr von einer Nadelbiopsieentnahme ausgeht, kann aufgrund der wenigen Publikationen nicht beurteilt werden. Vielmehr scheint die FNA bei nicht oberflächlich gelegenen Tumoren verglichen mit chirurgischen Biopsieentnahmen einen unkomplizierten und mit weniger Komplikationen verbundenen Eingriff zu ermöglichen und wird daher in der Praxis gerne durchgeführt [357, 358].

Eine Auffälligkeit zeigt sich weiterhin in der betroffenen Tumorart. Eine Stichkanal-Metastasierung wurde ausnahmslos bei Karzinomen, insbesondere bei Übergangsepithelzellkarzinomen der Harnorgane (vier der sechs Fälle) beobachtet. Diese Verteilung lässt sich womöglich dadurch erklären, dass es sich bei den Übergangsepithelzellkarzinomen um die häufigste Tumorart der Harnorgane bei Hunden handelt [359]. Diese Tumorarten werden demzufolge vermutlich auch vermehrt in der Praxis vorgestellt und zur Diagnosestellung biopsiert werden. Stichkanal-Metastasen sind nur durch eine transkutane Biopsieentnahme von Organen in Körperhöhlen, wie den Harnorganen, möglich. Je mehr Gewebe nach Biop-

Biopsieentnahme mit der Nadel durchquert wird, umso wahrscheinlicher wird die damit möglicherweise verursachte Tumorzell-Verschleppung in den Stichkanal. Dies konnte auch in einer tierexperimentellen Studie gezeigt werden[152]. Nach Biopsieentnahmen (Aszites-wachsende Tumore) durch die Hintergliedmaße konnten mehr Stichkanal-Metastasen als durch die Bauchwand beobachtet werden. Analog zu den in der Humanmedizin betroffenen anderen inneren Organen, wie beispielsweise den Verdauungsorganen, ist eine Beeinflussung der Metastasierung entsprechender Tumore bei Tieren ebenfalls denkbar aber bislang nicht dokumentiert. Übergangsepithelkarzinome besitzen im Vergleich zu anderen Tumoren ein besonders hohes metaplastisches Potenzial, und damit vielleicht auch eine besondere Prädisposition zur Tumorzellimplantation. Denkbar ist ebenfalls eine besondere Prädisposition für Stichkanal-Metastasen bei Hunden und Katzen.

8.3 Tierexperimentelle Studien

8.3.1 Literaturübersicht

Ungefähr 6% (n=18) der Publikationen beschrieben tierexperimentelle Studien. Es konnte die Verbreitung von Tumorzellen oder Tumorzellen simulierender Partikel im lokalen Biopsieentnahmebereich (6 Studien) sowie die Ausbreitung der Tumorzellen über die Blut- oder Lymphgefäße und deren Implantation als Lymphknoten- oder Fernmetastasen (3 Studien) nachgewiesen werden. Weiterhin wurde die Metastasierung im Biopsieentnahmebereich (5 Studien), die Metastasierung in die regionären Lymphknoten (9 Studien) sowie die Fernmetastasierung (12 Studien) untersucht und nachgewiesen. Darüber hinaus wurde in einer Studie von der Zunahme des Tumorgewichts nach Biopsieentnahme berichtet. Insgesamt wurden 1.388 Tumore bioptiert, 666 Tiere dienten zusätzlich als tumortragende Kontrolltiere ohne Biopsieentnahme.

Ein besonderer Vorteil der tierexperimentellen Studien im Vergleich zu humanmedizinischen Studien lag vor allem in der Möglichkeit der Untersuchung von Kontrolltieren. So konnte das dem jeweiligen Tumor innewohnende natürliche Metastasierungspotenzial gut beurteilt werden.

8.3.2 Nachweis von Tumorzellen im Bereich der Biopsieentnahme

Nach vorangegangener Biopsieentnahme konnten Tumorzellen an benutzten Skalpellklingen nach Inzisionsbiopsieentnahme [142] und an Biopsieentnahmenadeln [141, 150] nachgewiesen werden. Weiterhin gelang der Nachweis im Biopsieentnahmebereich des bioptierten Organs nach Inzision [142] und von $10^3 - 10^4$ Tumorzellen im Stichkanal nach FNA [152]. Eine lokale Verbreitung von Tumorzellen wurde ebenfalls durch radioaktive Partikel simuliert [137, 138]. Die Partikel entsprachen in ihrem Durchmesser einer durchschnittlichen Tumorzelle (15 μm). Ein Nachteil dieser Studien bestand in der fehlenden Aussagekraft darüber, ob von der Verteilung von Partikeln tatsächlich auf ein ähnliches Verteilungsverhalten von lebensfähigen, sich in Interaktion mit dem Organismus befindlichen Tumorzellen geschlossen werden könnte.

8.3.3 Lokale Metastasierung im Bereich der Biopsieentnahme

Ein Nachweis der Metastasierung im lokalen Biopsieentnahmebereich konnte wenige Tage bis Monate nach laparoskopischer Greifer-Biopsieentnahme [154], Inzision [142] und FNA [150, 152] nachgewiesen werden. Für diese Art der Metastasierung scheint die Implantation beispielsweise der in den Stichkanal verschleppten Tumorzellen nach Nadelbiopsieentnahme als so genannte Stichkanal-Metastasen denkbar. Wo Inzisions- oder Greiferbiopsieentnahmen (n=37) zu einer Metastasierung in 0 – 41% führte, zeigte die FNA (n=177) eine deutlich höhere Inzidenz (40 – 80%). Möglicherweise existiert ein für die Tumorzellen günstigeres Milieu im Stichkanal als an der Körper-Oberflächen wie bei der Inzision an Plattenepithelkarzinomen. Der größere Wundbereich scheint bei der Inzision nicht mit einer erhöhten lokalen Metastasierung verbunden zu sein. Das gerne verwendete Tumormodell der intraperitonealen Tumorzelltransplantation mit darauf folgender Aszites-Punktion scheint im Vergleich zu soliden Tumoren mit einer höheren Wahrscheinlichkeit der Stichkanal-Metastasierung verbunden zu sein [150, 152]. Ein Grund dafür kann im erhöhten intraabdominalen Druck und der damit verbundenen forcierten Tumorzellverbreitung in Wundbereiche [360] und demzufolge auch in den Stichkanal liegen.

8.3.4 Nachweis von Tumorzellen im peripheren Blut oder in der Lymphbahn

Der Nachweis einer, im Vergleich zur Kontrollgruppe, deutlich erhöhten Tumorzellzahl in den regionären Lymphgefäßen gelang wenige Wochen nach Inzisionsbiopsieentnahme [146]. Tumorzellen konnten ebenfalls nach Biopsieentnahme in der peripheren Blutbahn nachgewiesen werden [141, 146], obwohl nur eine der beiden Studien eine Kontrollgruppe ohne Biopsieentnahme (und nur Tumorpalpation) beobachtete, die sogar eine höhere Tumorzellzahl aufwies [149]. Die Anzahl der Tumorzellen in der peripheren Blutbahn scheint somit mehr in Verbindung mit der Tumorpalpation zur Stabilisierung vor und während der Biopsieentnahme als mit der Biopsieentnahme an sich zu stehen.

Auswirkung auf die Lymphknoten-Metastasierung

In nur einer Studie wurde bei Hamstern die Auswirkung von Plattenepithelkarzinomzellen in den Lymphgefäßen auf die Lymphknoten-Metastasierung untersucht. Sowohl mit und ohne Inzisionsbiopsieentnahme konnten Tumorzellen in den Lymphknoten-nahen Lymphgefäßen gefunden werden. Nach positivem Tumorzellnachweis verglichen mit negativem Tumorzellnachweis wurde nach ungefähr vier Wochen eine um 35% erhöhte Lymphknoten-Metastasierung beobachtet [146]. Weiterhin entwickelten sich nach Inzision verglichen mit der Kontrollgruppe ohne Biopsieentnahme 15% mehr Lymphknoten-Metastasen bei vorher

positivem Tumorzell-Nachweis. Die Inzision von Plattenepithelkarzinomen scheint zumindest nach Auswertung dieser einen Studie zu einer erhöhten Tumorzellzahl in den Lymphgefäßen zu führen, die weiterhin zu einer erhöhten Fernmetastasierung beitragen kann. Die in den Tierexperimenten induzierten Plattenepithelkarzinome führten verglichen mit malignen kutanen Melanomen und Mammakarzinomen generell zu einer höheren Lymphknoten-Metastasierung, unabhängig von einer Biopsieentnahme. Die Frage, ob in diesen Studien, im Gegensatz zur tiermedizinischen Praxis, übertriebene Ergebnisse aufgrund der Tumorinduktion, der Versuchstierwahl oder der Methode der Biopsieentnahme erzielt wurden, wird im nachfolgenden Kapitel zur Lymphknoten-Metastasierung erörtert.

Auswirkungen auf die Fernmetastasierung

Die Auswirkung der in der Blutbahn zirkulierenden Tumorzellen auf die Fernmetastasierung wurde in nur einer der beiden Studien untersucht [149]. Es konnte im Vergleich zur Kontrollgruppe ohne Drill-Biopsieentnahme eine um 34% erhöhte Fernmetastasierung nach vorher positivem Tumorzellnachweis beobachtet werden. Bei vorher negativem Tumorzellnachweis war das Risiko einer Entwicklung von Fernmetastasen jedoch in der Kontrollgruppe ohne Biopsieentnahme um 116% erhöht. Insgesamt zeigte sich jedoch unabhängig von der Biopsieentnahme eine erhöhte Fernmetastasierung (50 – 67%) nach vorherigem Tumorzellnachweis im Vergleich zum negativen Tumorzellnachweis (6 – 13%). Es wurde jedoch nur eine geringe Anzahl von Ratten (n=20 mit Biopsieentnahme, n=10 ohne Biopsieentnahme) mit einer Biopsiemethode untersucht, die vorrangig in den 1980er und 1990er Jahren verwendet wurde (PubMed-Suche am 22.04.2011 nach "drill biopsy" AND tumor). Diese Methode ist heute nicht mehr gebräuchlich. Da keine weiteren Studien mit anderen Biopsieentnahmemeethoden den Zusammenhang von Tumorzellen im peripheren Blut und Fernmetastasen beobachten konnten, kann auf Grundlage der ausgewerteten Publikationen keine genaue Aussage zum allgemeinen Risiko getroffen werden.

8.3.5 Lymphknoten-Metastasierung

Die Lymphknoten-Metastasierung wurde nur an malignen kutanen Melanomen, Plattenepithelkarzinomen und Mammakarzinomen nach hauptsächlich Inzisionsbiopsieentnahme untersucht. Eine Aussage kann daher nur für die untersuchten Tumor- und Biopsieentnahmearten getroffen werden.

Eine Verbindung zwischen einer deutlich erhöhten Tumorzellzahl in den Lymphgefäßen und einer darauf folgenden erhöhten Lymphknoten-Metastasierung (77%) konnte im Vergleich zur Kontrollgruppe (62%) nur in einer Studie nach Inzisionsbiopsieentnahme an Plattenepithelkarzinomen festgestellt werden [146]. Unterstützt wird dieser Zusammenhang jedoch

durch den Nachweis einer Verbreitung von Tumorzellen-simulierenden radioaktiven Partikeln aus den biopsierten Osteosarkomen bis in die Lymphknoten [137, 138].

Auch in Gruppen mit negativem Tumorzellnachweis [146] bzw. ohne Untersuchung auf Tumorzellen in der Lymphbahn [142, 144, 145, 147] konnte im Vergleich zur Kontrollgruppe eine erhöhte Lymphknoten-Metastasierung beobachtet werden. Diese war jedoch mit zwischen 21 – 53% (Kontrolle 0 – 21%) deutlich geringer als in Gruppen mit positivem Tumorzellnachweis.

Neben dem vorausgegangenem Tumorzellnachweis könnte weiterhin der Beobachtungszeitraum eine Rolle für die Entwicklung von Lymphknoten-Metastasen spielen. Beobachtungen einer Studie sprechen für ein mit dem Beobachtungszeitraum zunehmendes Risiko [147], ähnliche Beobachtungen konnten jedoch in keiner weiteren Studie bestätigt werden.

Eine weitere Studie untersuchte den Einfluss der alleinigen Tumorpalpation im Vergleich zur Inzision. In Übereinstimmung mit den Beobachtungen der Studien zum Tumorzellnachweis im Blut konnten auch nach Palpation mehr Lymphknoten-Metastasen beobachtet werden [41].

Im Gegensatz zu den bereits genannten Studien wurde jedoch in Studien an malignen kutanen Melanomen [140], Plattenepithelkarzinomen [143] und Mammakarzinomen [149] keine Lymphknoten-Metastasierung nach Inzision oder Drillbiopsieentnahme sowie in den Kontrollgruppen festgestellt.

Ursache für die unterschiedlichen Ergebnisse könnte eine steigende Wahrscheinlichkeit der Metastasierung mit voranschreitendem Beobachtungszeitraum [145] oder eine unterschiedliche Biopsietiefe (0,3 statt 0,1 mm) und -häufigkeit (3 statt 1 Inzision) sein [142, 146]. Weitere Gründe können im Tumormodell an sich liegen. Die meisten Plattenepithelkarzinome wurden durch lokale orale Gabe von DMBA induziert. Ein Nachteil von DMBA-induzierten Plattenepithelkarzinomen ist das vermehrt oberflächliche statt tiefeninvasive Wachstum, die noch gut differenzierten Tumorzellen und die Neigung, seltener in regionäre Lymphknoten zu metastasieren [143, 146] oder auch stark in der Zelldifferenzierung zu variieren [145].

Da die genannten Faktoren in den Experimenten variieren, sind die Studien nicht ohne weiteres miteinander zu vergleichen. Die Studienergebnisse sollten weiterhin sehr vorsichtig auf natürlich entstandene Tumore in der tiermedizinischen Praxis übertragen werden.

Erstaunlicherweise wurde nach Exzisionsbiopsie, also nach vollständiger Tumorentfernung, in einer Studie eine Lymphknoten-Metastasierung in über 40% (Kontrollgruppe 0%) berichtet [145]. Die Metastasierung begünstigende Faktoren könnten sich in der starken Gewebeverletzung und damit verbundenen stärkeren Entzündungsreaktionen im Vergleich zu anderen Biopsieentnahmekategorien oder in der vermehrten Verletzung von Blutgefäßen finden.

8.3.6 Fernmetastasierung

Die Fernmetastasierung wurde im Vergleich zur Lymphknoten-Metastasierung an einer größeren Bandbreite von Tumorarten untersucht. Dies ermöglichte eine differenziertere Betrachtung, insbesondere im Hinblick auf den Einfluss verschiedener Biopsieentnahmekategorien und Untersuchungszeiträume. Die Untersuchungszeiträume schwankten stark zwischen zwei und mehr als 20 Wochen. Dadurch fällt ein Vergleich der einzelnen Studien, die teilweise unterschiedliche Tumorarten untersuchten, schwer. So konnte ein Anstieg der Wahrscheinlichkeit der Entwicklung von Fernmetastasen bei gleicher Tumor- und Biopsieentnahmekategorie innerhalb von nur zwei Wochen auf fast das Doppelte nachgewiesen werden [139]. Andererseits zeigten sich Tumorarten wie Melanome, Sarkome und Mammakarzinome in den untersuchten Studien besonders prädisponiert für die Fernmetastasierung. Unabhängig von der angewendeten Biopsieentnahmekategorie lag die Fernmetastasierung deutlich über der von Plattenepithelkarzinomen (durchschnittlich 44% im Vergleich zu 0,8%). Einflüsse durch unterschiedliche Untersuchungszeiträume gab es im Wesentlichen keine.

Nach positivem Tumorzellnachweis im Blut gefolgt auf Drill-Biopsieentnahmen von Mammakarzinomen konnte eine erhöhte Fernmetastasierung beobachtet werden (67%, Kontrolle 50%) [149]. Hier könnte eine Verbindung zwischen Tumorzellnachweis in der peripheren Blutbahn und der darauf folgenden vermehrten Fernmetastasierung bestehen. Unterstützt wird diese Beobachtung auch durch den Nachweis einer Verbreitung von Tumorzellen-simulierenden radioaktiven Partikeln aus den biopsierten Osteosarkomen bis in die Lunge [137, 138].

Wie bereits erwähnt, zeigten Plattenepithelkarzinome in den ausgewerteten Versuchszeiträumen nach Inzision so gut wie nie Fernmetastasen [41, 143-147]. Melanome (53%, Kontrolle 43%), Sarkome (85%, keine Kontrolle) oder Fibrosarkome (38%, Kontrolle 37%) hingegen neigten nach Inzision, Exzision und FNA zu einer deutlichen Zunahme der Fernmetastasierung, teilweise aber auch in den Kontrollgruppen. Inwieweit Ergebnisse von Asziteswachsenden Tumoren [153] auf solide Tumore übertragbar sind, ist hingegen fraglich. Womöglich besitzen die verwendeten Tumorzelllinien bereits eine Prädisposition zur Ausbreitung.

Wie auch bei Beobachtungen zur Tumorzellverbreitung in die periphere Blutbahn [149] konnte nach Palpation ebenfalls ein starker Anstieg der Fernmetastasierung (72 – 100%) im Vergleich zu den Biopsieentnahmekategorien (24 – 92%) festgestellt werden [151]. Denkbar wäre eine Freisetzung von Tumorzellen in zerquetschte Blutgefäße.

Im Gegensatz zu den Beobachtungen bei der Lymphknoten-Metastasierung konnte nur in zwei der sechs Studien an kutanen malignen Melanomen und Mammakarzinomen eine erhöhte Fernmetastasierung nach Exzision verglichen mit Inzisionsbiopsieentnahme festgestellt werden [140, 151]. In allen anderen Studien wurde eine geringere Beeinflussung bzw. eine Beeinflussung vergleichbar mit den Kontrollgruppen beobachtet.

8.3.7 Verstärktes Wachstum des Primärtumors

Nur in einer Studie wurde eine Zunahme des Tumorgewichts nach Inzision von Plattenepithelkarzinomen an Hamstern beobachtet [144]. In anderen Studien wurde das Tumorgewicht nicht bestimmt. Der Unterschied zwischen Biopsieentnahme- und Kontrollgruppe betrug ungefähr ein Gramm. Es ist daher fraglich, ob ein Gewichtsunterschied in dieser geringen Größenordnung nicht auch in anderen Studien auftrat, jedoch nicht auffiel und daher auch nicht explizit erwähnt wurde. Zumindest wurden in den drei zeitlich darauf folgenden Publikationen [145-147] zur gleichen Tumorart keine diesbezüglichen Untersuchungen durchgeführt, was Rückschlüsse auf die geringe Bedeutsamkeit der Beobachtung zulassen könnte. So ist vermutlich davon auszugehen, dass es sich um ein sehr seltenes Ereignis handelte, und die Theorie der Trauma-bedingten Entzündung, Produktion von Wachstumsfaktoren und dadurch bedingter forcierter Proliferation (siehe Kapitel 4.2.2.3.2) in diesem Zusammenhang keine entscheidende Rolle zu spielen scheint.

8.3.8 Übertragung auf die tiermedizinische Praxis

Trotz des Nachweises erheblicher Mengen an Tumorzellen im Bereich der Biopsieentnahme oder in der Blut- oder Lymphbahn führten diese nicht zwangsläufig bei allen beobachteten Tieren zur Entwicklung von Metastasen. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass Tumorzellen nach subkutaner Transplantation nicht in jeder Körperregion zu Metastasen führen [142], bzw. das unabhängig von Biopsieentnahme- und Tumorart jeweils nur ein Teil der Tiere Metastasen entwickelte. Beide Beobachtungen bestätigen die bis heute gültige „*Seed-and-Soil*“-Theorie von Stephan Paget (1889) bzw. die Theorie der Zerstörung von Tumorzellen durch „*Wirts*“-intrinsische Faktoren wie der Hämodynamik oder dem Immunsystem (siehe Kapitel 4.3.5).

Dennoch konnte in den meisten Tierexperimenten eine teilweise nicht unerhebliche Beeinflussung der Metastasierung beobachtet werden. Inwiefern diese Ergebnisse auf die Tiermedizin unter Praxisbedingungen übertragbar sind, wurde selbst von den Autoren teilweise widersprüchlich beantwortet. Den einerseits recht vorsichtigen Stimmen zur klinischen Signifikanz des experimentellen Nachweises von Tumorzellen [141] stehen Empfehlungen zur Vermeidung unnötiger Biopsien entgegen, wenn eine sofortige chirurgische Therapie möglich ist [150].

Betrachtet man die durchgeführten tierexperimentellen Studien genauer, lassen sich jedoch einige grundlegende Abweichungen von den Bedingungen in der tiermedizinischen Praxis erkennen:

1. Die Biopsieentnahmen wurden nicht an natürlich entstandenen Tumoren durchgeführt:

Alle Tumore wurden durch Transplantation von Tumorzellen oder Anwendung karzinogener Substanzen (z.B. DMBA) verursacht. Ob sich diese Tumore in der Metastasierung von den natürlich entstandenen Tumoren unterscheiden, kann aus den vorliegenden Publikationen nicht beantwortet werden. Es konnte jedoch in Tiermodellen gezeigt werden, dass sich Tumore, entstanden durch subkutane Transplantation von Tumorzellen, in ihrem Metastasierungsverhalten von Tumoren, entstanden durch Transplantation von Tumorgewebe stark unterscheiden [361]. Die Möglichkeit diesbezüglicher Unterschiede ist auch insbesondere durch den Mangel an tiermedizinischen Publikationen nicht auszuschließen.

2. Die Tumorinduktion erfolgte nicht selten in Körperregionen, in denen unter natürlichen Bedingungen eine Entstehung der entsprechenden Tumoren unwahrscheinlich ist:

Um bessere Beobachtungsbedingungen zu schaffen, wurden beispielsweise im Aszites wachsende Melanome oder Sarkome [150, 152, 153] oder Mammakarzinome in Fußsohlen von Mäusen [151] induziert.

3. Es wurden teilweise besonders aggressive [41, 153] und zur Metastasierung neigende Tumorzelllinien [139] und besonders tumorsensitive Zuchtlinien verwendet [150].
4. Es wurden mitunter realitätsferne Biopsieprozeduren durchgeführt:

Beispielsweise wurden Nadelpunktionen durch den Beinmuskel gesunder Tiere in das Abdomen tumortragender Tiere durchgeführt, da somit eine größere Menge an Gewebe für eine potentielle Implantation von Tumorzellen zur Verfügung stand [152].

5. Die Experimente wurden größtenteils nur an den üblichen Versuchstieren (Maus, Ratte, Hamster, Kaninchen) durchgeführt.

Dies wirft die Frage der Übertragbarkeit des Metastasierungsverhaltens auf die Biopsieentnahme natürlich entstandener Tumore auf die tierärztliche Praxis auf. Durch diese besonderen Bedingungen wurden vermutlich vergleichsweise hohe Raten von Beeinflussungen der Metastasierung gefunden, die in der tiermedizinischen Praxis nicht zu erwarten sind.

Da die ausgewerteten Studien sämtlich an Mäusen, Ratten, Hamstern, Kaninchen, sowie in sehr geringem Umfang an Hunden durchgeführt wurden, konnten keine Erkenntnisse für Großtiere, beispielsweise Pferde gewonnen werden. Die Frage, ob sich Tumore von Klein-

und Großtieren bezüglich der Beeinflussung der Metastasierung ähnlich verhalten, kann somit nicht beantwortet werden. Weiterhin ist es fraglich, ob die Ergebnisse aufgrund der erwähnten Besonderheiten der Tierstudien selbst auf Hund und Katze in der Praxis übertragbar sind.

Neben den genannten Einschränkungen lieferten alle Studien jedoch wertvolle grundsätzliche Erkenntnisse. So konnte ein Zusammenhang zwischen den durch Biopsieentnahme aus dem Primärtumor lokal, lymphogen oder hämatogen verbreiteten Tumorzellen und dem Auftreten von entsprechenden Stichkanal-, Lymphknoten- oder Fernmetastasen hergestellt werden. Eine besondere Prädisposition bestimmter Tumor- oder Biopsieentnahmearten für die Beeinflussung der Metastasierung konnte in tierexperimentellen Studien beobachtet werden und sollten in der Praxis bei Prognosestellung und den Folgeuntersuchungen berücksichtigt werden.

Studien am Urogenitaltrakt konnten nicht ausgewertet werden, da hierzu keine Untersuchungen vorliegen. Rückschlüsse auf die tiermedizinische Praxis, beispielsweise die Bestätigung einer besonderen Prädisposition der Übergangsepithelkarzinome der Harnorgane auch in Tierexperimenten, sind somit nicht möglich.

8.4 Humanmedizin

8.4.1 Literaturübersicht

Der Großteil (n=288) der ausgewerteten Publikationen entstammten der Humanmedizin. In acht Studien oder Übersichtsarbeiten wurde die Verbreitung von Tumorzellen im lokalen Biopsiebereich nachgewiesen. 11 Studien beobachteten die Ausbreitung der Tumorzellen über die Blutgefäße, sechs davon zusätzlich eine mögliche Implantation als Lymphknoten- oder Fernmetastasen. 184 Publikationen beobachteten die Metastasierung im Biopsiebereich, sechs Publikationen die Metastasierung in die regionären Lymphknoten und acht Publikationen die Fernmetastasierung. Weiterhin wurde in zwei Publikationen von der Zunahme der Malignität (Metaplasie, Hyperplasie) und in zwei weiteren Studien von der Zunahme der Tumorpheriferation berichtet. Insgesamt wurden 411.590 Tumore biopsiert.

Kontrollgruppen ohne Biopsieentnahme an malignen Tumoren wurden nicht untersucht. Das dem jeweiligen Tumor innewohnende natürliche Metastasierungspotenzial konnte daher nicht beurteilt werden. Die Aussagekraft der Publikationen liegt jedoch zumeist im Vergleich der Beeinflussung der Metastasierung durch verschiedene Biopsieentnahmemethoden. Diese Studienform wurde auch hauptsächlich bei der Untersuchung von Lymphknoten- und Fernmetastasen angewendet. Publikationen zur lokalen Metastasierung im Biopsiebereich (z.B. Stichkanal-Metastasen) benötigten zur Beurteilung der Beobachtungen keine Kontrollgruppe, da diese Art der Metastasierung nur nach Biopsieentnahme beobachtet werden kann.

Die, verglichen mit den tiermedizinischen Publikationen, relativ große Menge an humanmedizinischen Publikationen liegt mit Sicherheit in der umfassenden Beobachtung der Patienten begründet, da Nachuntersuchungen für die Patienten nicht mit Kosten verbunden sind. Weiterhin werden mehr Fälle bekannt, da beispielsweise die Patienten im Vergleich zum Tier selbst kleine Knötchen im Biopsiebereich bemerken und daraufhin den Arzt eigenständig konsultieren können. Es besteht natürlich trotzdem eine große Wahrscheinlichkeit, dass nicht alle Beeinflussungen publiziert werden, der Patient vor der Entwicklung von biopsiebedingten Metastasen stirbt oder klinisch nicht auffällige Knoten vom Patienten nicht beim Arzt vorgestellt werden.

8.4.2 Nachweis von Tumorzellen im Bereich der Biopsiestelle

Neben 29 Fallberichten zur Tumorzellverschleppung nach FNA, Nadel- oder Stanzbiopsieentnahme hauptsächlich beim Mammakarzinom [170, 250, 251] wurden auch mehreren Studien mit insgesamt 14.832 biopsierten Tumoren ausgewertet.

Die Ergebnisse der Studien unterschieden sich stark in der Anzahl der Tumorzellverschleppungen. Zwei Studien, in denen an entfernten tumorösen Organen (Niere, Lunge) Biopsien durchgeführt wurden, konnten nach Spülung der Organoberflächen [155] oder Perfusion der Organe [156] in 60% der Spülproben 1 – 4.700 Tumorzellen/ml zytologisch nachgewiesen werden, im Stichkanal sogar bis zu 90% [156]. Ein derart hohes Ergebnis konnte in Studien an Biopsieproben von Patienten selten histologisch beobachtet werden und lag dort durchschnittlich bei unter 3% [158, 249, 292]. Der Umfang der Verschleppung von Tumorzellen liegt in der Praxis daher sicherlich geringer, als es die experimentellen Spülproben erwarten ließen.

So wie der Nachweis von Tumorzellen in den Bereich der Biopsieentnahme gelang, konnten bei den diesbezüglich besonders intensiv untersuchten Mammakarzinomen auch die Verschleppung gutartiger Zellen (Epithelzellen) in 0,25% (0,04 – 12,56%) nachgewiesen werden [249]. Auch nach Biopsieentnahme gutartiger Mammatumore, Schilddrüsenadenome und Thymome gelang einer sehr geringen Anzahl von Studien (n=3) mit einer sehr geringen Anzahl biopsierter Patienten (n=9) der Nachweis gutartige Zellen im Biopsie-Stichkanal [170, 250, 317]. Aus dieser geringen Anzahl von diesbezüglichen Publikationen kann geschlossen werden, dass es sich bei der lokalen Verschleppung gutartiger Zellen um ein Phänomen mit geringer klinischer Bedeutung handelt. In Einzelfällen reicht die klinische Signifikanz jedoch von einer späteren falschen Beurteilung der Tumordignität (z.B. durch Annahme einer Pseudoinvasion) bis hin zu schwerer zu beurteilenden Tumorrändern für die anstehende Therapie [250].

8.4.3 Lokale Metastasierung im Bereich der Biopsiestelle

Stichkanal-Metastasen

Verglichen mit allen anderen Beeinflussungen der Metastasierung fand sich hier eine besondere Häufung der Publikationen (insgesamt 50 Studien und Reviews sowie 126 Fallberichte). Bei der Auswertung der entsprechenden Publikationen fiel auf, dass eine Definition für ‚Biopsieentnahme-bedingte‘ Metastasen nicht eindeutig festgelegt ist [325], sodass mitunter auch strittige Fälle vom einen Autor als Biopsieentnahme-bedingt anerkannt, vom anderen womöglich ausgeschlossen wurden.

Inwiefern die in den Bereich der Biopsieentnahme verschleppten Tumorzellen tatsächlich zu einer lokalen Metastasierung beitragen können, konnte nicht kausal nachgewiesen werden. Die Entwicklung von Metastasen im unmittelbaren Bereich der Biopsieentnahme, beispielsweise dem Stichkanal, ist am wahrscheinlichsten jedoch nur durch vorher dorthin verschleppte Tumorzellen denkbar. Begründet wurde dies auch durch die in den Tierexperimenten vorgenommene Tumorzell-Transplantation zur Tumorinduktion an gleicher Stelle [139,

140]. Weiterhin wird nach Auswertung aller diesbezüglichen Publikationen einheitlich davon ausgegangen, dass die Ursache für Metastasen im unmittelbaren Biopsiebereich in der vorher durchgeführten Biopsieentnahme liegt.

Es konnten nach über 390.000 Nadelbiopsieentnahmen 449 Stichkanal-Metastasen beobachtet werden. Abzüglich einzelner Fallberichte, die keine Patientengruppe beobachteten, ergibt sich unabhängig von der Tumorart eine Inzidenz von 0,07%. Im Vergleich zu häufig zitierten Studien (0,003% - 0,009% [315]) liegt diese somit etwa um das 10fache höher.

Betrachtet man dahingehend alle Studien mit einer untersuchten Patientenpopulation von mindestens 10 Personen stellte sich heraus, dass Stichkanal-Metastasen besonders auffällig bei Leber-Metastasen von Kolonkarzinomen (15,76%), Pleuramesotheliomen (12,7%) und Mammakarzinomen (4,58%) beobachtet wurden. Diese Häufung konnte unabhängig von der angewendeten Biopsieentnahmeart beobachtet werden.

Für andere Tumorarten wie cervicofasciale Lymphadenopathien (Karzinome, Melanome, Neuroblastome, Lymphome), Nierenzellkarzinome, Osteosarkome und Ovarialkarzinome konnten hingegen keine Stichkanal-Metastasen nachgewiesen werden. Die bei diesen Tumorarten beobachtete Patientenpopulation lag zwischen 10 – 1.507 und war verglichen mit Studien ohne konkrete Tumorbezeichnung sehr gering.

Zu den Studien ohne Nennung konkreter Tumorarten zählten Studien zu abdominalen Tumoren (117.047 Patienten, 0,01%) [129, 171], nicht näher bezeichneten Tumoren (161.467 Patienten, 0,005%) [124, 160] und intrathorakalen Tumoren (68.436 Patienten, 0,012%) [159]. Diese Studien stellten den Großteil der ausgewerteten Biopsien und bestimmten damit auch wesentlich die Gesamt-Inzidenz der Stichkanal-Metastasen.

Darüber hinaus sind Stichkanal-Metastasen bei intraabdominal oder intrathorakal gelegenen Tumoren auffällig häufig beschrieben. Dies könnte durch die Anatomie-bedingte Passage der Biopsienadel durch viel Gewebe (Körperwand) und der damit verbundenen größeren Wahrscheinlichkeit des Verschleppens von Tumorzellen liegen. Eine vollständige Entfernung des Stichkanals bei der sich eventuell anschließenden Tumorentfernung ist nicht immer vollständig möglich [182]. Tumore innerer Organe werden zumeist auch erst später klinisch auffällig als oberflächliche Tumore. Sie befinden sich daher bei Biopsieentnahme womöglich bereits in einem fortgeschrittenen Tumorstadium, in dem sich allgemein bei Tumoren die natürliche Metastasierung häuft.

Lebermetastasen von Kolonkarzinomen, die Tumorart mit der größten Wahrscheinlichkeit zur Entwicklung von Stichkanal-Metastasen, könnten neben den bereits genannten Besonderheiten der intraabdominalen Tumore eine zusätzliche prädispositionierende Eigenschaft aufweisen. Bei der Biopsieentnahme von Metastasen könnten eventuell Subgruppen von Tumorzellen mit besonders hohem Potenzial der Metastasierung punktiert werden, die sich dann auch mit größerer Wahrscheinlichkeit implantieren könnten. Untersuchungen dazu liegen bisher noch nicht vor. Da sich die Tumorerkrankung (Kolonkarzinom) durch die Me-

tastasierung bereits im Spätstadium befindet, ist dies ein weiterer begünstigender Faktor für eine weitere Metastasierung in den Stichkanal.

Nach der Biopsieentnahme von Pleuramesotheliomen können Tumorzellen durch die Pleuraflüssigkeit und die eng aneinander liegenden Pleurablätter gut weiterverbreitet werden. Darüber hinaus wächst diese Tumorart bevorzugt in Kanälen von z.B. Instrumenten oder Kathetern [102, 362].

Eine unterschiedliche Beeinflussung der Stichkanal-Metastasierung durch die jeweilige Biopsieentnahmeart konnte für alle Tumorarten festgestellt werden. Insgesamt traten Stichkanal-Metastasen nach Biopsieentnahmen mit Stanznadeln zu 3,47%, mit Schneidenadeln zu 0,97%, mit nicht näher bezeichneten Nadeln zu 0,08% und mittels FNA zu 0,029% auf.

Unter Berücksichtigung der Tumorart zeigte sich jedoch nicht immer diese Tendenz. Anhand einiger gut untersuchter Tumorarten, bei denen verschiedene Biopsieentnahmetechniken verwendet wurden, konnte dies verdeutlicht werden. Hepatozelluläre Karzinome zeigten eine gleiche Rangfolge bei den Biopsieentnahmearten, Lungentumore zeigten nach Stanz- oder Schneidenadel-Biopsieentnahmen keine Beeinflussung und bei FNA eine höhere Inzidenz als nach Verwendung dickerer Nadeln. Bei Mammakarzinomen wurden beispielsweise so gut wie immer Stanzbiopsieentnahmen verwendet, bei Gehirntumoren oder okularen Tumoren hingegen nur Nadel- oder Feinnadel-Biopsien. Für diese Tumorarten ist die Auswirkung einer nicht angewendeten Biopsietechnik natürlich nicht zu beurteilen. Eine Biopsieentnahmeart, die generell bei allen Tumorarten zur erhöhten Entwicklung von Stichkanal-Metastasen führte, zeigte sich somit nicht.

Vergleich der Stichkanal-Metastasen mit den tierexperimentellen Studien

Nur bei Mammakarzinomen wurden sowohl tierexperimentelle wie auch humanmedizinische Studien zur Stichkanal-Metastasierung durchgeführt. Bei Betrachtung der gleichen Biopsieentnahmeart (Feinnadel-Aspiration) wurden in den tierexperimentellen Studien deutlich mehr Stichkanal-Metastasen beobachtet (40 – 55%) [150]. In der entsprechenden humanmedizinischen Studie konnte nur eine Inzidenz von 7% ermittelt werden [163]. Der Unterschied könnte darin begründet sein, dass in der tierexperimentellen Studie im Aszites wachsende Mammakarzinom-Zelllinien und keine soliden Tumore biopsiert wurden.

Zu den weiterhin in den Tierexperimenten häufig verwendeten Sarkome oder Fibrosarkome wurden keine entsprechenden humanmedizinischen Publikationen ermittelt. Eine humanmedizinische Relevanz der Stichkanal-Metastasierung bei Sarkomen scheint daher nicht erkennbar zu sein. Es ist jedoch nicht auszuschließen, dass in den großen humanmedizinischen Publikationen ohne genaue Tumorbezeichnung [124, 129, 159, 160] Sarkome enthalten waren.

Impfmetastasen nach chirurgischer Biopsieentnahme

Auch nach Inzisions- oder Exzisionsbiopsieentnahmen konnten Metastasen im Biopsiebereich beobachtet werden, vermehrt bei Harnblasentumoren (13 Patienten, 61,59%), Pleuramesotheliomen (72 Patienten, 18,06%), Mammakarzinomen (355 Patienten, 12,11%) und malignen kutanen Melanomen (3.782 Patienten, 10%). Die Anzahl der Publikationen ist jedoch deutlich geringer als zum Thema der Stichkanal-Metastasen.

Es zeichnete sich keine einheitliche Tendenz für eine besondere Beeinflussung durch eine bestimmte Biopsieentnahmeart ab. Beispielsweise wurden bei Mammakarzinomen mehr Metastasen nach Exzision als nach Inzision beobachtet [163, 256], bei Melanomen verhielt es sich genau entgegengesetzt [125, 161, 240, 241]. Die im Vergleich mit Nadelbiopsieentnahmen erhöhte Inzidenz lässt sich mit der durch die Biopsieentnahme verursachte größere Wunde erklären, wodurch auch die Möglichkeit einer vermehrten Tumorzell-Verbreitung besteht.

Die einzige Tumorart, bei der ein Vergleich zwischen tierexperimentellen und humanmedizinischen Studien möglich ist, ist das Pankreaskarzinom. Ein Vergleich der Inzidenz ist jedoch nicht möglich, da in der humanmedizinischen Studie [208] nur eine, mit der Häufigkeit der Biopsieentnahme, zunehmende Anzahl der Metastasen pro Patient beobachtet wurde.

Klinische Bedeutung

Sowohl Stichkanal- als auch Impfmetastasen haben gemessen am, aus der Biopsieentnahme gezogenen, diagnostischen Nutzen bei den meisten Tumorarten wenig klinische Bedeutung.

Da Pleuramesotheliome ein besonders hohes Risiko der Stichkanal-Metastasierung aufweisen, hat sich hier die prophylaktische Radiotherapie nach Biopsieentnahme durchgesetzt [97, 99]. Ansonsten wird versucht, bei einer sich anschließenden chirurgischen Tumorentfernung den Stichkanal der Nadelbiopsieentnahme, wenn möglich, mit zu entfernen [129, 156, 237, 238].

Wie gezeigt werden konnte, ergibt sich eine klinische Signifikanz zumeist bei den Patienten, bei denen beispielsweise durch eine schwere Erkrankung eine vorübergehende Operationsunfähigkeit besteht [306], oder aufgrund der anatomischen Situation eine Entfernung des Stichkanals nicht möglich ist [220, 363].

8.4.4 Nachweis von Tumorzellen in Blut- oder Lymphgefäßen

Eine erhöhte Tumorzellzahl („*Tumorzell-Schauer*“) kann spontan, nach chirurgischer Manipulation und sogar nach Hautdesinfektion oder Lokalanästhesie im Blut von Tumorpatienten nachgewiesen werden [156, 364].

In 11 der ausgewerteten humanmedizinischen Publikationen wurde auf Tumorzellen nach Biopsieentnahme (Inzision, Exzision, Nadel- und Feinnadel-Biopsieentnahme) im peripheren Blut untersucht. Neben einzelnen Fallberichten zum Ewing-Sarkom [239] und hepatozellulären Karzinom [349] konnten in acht Studien größere Patientenzahlen untersucht werden. Bei Untersuchungszeiträumen bis zu 15 Minuten nach Biopsieentnahme wurden nach bis zu 45% (0 – 92%) der Biopsien Tumorzellen im peripheren Blut nachgewiesen. Bereits 30 Minuten nach vorangegangener Biopsieentnahme sind Tumorzellen nur noch selten nachweisbar [162, 344], nach 24 Stunden misslang der Nachweis vollständig [239]. Als Erklärung sind die Zerstörung durch hämodynamische Prozesse oder durch das Immunsystem in der Blutbahn oder ein Verfangen in Organgefäßen denkbar (siehe Kapitel 4.3.5).

Für die Freisetzung von Tumorzellen in Blutgefäße nach Biopsieentnahme kommen zwei mögliche Mechanismen in Frage. Zum einen können größere Blutgefäße durch die Biopsieentnahme verletzt werden und Tumorzellen dadurch in die Blutbahn gelangen. Zum anderen ist eine Mobilisation von Tumorzellen im Tumor durch die Handhabung während der Biopsieentnahme oder die Biopsieentnahmeprozedur selber denkbar. Der Eintritt dieser Möglichkeiten wird jedoch allgemein als sehr unwahrscheinlich betrachtet, da beispielsweise das den Tumor umgebende Weichgewebe relativ gering durchblutet ist [156, 162, 344, 350]. Dennoch konnten nach verschiedenen Biopsieentnahmearten insbesondere von Prostatakarzinomen, Plattenepithelkarzinomen, Mammakarzinomen und hepatozellulären Karzinomen deutlich erhöhte Tumorzellzahlen im Blut festgestellt werden.

Nachteile der ausgewerteten Publikationen bestanden in der teilweise geringen Spezifität einiger Tumormarker wie PSA oder CK-19 [345, 347, 351], der geringen Patientenzahl und dem Fehlen von Kontrollgruppen ohne Biopsieentnahme von malignen Tumoren.

Auswirkung auf die Fernmetastasierung

Die Frage, ob sich aus den nachgewiesenen Tumorzellen eine klinische Signifikanz ergibt, diese also mit einer erhöhten Fernmetastasierung in Verbindung gebracht werden, wurde in sechs der Studien weiterverfolgt.

In keiner Studie wurden Kontrollgruppen mit malignen Tumoren ohne vorherige Biopsieentnahme untersucht. Es konnte keine allgemeine Tendenz zur Steigerung der Fernmetastasierung nach positivem Tumorzell-Nachweis im Blut festgestellt werden. Während unabhängig von der Biopsieentnahmeart für Plattenepithel- und Prostatakarzinome im Vergleich zu Patienten mit negativem Tumorzellnachweis teilweise eine Erhöhung der Fernmetastasierung

beobachtet wurde [162, 344, 345], konnte beim hepatozellulären Karzinom eine erhöhte Fernmetastasierung ohne vorherigen Tumorzellnachweis festgestellt werden [181]. Drei Studien konnten nach durchschnittlich 22 Monaten keine Fernmetastasen trotz vorherigem Tumorzellnachweis nachweisen [181, 346, 350].

Dies kann zum einen durch die bereits erwähnten Einflüsse der hämodynamischen Kräfte auf die Tumorzellen in den Blutgefäßen, deren Zerstörung durch das Immunsystem oder durch das nicht passende Mikromillieu am Ort des Verfangens (siehe „*Seed and Soil*“-Theorie) begründet sein. Auch kann der Beobachtungszeitraum zu kurz gewählt worden sein, da die meisten entsprechenden Publikationen das Auftreten einer Fernmetastasierung nach durchschnittlich 40 Monaten beobachteten [125, 161-163, 345, 365].

Gründe für den Nachweis von Fernmetastasen in den Gruppen ohne vorherigen Tumorzellnachweis können in der Unzulänglichkeit der Spezifität der Nachweismethode liegen. Weiterhin können sich diese Fernmetastasen bereits vor Biopsieentnahme entwickelt haben, befanden sich jedoch in einem klinisch noch unauffälligen Stadium.

Da die Möglichkeit der Entwicklung von Fernmetastasen nicht ausgeschlossen werden kann, empfehlen einige Autoren eine prophylaktische Chemotherapie vor und nach der Biopsieentnahme [162, 344].

8.4.5 Beeinflussung der Lymphknoten-Metastasierung

Grundsätzlich konnte auch die Verbreitung von gutartigen Zellen nach Biopsieentnahme maligner und benigner Tumore beobachtet werden. So wurden beispielsweise Epithelzellen nach Exzisions- und Nadelbiopsieentnahmen von Mammakarzinomen [342] oder Papillomen [366] in den regionären Lymphknoten beobachtet. Eine Ursache kann hier in der zuvor durchgeführten Biopsieentnahme liegen. Ein anderer Grund könnte jedoch auch die Verschleppung von gutartigen Zellen durch entzündliche Prozesse sein. Mesotheliale Zellen konnten so beispielsweise bei Hunden mit hämorrhagischer Perikarditis [367] sowie Epithelzellmetastasen bei Schweinen mit intestinaler Adenomatose [368] in den Lymphknoten gefunden werden.

In sechs Publikationen wurde weiterhin die Metastasierung von malignen kutanen Melanomen und Mammakarzinomen nach Biopsieentnahme in die regionären Lymphknoten untersucht. Es wurden keine Kontrollgruppen ohne Biopsieentnahme untersucht, jedoch wurden in vier dieser Studien verschiedene Biopsieentnahmemethoden und deren unterschiedliche Auswirkung auf die Lymphknoten-Metastasierung verglichen. Die beobachteten Ergebnisse variierten deutlich innerhalb der Studien pro Tumorart. Beispielsweise konnten nach Inzisionsbiopsieentnahme von Melanomen in einer Studie bei 6%, in der anderen Studie bei 21% der Patienten Lymphknoten-Metastasen beobachtet werden [125, 161]. Obwohl sich die Inzidenz der Lymphknoten-Metastasen in beiden Studien erheblich unterschied, konnte jedoch zwischen Inzisions- und Exzisionsbiopsieentnahmen kein deutlicher Unterschied beo-

bachtet werden. Ähnliche Ergebnisse wurden beim Mammakarzinom erzielt [341, 343]. Einzig nach Exzision konnte eine deutlich geringere Inzidenz (32%), verglichen mit Stanz- und Feinnadelbiopsieentnahmen (44 bzw. 47%), beobachtet werden [341]. In den Gruppen mit Feinnadel-Aspiration konnten in beiden Studien eine um 7 – 12% erhöhte Lymphknoten-Metastasierung verglichen mit Stanzbiopsieentnahme beobachtet werden.

Unabhängig von der Biopsieentnahmeart konnte jedoch bei Mammakarzinomen eine deutlich erhöhte Inzidenz der Lymphknoten-Metastasierung (38%), verglichen mit malignen kutanen Melanomen (18%), festgestellt werden. Die höhere Inzidenz bei Mammakarzinomen lässt sich durch die zumeist tiefere Lage des Tumors im Vergleich mit oberflächlichen Melanomen erklären. Während der Biopsieentnahme wird hier mehr Gewebe zerstört und es besteht eine bessere Möglichkeit für Tumorzellen, in verletzte Lymphgefäße einzudringen.

Die Unterschiede zwischen den Studien können durch Unterschiede in Tumorgröße, -alter und -grad bedingt sein, oder, wie insbesondere bei Mammakarzinomen durch die Tumorart. So steigt beispielsweise bei duktuale infiltrativen Mammakarzinomen verglichen mit infiltrativen oder lobulären Karzinomen das Risiko einer Lymphknoten-Metastasierung [343]. Ein weiterer Grund für die unterschiedlichen Ergebnisse kann in der Methode der Lymphknoten-Markierung vor Biopsieentnahme liegen. Die verwendete Blaufärbung der Lymphknoten kann falsch-negative Ergebnisse produzieren und die Verwendung von Drähten zur Lokalisation der Lymphknoten („*hook wire localisation*“) stellt zusätzlich einen invasiven Eingriff dar.

Zusätzlich beeinflussen ein verlängertes Intervall zwischen Biopsieentnahme und Lymphknoten-Dissektion bzw. Tumorentfernung die Tumorzellfreisetzung [343].

8.4.6 Beeinflussung der Fernmetastasierung

Ähnlich wie bei der Lymphknoten-Metastasierung beobachteten acht Studien den Einfluss verschiedener Biopsieentnahmearten auf die Fernmetastasierung. Kontrollgruppen ohne Biopsieentnahme wurden nicht untersucht. Vier dieser Studien verglichen die Auswirkung verschiedener Biopsieentnahmearten. In anderen Studien wurden Faktoren, wie der Einfluss von zirkulierenden Tumorzellen auf die Fernmetastasierung [181, 344, 345] oder die klinischen Auswirkungen von Fehlinterpretationen der Tumorränder aufgrund inadäquat gewonnenem Biopsiematerials [365] untersucht.

Fernmetastasen wurden bei jeder Tumorart (Hepatozelluläres Karzinom, Malignes kutanes Melanom, Plattenepithelkarzinom, Mammakarzinom, Prostatakarzinom), unabhängig von der Biopsieentnahmeart (Exzisions-, Inzisions-, Nadel-, Feinnadel- und Schabebiopsieentnahme), beobachtet. Bei allen Tumorarten führten Nadelbiopsieentnahmen (incl. FNA) zu einer deutlich erhöhten Fernmetastasierung (13,8% bzw. 13,7%), verglichen mit Inzision und Exzision (6% bzw. 3,6%). Nach Schabebiopsieentnahme, die nur in einer Studie untersucht wurde, konnten nach 28 Monaten keine Fernmetastasen festgestellt werden.

Die erhöhte Inzidenz nach Nadelbiopsieentnahme kann durch die Passage einer größeren Menge tumornahen Gewebes, mit demzufolge auch mehr potentiell verletzbaaren Blutgefäßen in Zusammenhang stehen. Werden mit der Biopsieentnahmenadel Tumorzellen verschleppt, wird ihnen so mehr Möglichkeit zum Eintritt in tumornahe Blutgefäße gegeben.

Da nicht aus jeder Publikation ersichtlich war, ob der Primärtumor nach Diagnose entfernt wurde, kann weiterhin der Einfluss der natürlichen Metastasierung des nicht entfernten Tumors das Ergebnis beeinträchtigen. Bei einem durchschnittlichen Beobachtungszeitraum der Patienten von 36 Monaten nach Biopsieentnahme ist dies durchaus denkbar.

Betrachtet man die einzelnen Tumorarten, sind Mammakarzinom, Plattenepithelkarzinom und Prostatakarzinom besonders durch die Biopsieentnahme in der Fernmetastasierung beeinflusst (Inzidenz: 14,8% bzw. 13,3% bzw. 13,0%). Maligne kutane Melanome (Inzidenz: 1,7%) und hepatozelluläre Karzinome (Inzidenz: 0%) hingegen weniger bis gar nicht.

Für das hepatozelluläre Karzinome [181] und das Prostatakarzinome [345] konnte nur jeweils eine Studie mit jeweils nur einer angewendeten Biopsieentnahmeart ausgewertet werden. Die beobachtete Fernmetastasierung hat daher wenig Aussagekraft über einen Zusammenhang mit der zuvor durchgeführten Biopsieentnahme. Beim Mammakarzinom zeigte sich in der einen ausgewerteten Studie zwischen Feinnadel-Aspiration und Exzision (Inzidenz: 13,8% bzw. 15%) kaum ein Unterschied [163].

Das besonders gut untersuchte maligne kutane Melanom (3 Studien) zeigte eine starke Varianz zwischen den einzelnen Studien. So belief sich die Inzidenz nach Exzisionsbiopsieentnahme zwischen 0% und 10%, nach Inzision zwischen 0,4% und 31% bei ähnlich umfangreichem Untersuchungszeitraum. Die erzielten Ergebnisse scheinen daher, wie auch bei der Lymphknoten-Metastasierung, vielmehr durch Tumordicke, -alter und -grad als von der Biopsieentnahmeart beeinflusst zu werden [125, 161]. Eine Steigerung der Fernmetastasierung mit zunehmendem Zeitraum nach Biopsieentnahme, ähnlich wie bei den tierexperimentellen Studien [140], wurde ebenfalls in den humanmedizinischen Publikationen beobachtet. So trat eine Fernmetastasierung zu späteren Beobachtungszeitpunkten (38 Monate, Inzidenz 10 – 31% [125]) deutlich häufiger als zu früheren Zeitpunkten (28 Monate, Inzidenz 0 – 0,3% [161]) auf.

Einzig beim Plattenepithelkarzinom konnte in beiden Studien für die Inzision eine ähnliche Inzidenz (16% bzw. 20%) beobachtet werden, sodass das Ergebnis der Exzision-Gruppe einer Studie mit 0% deutlich für die Beeinflussung der Fernmetastasierung durch die Inzision sprach. Im Gegensatz dazu konnte in den tierexperimentellen Studien, abgesehen von einer Publikation [41], so gut wie keine Fernmetastasierung nach Inzision beobachtet werden [143, 144, 146, 147].

8.4.7 Sonstige Beeinflussung der Metastasierung

Neben der bisher direkt nachgewiesenen Steigerung der Metastasierung konnten auch weitere, die Metastasierung indirekt beeinflussende, Faktoren beobachtet werden. Dazu zählt das biopsiebedingte gesteigerte Tumorwachstum, da mit zunehmendem Tumolvolumen auch die Wahrscheinlichkeit der Metastasierung zunimmt [66, 67] sowie die Metaplasie und Hyperplasie benigner Tumore. Metaplasien (reversible Zellumdifferenzierung) und Hyperplasien (vermehrte Zellteilung) bergen das Risiko einer malignen Progression des Tumors [2, 369, 370].

Gesteigertes Tumorwachstum

Bei Tumoren des Urogenitaltraktes (Harnröhren-Übergangsepithelkarzinom, Prostatakarzinom) konnte wenige Wochen nach Stanz- oder Bürstenbiopsieentnahmen ein vermehrtes Tumorwachstum beobachtet werden [164, 165]. Die sehr geringe Anzahl von insgesamt 13 biopsierten Tumoren mit dieser Auffälligkeit zeigt die Ungewöhnlichkeit dieser Komplikation. Als Ursache dieser gesteigerten Zellproliferation werden Entzündungsreaktionen nach Gewebeschädigung durch Biopsieentnahme diskutiert. Im Verlauf von körpereigenen Regenerationsvorgängen werden Wachstums- und Angiogenesefaktoren freigesetzt, die gleichzeitig das Tumorwachstum fördern können (siehe Kapitel 4.2.2.3.2).

Dass dieses Phänomen insbesondere bei Tumoren des Urogenitaltraktes auftritt, kann zumindest für die Humanmedizin vermutet werden. Eine Zunahme des Tumolvolumens konnte jedoch auch in einer tierexperimentellen Studie nach Inzisionsbiopsieentnahme an oralen Plattenepithelkarzinomen nachweisen werden [144].

Nach Auswertung der humanmedizinischen wie auch der tiermedizinischen Publikationen scheint ein gesteigertes Tumorwachstum nach Biopsieentnahme nur in Ausnahmefällen aufzutreten. Bei der Risikoabschätzung vor Durchführung einer Biopsieentnahme sollte dies also nicht die Entscheidung überproportional beeinflussen, aber als Komplikation mit sehr geringer Wahrscheinlichkeit bedacht werden.

Metaplasie, Hyperplasie

Es wurden neun Fälle einer Metaplasie von Speicheldrüsenadenomen nach Inzision und FNA [167] sowie ein Fall einer Hyperplasie eines Schilddrüsenadenoms nach FNA [166] beschrieben. Als Ursache dafür kommen durch die Biopsieentnahme verursachte Infektionen und die Progression fördernde physikalische Reize (Traumata) in Frage (siehe Kapitel 4.2.2.3.1). Gutartige Speicheldrüsentumore werden nach Auswertung der Literatur verglichen mit anderen benignen Tumorarten häufig im Zusammenhang mit Auffälligkeiten nach

diagnostischen und therapeutischen Eingriffen erwähnt. Metaplasien wurde beispielsweise nach vorheriger therapeutischer Bestrahlung berichtet [371, 372], weiterhin auch Tumorzellverschleppungen entlang des Biopsie-Stichkanals („*Pseudoinvasion*“) [175].

Die geringe Anzahl von Publikationen zu diesem Thema ist mit großer Wahrscheinlichkeit ein Hinweis auf die Seltenheit dieses Phänomens. Darüber hinaus sollte bei histopathologischen Untersuchungen entsprechender Gewebeproben von Speicheldrüsentumoren auf Pseudoinvasionen in Abgrenzung zur echten Invasion geachtet werden.

8.4.8 Übertragung auf die Tiermedizin

Die Übertragung der Erkenntnisse aus der Humanmedizin auf die Tiermedizin ist fraglich, da zu wenig über eventuelle Unterschiede zwischen humanen und tierischen Tumoren bekannt ist. Beispielsweise wurden Unterschiede auf molekularer Ebene beim hepatozellulären Karzinom, Mammakarzinom oder Osteosarkom zwischen Mensch und Hund beobachtet [373-375]. Diese Unterschiede finden sich darüber hinaus selbst zwischen den domestizierten Tierarten, so bei Körnerzell- und Mammakarzinomen [376, 377].

Weiterhin konnten zu wenige tiermedizinische Publikationen ausgewertet werden, um Gemeinsamkeiten, zumindest bei ausgewählten Tumoren, zu untersuchen.

9 Zusammenfassung

Zur Prüfung der Hypothese, wonach die diagnostische Biopsieentnahme in der Tiermedizin das Metastasierungsverhalten von Tumoren beeinflussen kann, wurde eine systematische Literaturrecherche durchgeführt, da experimentelle Daten kaum vorliegen. Dazu wurde die gesamte zugängliche tiermedizinische, tierexperimentelle und humanmedizinische Literatur ab 1966 ausgewertet. Die identifizierten Arbeiten wurden dabei nach den selbstdefinierten Kriterien Tumorart, Biopsieentnahmeart und Art der Beeinflussung der Metastasierung nach Biopsieentnahme ausgewertet und übersichtlich zusammengefasst.

In der tiermedizinischen Literatur konnten nur zwei Publikationen zum Thema einer Biopsieentnahme-induzierten Beeinflussung des Metastasierungsverhaltens von Tumoren identifiziert werden. Diese beschreiben den Nachweis von Stichkanal-Metastasen nach Feinnadelaspirations-Biopsieentnahme (FNA) von Tumoren des Urogenitaltraktes von fünf Hunden und einem Lungenkarzinom einer Katze. Weitere Hinweise auf eine gesteigerte Lymphknoten- oder Fernmetastasierung konnten nicht gefunden werden. Somit scheinen insbesondere Übergangsepithelkarzinome des Urogenitaltraktes mit einem sehr geringen Risiko einer lokalen Metastasierung nach FNA verbunden zu sein. Der im Vergleich zur Humanmedizin deutlich geringere Umfang an Publikationen könnte zum einen ein Hinweis auf das allgemein sehr geringe Risiko von Biopsieentnahme-induzierter Beeinflussung der Metastasierung bei Tieren sein. Zum anderen sind jedoch aufgrund der Informationen aus tierexperimentellen Studien und aus der Humanmedizin Einflüsse der Biopsieentnahme auf nicht untersuchte Tumor- oder Tierarten sowie auf die Lymphknoten- und Fernmetastasierung denkbar.

In 18 tierexperimentellen Studien in Mäuse-, Ratten-, Kaninchen- und Hamstermodellen wurde an verschiedenen Tumorarten die Auswirkung unterschiedlicher Biopsieentnahmemethoden auf die Tumorzellverbreitung und Metastasierung untersucht. Studien zum Tumornachweis im Blut oder den Lymphgefäßen nach Biopsieentnahme zeigten unklare Befunde mit zum Teil leicht erhöhten, zum Teil verminderten Nachweis von Tumorzellen. In der lokalen Umgebung der Biopsieentnahmestelle konnten jedoch in den meisten Fällen verschleppte Tumorzellen bzw. Stichkanalmetastasen nachgewiesen werden. Tumore des Urogenitaltraktes wurden nicht untersucht. Eine abschließende Aussage über eine Biopsieentnahme-induzierte Erhöhung der Wahrscheinlichkeit einer Metastasierung in entfernte Körperregionen ist aufgrund der relativ geringen Anzahl von vergleichbaren Publikationen nicht möglich. Die Ergebnisse unterschieden sich teilweise stark in Abhängigkeit von der Tumor- und Biopsieentnahmemethode sowie dem Beobachtungszeitraum. Dennoch weisen die Ergebnisse stark darauf hin, dass durch die Biopsieentnahme eine lokale sowie, zumindest geringgradig, eine systemische Tumorausbreitung gefördert wird.

Der Großteil (n=288) der identifizierten Publikationen stammte aus der Humanmedizin. In 11 Publikationen konnte für verschiedene Tumorarten größtenteils eine Biopsieentnahme-be-dingte Tumorzellfreisetzung in die Blutgefäße beobachtet werden. Eine dadurch erhöhte Fernmetastasierung war jedoch nicht nachweisbar. Umfangreiche Studien (n=52) mit mehr als 390.000 biopsierten Tumoren wurden zur Beeinflussung der lokalen Metastasierung im Stichkanal nach Nadelbiopsieentnahme durchgeführt. Die Inzidenz lag bei den mehr als 25 untersuchten Tumorarten zumeist bei deutlich unter einem Prozent, wobei die Biopsieentnahme von Lebermetastasen von Kolonkarzinomen, Pleuramesotheliomen und Mammakarzinomen ein besonders erhöhtes Risiko aufwies, Ovarialkarzinome zeigten hingegen keine Beeinflussung.

Deutlich weniger Veröffentlichungen (n=11) beschäftigten sich mit dem Einfluss verschiedener Biopsieentnahmearten auf die Lymphknoten- und Fernmetastasierung. Ähnlich wie für die tierexperimentellen Studien lagen für einzelne Tumorarten jedoch kaum miteinander vergleichbare Studien vor. Weiterhin wurden keine Kontrollgruppen ohne Biopsieentnahme untersucht, sodass das natürliche Metastasierungspotenzial der untersuchten Tumore nicht bestimmt werden konnte. Lymphknoten-Metastasen konnten bei insgesamt nur zwei untersuchten Tumorarten (Mammakarzinome, maligne kutane Melanome) mit einer allgemein etwas geringeren Wahrscheinlichkeit als in entsprechenden tierexperimentellen Studien nachgewiesen werden. Auch hier ist eine abschließende Beurteilung des Risikos aufgrund teilweise entgegengesetzter Beobachtungen der geringen Anzahl von Studien schwer möglich. Keine der angewendeten Biopsieentnahmearten war unabhängig von der Tumorart mit einem deutlich erhöhten Risiko der Beeinflussung der Lymphknoten-Metastasierung verbunden. Hinweise auf eine unterschiedliche Beeinflussung der Fernmetastasierung durch die verschiedenen Biopsieentnahmearten konnten ebenfalls nicht beobachtet werden. Unter Berücksichtigung der Erkenntnisse aus den tierexperimentellen Studien ist eine geringe Beeinflussung der Fernmetastasierung denkbar, jedoch lassen sich letztlich auch aufgrund der humanmedizinischen Studien keine abschließenden Aussagen über ein besonderes Risiko durch eine bestimmte Biopsieentnahmeart treffen.

Inwieweit die Erkenntnisse der tierexperimentellen und humanmedizinischen Studien auf die tiermedizinische Praxis übertragbar sind, konnte aufgrund der möglichen speziesspezifischen Unterschiede nicht abschließend beurteilt werden. Die Beobachtungen deuten jedoch darauf hin, dass zumindest das lokale Ausbreitungsrisiko von Tumoren im Stichkanal durch eine diagnostische Biopsieentnahme sowohl bei Tier als auch Mensch erhöht werden kann und daher beim klinischen Vorgehen berücksichtigt werden sollte. Der Nutzen der Biopsieentnahme übersteigt jedoch in den meisten Situationen das insgesamt als sehr gering einzuschätzende Risiko einer Biopsieentnahme-induzierten Tumormetastasierung. Das Risiko einer dadurch induzierten systemischen Fernmetastasierung ist als praktisch nicht existent anzusehen. Eine quantitativ-statistische Angabe der Wahrscheinlichkeiten des Auftretens beider Metastasierungsarten erscheint anhand aller verfügbaren Daten nicht seriös möglich.

10 Summary

Influence of diagnostic biopsy taking on the metastatic potential of tumors in animals

Christian Sperling

In order to test the hypothesis according to which the taking of diagnostic biopsies may influence the metastatic potential of tumors in veterinary medicine, a systematic research of the literature was conducted as specific experimental data are virtually unavailable. For this purpose the complete literature available for veterinary and human medicine and of animal experiments since 1966 was evaluated. The publications identified were analyzed following the defined criteria 1) kind of tumor, 2) kind of biopsy taking procedure and 3) kind of influence on the metastatic potential.

Only two publications on needle tract metastases following taking of fine needle aspiration biopsies (FNA) were identified in the veterinary literature. The metastases were found in the abdominal respectively thoracic wall of five dogs with transitional cell carcinomas of the urinary tract or prostate carcinoma and in one cat with lung carcinoma. No studies on the increased incidence of metastases to the regional lymph nodes or distant organs were detected. These findings therefore indicate a low risk of developing biopsy related metastases following FNA of particularly transitional cell carcinomas of the urinary tract. Whether this increase could be representative for other tumors in animals or for the metastatic spread to lymph nodes or distant organs is questionable since publications in this regard are missing. However, results for a wider variety of tumor types in animal experiments or clinical studies in humans suggest a possible influence of biopsy taking on tumor metastasis.

Eighteen experimental studies in mice, rats, rabbits or hamsters were identified which were focused on the local tumor cell dissemination and metastatic spread of different tumor types after biopsy taking. Tumor cells in the peripheral blood or lymphatics following biopsy taking were only rarely detectable whereas evidence of tumor cells and metastases in the vicinity of the biopsy taking was mostly positive. Tumors of the urinary tract were not examined. A final statement on the influence of biopsy taking on distant metastases is not possible due to the relatively small number of publications and heterogeneous experimental settings. However, the results differ greatly depending on the kind of tumor and biopsy taking method as well as the time points examined. Nevertheless, the results strongly suggest that the taking of tumor biopsies may increase the risk of local metastases. However, the risk of the induction of distant systemic metastases is obviously minimal and if present at all, can be neglected.

The majority ($n = 288$) of the publications identified originated from human medicine. In 11 publications a biopsy taking induced tumor cell dissemination into the peripheral blood was observed for different tumor types but without evidence of an increased incidence of distant

metastases. Extensive studies (n = 52) with more than 390,000 biopsied tumors were focused on the development of local metastases along the needle tract after taking of needle biopsies. The incidence among the more than 25 tumor types studied was found mostly to be less than one percent, except for biopsies taken from liver metastases of colorectal carcinomas, mammary carcinomas and pleural mesotheliomas. These tumors showed a particularly higher risk, whereas ovarian carcinomas were never affected by needle tract metastases. Notably, few publications (n = 11) analyzed the incidence of biopsy taking-related metastases to the regional lymph nodes and distant organs. Similar to the findings in the animal experiments, no comparable studies were available for specific tumor types. In addition control groups without biopsy taking for the assessment of the natural metastatic potential were missing. Metastases to the lymph nodes were examined in only two tumor types (mammary carcinomas, cutaneous malignant melanomas) with a generally lower incidence than in the respective animal models. Again, a final risk assessment is difficult due to the inconsistent observations and the small number of studies. None of the biopsy taking methods was associated with a significantly increased influence on metastases to the lymph nodes and distant organs independent from the tumor type. Nonetheless, a very low risk of biopsy-induced distant metastases is conceivable when the findings from animal studies are taken into account. However, it can not ultimately be concluded from studies in humans that any biopsy taking method is associated with an increased risk of distant metastases.

To what extent the findings from studies in experimental animals and humans are transferable to the veterinary practice could not be unequivocally assessed because of the potential species-specific differences. The observations strongly suggest that at least the risk of local metastatic spread into the vicinity of the biopsy taking area, both in animals and humans, can be increased by fine needle aspiration and therefore should be taken into account in clinical practice. The benefits of a biopsy, however, by far exceeds the generally very low risk of the induction of tumor metastases by the taking of a biopsy in most clinical situations. A precise quantitative-statistical prediction of the risk of biopsy-induced metastases, both local or distant, cannot be made based on the few, heterogeneous and inconsistent reports published to date.

11 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Prinzip der Initiation und Promotion, nach McGavin und Zachary (2006) [3].	5
Abb. 2: Mehr-Stufen-Modell der Karzinogenese, modifiziert nach Baumgärtner und Gruber (2010) [2], Erläuterungen siehe Text	8
Abb. 3: Überblick über die in diese Arbeit einbezogenen Publikationen. In den grau unterlegten Feldern sind die Einschränkungskriterien aufgeführt. Mit dem Zusatz „ausgeschlossen“ wird die Anzahl der Publikationen angegeben, die nicht dem entsprechenden Einschränkungskriterium entsprachen.	29

12 Tabellenverzeichnis

Tab. 1:	Tiermedizinische Publikationen zur Beeinflussung der Metastasierung durch diagnostische Biopsieentnahme	30
Tab. 2:	Tierexperimentelle Studien zur Beeinflussung der lokalen Tumorzellverschleppung und/oder Metastasierung durch diagnostische Biopsieentnahme. Es wurden keine Kontrollgruppen ohne Biopsieentnahme untersucht.	38
Tab. 3:	Tierexperimentelle Studien zur Beeinflussung der Metastasierung in die regionären Lymphknoten durch diagnostische Biopsieentnahme	39
Tab. 4:	Tierexperimentelle Studien zur Beeinflussung der Fernmetastasierung durch diagnostische Biopsieentnahme	39
Tab. 5:	Tierexperimentelle Publikationen zur sonstigen Beeinflussung der Metastasierung durch diagnostische Biopsieentnahme	40
Tab. 6:	Humanmedizinische Publikationen zur Beeinflussung der lokalen Tumorzellverschleppung (NTD) und Metastasierung (NTM, IM) durch diagnostische Biopsieentnahme	47
Tab. 7:	Humanmedizinische Publikationen zur Beeinflussung der lokalen Metastasierung (NTM, IM) nach diagnostischer Biopsieentnahme von Metastasen. Es wurden keine Kontrollgruppen ohne Biopsieentnahme untersucht.	50
Tab. 8:	Humanmedizinische Publikationen zur Beeinflussung der lokalen Metastasierung (NTM, IM) durch diagnostische Biopsieentnahme von Tumoren ungenau bezeichneter Lokalisation. Es wurden keine Kontrollgruppen ohne Biopsieentnahme untersucht.	50
Tab. 9:	Humanmedizinische Publikationen zur Beeinflussung der Metastasierung in die regionären Lymphknoten durch diagnostische Biopsieentnahme, getrennt nach Tumor- und Biopsieentnahmeart. Es wurden keine Kontrollgruppen ohne Biopsieentnahme untersucht.	51
Tab. 10:	Humanmedizinische Publikationen zur Beeinflussung der Fernmetastasierung durch diagnostische Biopsieentnahme, getrennt nach Tumor- und Biopsieentnahmeart. Es wurden keine Kontrollgruppen ohne Biopsieentnahme untersucht.	52
Tab. 11:	Humanmedizinische Publikationen zur sonstigen Tumor-Beeinflussungen durch diagnostische Biopsieentnahme. Es wurden keine Kontrollgruppen ohne Biopsieentnahme untersucht.	53
Tab. 12:	Tierexperimentelle Studien zum zytologischen Tumorzellnachweis in der peripheren Blut- oder Lymphbahn nach Biopsieentnahme von malignen und benignen Tumoren. Für jede Tumorart wird der Anteil der Tiere mit positivem Tumormarker vor und nach Biopsieentnahme dargestellt.	55
Tab. 13:	Humanmedizinische Publikationen zum Tumorzellnachweis mittels RT-	

PCR oder Zytologie in der peripheren Blutbahn nach Biopsieentnahme (BE) von malignen und benignen Tumoren. Für jede Tumorart wird der Anteil der Blutproben mit positivem Tumormarker vor und nach Biopsieentnahme dargestellt.	56
Tab. 14: Tierexperimentelle Publikationen zum Nachweis der Lymphknoten- oder Fernmetastasierung nach zuvor positivem bzw. negativem Tumorzellnachweis nach Biopsieentnahme in der Blut- oder Lymphbahn, getrennt nach Tumor- und Biopsieentnahmeart	57
Tab. 15: Humanmedizinische Publikationen zum Nachweis der Lymphknoten- oder Fernmetastasierung nach zuvor positivem Tumorzellnachweis nach Biopsieentnahme in der peripheren Blutbahn	58
Tab. 16: Zusammenfassung der tierexperimentellen Publikationen zur Biopsieentnahme-bedingten Beeinflussung der lokalen Metastasierung (Impfmetastasen, Stichkanal-Metastasen), getrennt nach Biopsieentnahmeart	60
Tab. 17: Zusammenfassung der tierexperimentellen Publikationen zur Biopsieentnahme-bedingten Beeinflussung der Lymphknoten-Metastasierung, getrennt nach Biopsieentnahmeart	60
Tab. 18: Zusammenfassung der tierexperimentellen Publikationen zur Biopsieentnahme-bedingten Beeinflussungen der Lymphknoten-Metastasierung, getrennt nach Biopsieentnahme- und Tumorart	61
Tab. 19: Zusammenfassung der tierexperimentelle Publikationen zur Biopsieentnahme-bedingten Beeinflussung der Fernmetastasierung, getrennt nach Biopsieentnahmeart	61
Tab. 20: Zusammenfassung der tierexperimentellen Publikationen zur Biopsieentnahme-bedingten Beeinflussungen der Fernmetastasierung, getrennt nach Biopsieentnahme- und Tumorart	62
Tab. 21: Zusammenfassung der humanmedizinischen Publikationen zur Biopsieentnahme-bedingten lokalen Metastasierung, getrennt nach Biopsieentnahmeart	63
Tab. 22: Zusammenfassung der humanmedizinischen Publikationen zur Biopsieentnahme-bedingten Beeinflussungen der lokalen Metastasierung, getrennt nach Biopsieentnahme- und Tumorart	64
Tab. 23: Zusammenfassung der humanmedizinischen Publikationen zur Biopsieentnahme-bedingten Lymphknoten-Metastasierung, getrennt nach Biopsieentnahmeart	65
Tab. 24: Zusammenfassung der humanmedizinischen Publikationen zur Biopsieentnahme-bedingten Fernmetastasierung, getrennt nach Biopsieentnahmeart	66

13 Literaturverzeichnis

1. Pschyrembel, W., *Pschyrembel - Klinisches Wörterbuch*. 261. Aufl. 2007, Berlin: Walthers de Gruyter.
2. Baumgärtner, W., Gruber AD, *Allgemeine Pathologie für die Tiermedizin*. 1. Aufl. 2010: Enke. p. 278-341.
3. McGavin, M., Zachary, JF, *Pathologic Basis of Veterinary Disease*. 4. Aufl. 2006, St. Louis: Mosby Elsevier. p. 262-280.
4. Kumar, V., Abbas A, Fausto N, *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease*. 7. Aufl. 2005, Philadelphia, Pa.: Elsevier, Saunders. p. 251-322.
5. Kitt, T., Schulz LC, Dahme E, *Lehrbuch der Allgemeinen Pathologie für Tierärzte und Studierende der Tiermedizin*. 10. Aufl. 1990, Stuttgart: MVS Medizinverlage. p. 377-412.
6. WHO, *Histological Classification of Bone and Joint Tumors of Domestic Animals*. 2. Aufl. 1994, Washington, DC: American Registry of Pathology.
7. van Akkooi, A.C., et al., *Multivariable analysis comparing outcome after sentinel node biopsy or therapeutic lymph node dissection in patients with melanoma*. Br J Surg, 2007. **94**(10): p. 1293-9.
8. Kessler, M., *Kleintieronkologie: Diagnose und Therapie von Tumorerkrankungen bei Hunden und Katzen*. 2. Aufl. 2005, Berlin: Parey. p. 2-15.
9. Dietz, O., Litzke LF, *Lehrbuch der Allgemeinen Chirurgie für Tiermediziner*. 6. Aufl. 2004, Stuttgart: Enke. p. 198-200.
10. Pfeifer, J.D., *Sentinel lymph node biopsy*. Am J Clin Pathol, 1999. **112**(5): p. 599-602.
11. van Deurzen, C.H., et al., *Morphometry of isolated tumor cells in breast cancer sentinel lymph nodes: metastases or displacement?* Am J Surg Pathol, 2009. **33**(1): p. 106-10.
12. Mittal, V., B.S. Aulakh, and G. Daga, *Benign renal angiomyolipoma with inferior vena cava thrombosis*. Urology, 2011. **77**(6): p. 1503-6.
13. Peterson, A.M., et al., *Venous angioma adjacent to the root entry zone of the trigeminal nerve: implications for management of trigeminal neuralgia*. Neuroradiology, 2002. **44**(4): p. 342-6.
14. Khan, S.A., et al., *An unusual case of delayed rectosigmoid compression by pelvic mass following cystectomy: report of a case*. Dis Colon Rectum, 1982. **25**(7): p. 720-2.
15. Ribeiro, S.F., F. Chahud, and A.A. Cruz, *Oculomotor disturbances due to granular cell tumor*. Ophthal Plast Reconstr Surg, 2011(Im Druck).
16. Severi, T., et al., *Tumor initiation and progression in hepatocellular carcinoma: risk factors, classification, and therapeutic targets*. Acta Pharmacol Sin, 2010. **31**(11): p. 1409-20.

17. Porter, P.L., *Molecular markers of tumor initiation and progression*. Curr Opin Genet Dev, 2001. **11**(1): p. 60-3.
18. McConkey, D.J., et al., *Molecular genetics of bladder cancer: Emerging mechanisms of tumor initiation and progression*. Urol Oncol, 2010. **28**(4): p. 429-40.
19. Schleiermacher, G., et al., *Accumulation of segmental alterations determines progression in neuroblastoma*. J Clin Oncol, 2010. **28**(19): p. 3122-30.
20. Campbell, P.J., et al., *The patterns and dynamics of genomic instability in metastatic pancreatic cancer*. Nature, 2010. **467**(7319): p. 1109-13.
21. Shain, K.H., T.H. Landowski, and W.S. Dalton, *The tumor microenvironment as a determinant of cancer cell survival: a possible mechanism for de novo drug resistance*. Curr Opin Oncol, 2000. **12**(6): p. 557-63.
22. Jovanovic, I., et al., *ST2 deletion enhances innate and acquired immunity to murine mammary carcinoma*. Eur J Immunol, 2011(Im Druck).
23. Chen, L., T.H. Chan, and X.Y. Guan, *Chromosome 1q21 amplification and oncogenes in hepatocellular carcinoma*. Acta Pharmacol Sin, 2010. **31**(9): p. 1165-71.
24. Doyle, B., et al., *p53 mutation and loss have different effects on tumorigenesis in a novel mouse model of pleomorphic rhabdomyosarcoma*. J Pathol, 2010. **222**(2): p. 129-37.
25. Allen, L.F., et al., *G-protein-coupled receptor genes as protooncogenes: constitutively activating mutation of the alpha 1B-adrenergic receptor enhances mitogenesis and tumorigenicity*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1991. **88**(24): p. 11354-8.
26. Leibovitch, S.A., et al., *Differential expression of protooncogenes related to transformation and cancer progression in rat myoblasts*. Cancer Res, 1986. **46**(8): p. 4097-103.
27. Lee, E.Y. and W.J. Muller, *Oncogenes and tumor suppressor genes*. Cold Spring Harb Perspect Biol, 2010. **2**(10): p. a003236.
28. Prober, D.A. and B.A. Edgar, *Growth regulation by oncogenes--new insights from model organisms*. Curr Opin Genet Dev, 2001. **11**(1): p. 19-26.
29. Zheng, Z.M., *Viral oncogenes, noncoding RNAs, and RNA splicing in human tumor viruses*. Int J Biol Sci, 2010. **6**(7): p. 730-55.
30. Keyes, W.M., et al., *DeltaNp63alpha is an oncogene that targets chromatin remodeler Lsh to drive skin stem cell proliferation and tumorigenesis*. Cell Stem Cell, 2011. **8**(2): p. 164-76.
31. Ma, T., et al., *A novel glucocorticoid receptor binding element within the murine c-myc promoter*. Mol Endocrinol, 2000. **14**(9): p. 1377-86.
32. Wu, Q., et al., *The c-Myc target glycoprotein1balpha links cytokinesis failure to oncogenic signal transduction pathways in cultured human cells*. PLoS One, 2010. **5**(5): p. e10819.

33. Choi, H., et al., *mrtl-A translation/localization regulatory protein encoded within the human c-myc locus and distributed throughout the endoplasmic and nucleoplasmic reticular network*. J Cell Biochem, 2008. **105**(4): p. 1092-108.
34. Cole, A.M., et al., *Cyclin D2-cyclin-dependent kinase 4/6 is required for efficient proliferation and tumorigenesis following Apc loss*. Cancer Res, 2010. **70**(20): p. 8149-58.
35. Fisher, D.E., *The p53 tumor suppressor: critical regulator of life & death in cancer*. Apoptosis, 2001. **6**(1-2): p. 7-15.
36. Setoguchi, A., et al., *Aberrations of the p53 tumor suppressor gene in various tumors in dogs*. Am J Vet Res, 2001. **62**(3): p. 433-9.
37. Banerji, N. and S. Kanjilal, *Somatic alterations of the p53 tumor suppressor gene in vaccine-associated feline sarcoma*. Am J Vet Res, 2006. **67**(10): p. 1766-72.
38. Narod, S.A., *Genetics of breast and ovarian cancer*. Br Med Bull, 1994. **50**(3): p. 656-76.
39. Fearon, E.R. and B. Vogelstein, *A genetic model for colorectal tumorigenesis*. Cell, 1990. **61**(5): p. 759-67.
40. Vogelstein, B. and K.W. Kinzler, *The multistep nature of cancer*. Trends Genet, 1993. **9**(4): p. 138-41.
41. Peters, L.J., *A study of the influence of various diagnostic and therapeutic procedures applied to a murine squamous carcinoma on its metastatic behaviour*. Br J Cancer, 1975. **32**(3): p. 355-65.
42. Weiss, L., *Metastasis of cancer: a conceptual history from antiquity to the 1990s*. Cancer Metastasis Rev, 2000. **19**(3-4): p. I-XI, 193-383.
43. Robicsek, F., et al., *Prevention of retrovirus infection after injury with contaminated instruments: an experimental study*. Ann Thorac Surg, 1991. **52**(1): p. 74-7.
44. Virchow, R., *Die krankhaften Geschwulste*. 1. Aufl. 1863, Berlin: August Hirschwald.
45. Cotchin, E., *Problems of comparative oncology, with special reference to the veterinary aspects*. Bull World Health Organ, 1962. **26**: p. 633-48.
46. Aminkov, B. and V. Manov, *Osteosarcoma secondary to intramedullary osteosynthesis in dogs - clinical cases*. Trakia Journal of Sciences, 2005. **3**(No.5): p. 70-73.
47. Lombard, C., *[Contribution of comparative pathology to the study of the relations between trauma and cancer]*. Rev Pathol Gen Physiol Clin, 1960. **60**: p. 1161-71.
48. Goldstein, B.D. and G. Witz, *Free radicals and carcinogenesis*. Free Radic Res Commun, 1990. **11**(1-3): p. 3-10.
49. Doll, F., J. Pfeilschifter, and A. Huwiler, *The epidermal growth factor stimulates sphingosine kinase-1 expression and activity in the human mammary carcinoma cell line MCF7*. Biochim Biophys Acta, 2005. **1738**(1-3): p. 72-81.
50. Waldner, M.J., et al., *VEGF receptor signaling links inflammation and tumorigenesis in colitis-associated cancer*. J Exp Med, 2010. **207**(13): p. 2855-68.

51. Jones, A.V. and N.C. Cross, *Oncogenic derivatives of platelet-derived growth factor receptors*. Cell Mol Life Sci, 2004. **61**(23): p. 2912-23.
52. Ma, Y.M., et al., *A pilot study on acute inflammation and cancer: a new balance between IFN-gamma and TGF-beta in melanoma*. J Exp Clin Cancer Res, 2009. **28**: p. 23.
53. Jelinek, F., *Postinflammatory sarcoma in cats*. Exp Toxicol Pathol, 2003. **55**(2-3): p. 167-72.
54. Kirpensteijn, J., *Feline injection site-associated sarcoma: Is it a reason to critically evaluate our vaccination policies?* Vet Microbiol, 2006. **117**(1): p. 59-65.
55. Vascellari, M., et al., *Fibrosarcomas at presumed sites of injection in dogs: characteristics and comparison with non-vaccination site fibrosarcomas and feline post-vaccinal fibrosarcomas*. J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med, 2003. **50**(6): p. 286-91.
56. Munday, J.S., N.L. Stedman, and L.J. Richey, *Histology and immunohistochemistry of seven ferret vaccination-site fibrosarcomas*. Vet Pathol, 2003. **40**(3): p. 288-93.
57. Daly, M.K., et al., *Fibrosarcoma adjacent to the site of microchip implantation in a cat*. J Feline Med Surg, 2008. **10**(2): p. 202-5.
58. Fidler, I.J. and J.E. Talmadge, *Evidence that intravenously derived murine pulmonary melanoma metastases can originate from the expansion of a single tumor cell*. Cancer Res, 1986. **46**(10): p. 5167-71.
59. Fidler, I.J., *The pathogenesis of cancer metastasis: the 'seed and soil' hypothesis revisited*. Nat Rev Cancer, 2003. **3**(6): p. 453-8.
60. Fidler, I.J. and M.L. Kripke, *Metastasis results from preexisting variant cells within a malignant tumor*. Science, 1977. **197**(4306): p. 893-5.
61. Dalerba, P. and M.F. Clarke, *Cancer stem cells and tumor metastasis: first steps into uncharted territory*. Cell Stem Cell, 2007. **1**(3): p. 241-2.
62. Lobo, N.A., et al., *The biology of cancer stem cells*. Annu Rev Cell Dev Biol, 2007. **23**: p. 675-99.
63. Molloy, T. and L.J. van 't Veer, *Recent advances in metastasis research*. Curr Opin Genet Dev, 2008. **18**(1): p. 35-41.
64. Bacac, M. and I. Stamenkovic, *Metastatic cancer cell*. Annu Rev Pathol, 2008. **3**: p. 221-47.
65. Fidler, I.J., *The organ microenvironment and cancer metastasis*. Differentiation, 2002. **70**(9-10): p. 498-505.
66. Daniell, H.W., *Increased lymph node metastases at mastectomy for breast cancer associated with host obesity, cigarette smoking, age, and large tumor size*. Cancer, 1988. **62**(2): p. 429-35.
67. Rodriguez-Cuevas, S., et al., *Risk of nodal metastases from malignant salivary gland tumors related to tumor size and grade of malignancy*. Eur Arch Otorhinolaryngol, 1995. **252**(3): p. 139-42.

68. Fidler, I.J., *Seed and soil revisited: contribution of the organ microenvironment to cancer metastasis*. Surg Oncol Clin N Am, 2001. **10**(2): p. 257-69, vii-viii.
69. Chambers, A.F., A.C. Groom, and I.C. MacDonald, *Dissemination and growth of cancer cells in metastatic sites*. Nat Rev Cancer, 2002. **2**(8): p. 563-72.
70. Holmgren, L., M.S. O'Reilly, and J. Folkman, *Dormancy of micrometastases: balanced proliferation and apoptosis in the presence of angiogenesis suppression*. Nat Med, 1995. **1**(2): p. 149-53.
71. Weigelt, B., J.L. Peterse, and L.J. van 't Veer, *Breast cancer metastasis: markers and models*. Nat Rev Cancer, 2005. **5**(8): p. 591-602.
72. Paget, S., *The distribution of secondary growths in cancer of the breast*. Cancer Metastasis Rev, 1889. **8**(2): p. 98-101.
73. Kalluri, R. and M. Zeisberg, *Fibroblasts in cancer*. Nat Rev Cancer, 2006. **6**(5): p. 392-401.
74. Powell, D.W., et al., *Myofibroblasts. I. Paracrine cells important in health and disease*. Am J Physiol, 1999. **277**(1 Pt 1): p. C1-9.
75. Bhowmick, N.A., E.G. Neilson, and H.L. Moses, *Stromal fibroblasts in cancer initiation and progression*. Nature, 2004. **432**(7015): p. 332-7.
76. Direkze, N.C., et al., *Bone marrow contribution to tumor-associated myofibroblasts and fibroblasts*. Cancer Res, 2004. **64**(23): p. 8492-5.
77. Radinsky, R. and I.J. Fidler, *Regulation of tumor cell growth at organ-specific metastases*. In Vivo, 1992. **6**(4): p. 325-31.
78. Ben-Baruch, A., *Organ selectivity in metastasis: regulation by chemokines and their receptors*. Clin Exp Metastasis, 2008. **25**(4): p. 345-56.
79. Tsubaki, M., et al., *Blockade of the Ras/MEK/ERK and Ras/PI3K/Akt pathways by statins reduces the expression of bFGF, HGF, and TGF-beta as angiogenic factors in mouse osteosarcoma*. Cytokine, 2011. **54**(1): p. 100-7.
80. Gauglhofer, C., et al., *Up-regulation of the fibroblast growth factor 8 subfamily in human hepatocellular carcinoma for cell survival and neoangiogenesis*. Hepatology, 2011. **53**(3): p. 854-64.
81. Buishand, F.O., et al., *Expression of insulin-like growth factor-1 by canine insulinomas and their metastases*. Vet J, 2011(Im Druck).
82. Risau, W., *Mechanisms of angiogenesis*. Nature, 1997. **386**(6626): p. 671-4.
83. Folkman, J., *How is blood vessel growth regulated in normal and neoplastic tissue? G.H.A. Clowes memorial Award lecture*. Cancer Res, 1986. **46**(2): p. 467-73.
84. Senger, D.R., et al., *Vascular permeability factor (VPF, VEGF) in tumor biology*. Cancer Metastasis Rev, 1993. **12**(3-4): p. 303-24.
85. Fidler, I.J., *Angiogenesis and cancer metastasis*. Cancer J, 2000. **6 Suppl 2**: p. S134-41.

86. Pepper, M.S., *Lymphangiogenesis and tumor metastasis: myth or reality?* Clin Cancer Res, 2001. **7**(3): p. 462-8.
87. Stacker, S.A., et al., *VEGF-D promotes the metastatic spread of tumor cells via the lymphatics.* Nat Med, 2001. **7**(2): p. 186-91.
88. Tse, J.C. and R. Kalluri, *Mechanisms of metastasis: epithelial-to-mesenchymal transition and contribution of tumor microenvironment.* J Cell Biochem, 2007. **101**(4): p. 816-29.
89. Elloul, S., et al., *Snail, Slug, and Smad-interacting protein 1 as novel parameters of disease aggressiveness in metastatic ovarian and breast carcinoma.* Cancer, 2005. **103**(8): p. 1631-43.
90. Stein-Werblowsky, R., *On the lymphatic spread of cancer.* Experientia, 1978. **34**(10): p. 1340-1.
91. Fidler, I.J., *Cancer metastasis.* Br Med Bull, 1991. **47**(1): p. 157-77.
92. Van Trappen, P.O. and M.S. Pepper, *Lymphatic dissemination of tumour cells and the formation of micrometastases.* Lancet Oncol, 2002. **3**(1): p. 44-52.
93. Fisher, E.R. and B. Fisher, *Recent observations on concepts of metastasis.* Arch Pathol, 1967. **83**(4): p. 321-4.
94. Yamamura, S., M. Onda, and E. Uchida, *Two types of peritoneal dissemination of pancreatic cancer cells in a hamster model.* Nippon Ika Daigaku Zasshi, 1999. **66**(4): p. 253-61.
95. Tan, D.S., R. Agarwal, and S.B. Kaye, *Mechanisms of transcoelomic metastasis in ovarian cancer.* Lancet Oncol, 2006. **7**(11): p. 925-34.
96. Stroud, B.A., et al., *Ovarian adenocarcinoma in a bitch.* Mod Vet Pract, 1973. **54**(13): p. 32 passim.
97. West, S.D., T. Foord, and R.J. Davies, *Needle-track metastases and prophylactic radiotherapy for mesothelioma.* Respir Med, 2006. **100**(6): p. 1037-40.
98. Agarwal, P.P., et al., *Pleural mesothelioma: sensitivity and incidence of needle track seeding after image-guided biopsy versus surgical biopsy.* Radiology, 2006. **241**(2): p. 589-94.
99. Boutin, C., F. Rey, and J.R. Viallat, *Prevention of malignant seeding after invasive diagnostic procedures in patients with pleural mesothelioma. A randomized trial of local radiotherapy.* Chest, 1995. **108**(3): p. 754-8.
100. Gilson, S.D. and E.A. Stone, *Surgically induced tumor seeding in eight dogs and two cats.* J Am Vet Med Assoc, 1990. **196**(11): p. 1811-5.
101. Neuhaus, S.J., et al., *Port-site metastases following laparoscopic surgery.* Br J Surg, 1998. **85**(6): p. 735-41.
102. Brisson, B.A., F. Reggeti, and D. Bienzle, *Portal site metastasis of invasive mesothelioma after diagnostic thoracoscopy in a dog.* J Am Vet Med Assoc, 2006. **229**(6): p. 980-3.

103. Whelan, R.L., et al., *General oncologic effects of the laparoscopic surgical approach. 1997 Frankfurt international meeting of animal laparoscopic researchers*. Surg Endosc, 1998. **12**(8): p. 1092-5.
104. Weiss, L., F.W. Orr, and K.V. Honn, *Interactions of cancer cells with the microvasculature during metastasis*. Faseb J, 1988. **2**(1): p. 12-21.
105. Walser, T.C., et al., *Immune-mediated modulation of breast cancer growth and metastasis by the chemokine Mig (CXCL9) in a murine model*. J Immunother, 2007. **30**(5): p. 490-8.
106. Dunn, G.P., L.J. Old, and R.D. Schreiber, *The immunobiology of cancer immunosurveillance and immunoediting*. Immunity, 2004. **21**(2): p. 137-48.
107. Rosen, S.D., *Ligands for L-selectin: homing, inflammation, and beyond*. Annu Rev Immunol, 2004. **22**: p. 129-56.
108. Tsuruo, T. and N. Fujita, *Platelet aggregation in the formation of tumor metastasis*. Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci, 2008. **84**(6): p. 189-98.
109. Ewing, J., *Lymphoepithelioma*. Am J Pathol, 1929. **5**(2): p. 99-108 7.
110. Kaplan, R.N., S. Rafii, and D. Lyden, *Preparing the "soil": the premetastatic niche*. Cancer Res, 2006. **66**(23): p. 11089-93.
111. Muller, A., et al., *Involvement of chemokine receptors in breast cancer metastasis*. Nature, 2001. **410**(6824): p. 50-6.
112. Kang, Y., et al., *A multigenic program mediating breast cancer metastasis to bone*. Cancer Cell, 2003. **3**(6): p. 537-49.
113. Minn, A.J., et al., *Genes that mediate breast cancer metastasis to lung*. Nature, 2005. **436**(7050): p. 518-24.
114. Miyake, K., et al., *A VCAM-like adhesion molecule on murine bone marrow stromal cells mediates binding of lymphocyte precursors in culture*. J Cell Biol, 1991. **114**(3): p. 557-65.
115. Matsuura, N., et al., *Induction of experimental bone metastasis in mice by transfection of integrin alpha 4 beta 1 into tumor cells*. Am J Pathol, 1996. **148**(1): p. 55-61.
116. Gout, S., P.L. Tremblay, and J. Huot, *Selectins and selectin ligands in extravasation of cancer cells and organ selectivity of metastasis*. Clin Exp Metastasis, 2008. **25**(4): p. 335-44.
117. Cooper, C.R., et al., *Preferential adhesion of prostate cancer cells to bone is mediated by binding to bone marrow endothelial cells as compared to extracellular matrix components in vitro*. Clin Cancer Res, 2000. **6**(12): p. 4839-47.
118. Glinsky, V.V., et al., *The role of Thomsen-Friedenreich antigen in adhesion of human breast and prostate cancer cells to the endothelium*. Cancer Res, 2001. **61**(12): p. 4851-7.
119. Mendoza, M. and C. Khanna, *Revisiting the seed and soil in cancer metastasis*. Int J Biochem Cell Biol, 2009. **41**(7): p. 1452-62.

120. Koike, A., *Mechanism of blood-borne metastases. I. Some factors affecting lodgment and growth of tumor cells in the lungs*. Cancer, 1964. **17**: p. 450-60.
121. Fidler, I.J., *Metastasis: quantitative analysis of distribution and fate of tumor emboli labeled with ¹²⁵I-5-iodo-2'-deoxyuridine*. J Natl Cancer Inst, 1970. **45**(4): p. 773-82.
122. Luzzi, K.J., et al., *Multistep nature of metastatic inefficiency: dormancy of solitary cells after successful extravasation and limited survival of early micrometastases*. Am J Pathol, 1998. **153**(3): p. 865-73.
123. Tran, K.T., N.A. Wright, and C.J. Cockerell, *Biopsy of the pigmented lesion--when and how*. J Am Acad Dermatol, 2008. **59**(5): p. 852-71.
124. Weiss, H., U. Duntsch, and A. Weiss, *[Risks of fine needle puncture--results of a survey in West Germany(German Society of Ultrasound in Medicine survey)]*. Ultraschall Med, 1988. **9**(3): p. 121-7.
125. Austin, J.R., et al., *Influence of biopsy on the prognosis of cutaneous melanoma of the head and neck*. Head Neck, 1996. **18**(2): p. 107-17.
126. Cascinelli, N., et al., *Sentinel lymph node biopsy in cutaneous melanoma: the WHO Melanoma Program experience*. Ann Surg Oncol, 2000. **7**(6): p. 469-74.
127. Silva, M.A., et al., *Needle track seeding following biopsy of liver lesions in the diagnosis of hepatocellular cancer: a systematic review and meta-analysis*. Gut, 2008. **57**(11): p. 1592-6.
128. Smith, E.H., *The hazards of fine-needle aspiration biopsy*. Ultrasound Med Biol, 1984. **10**(5): p. 629-34.
129. Smith, E.H., *Complications of percutaneous abdominal fine-needle biopsy. Review*. Radiology, 1991. **178**(1): p. 253-8.
130. Stigliano, R., et al., *Seeding following percutaneous diagnostic and therapeutic approaches for hepatocellular carcinoma. What is the risk and the outcome? Seeding risk for percutaneous approach of HCC*. Cancer Treat Rev, 2007. **33**(5): p. 437-47.
131. Schwartz, H.S. and D.M. Spengler, *Needle tract recurrences after closed biopsy for sarcoma: three cases and review of the literature*. Ann Surg Oncol, 1997. **4**(3): p. 228-36.
132. Haddad, F.S. and A.A. Somsin, *Seeding and perineal implantation of prostatic cancer in the track of the biopsy needle: three case reports and a review of the literature*. J Surg Oncol, 1987. **35**(3): p. 184-91.
133. Moher, D., et al., *Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement*. PLoS Med, 2009. **6**(7): p. e1000097.
134. Liberati, A., et al., *The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration*. PLoS Med, 2009. **6**(7): p. e1000100.
135. Vignoli, M., et al., *Needle tract implantation after fine needle aspiration biopsy (FNAB) of transitional cell carcinoma of the urinary bladder and adenocarcinoma of the lung*. Schweiz Arch Tierheilkd, 2007. **149**(7): p. 314-8.

136. Nyland, T.G., S.T. Wallack, and E.R. Wisner, *Needle-tract implantation following us-guided fine-needle aspiration biopsy of transitional cell carcinoma of the bladder, urethra, and prostate*. Vet Radiol Ultrasound, 2002. **43**(1): p. 50-3.
137. Robertson, W.W., Jr., H.F. Janssen, and J.L. Pugh, *The spread of tumor-cell-sized particles after bone biopsy*. J Bone Joint Surg Am, 1984. **66**(8): p. 1243-7.
138. Robertson, W.W., Jr., H.F. Janssen, and R.N. Walker, *Passive movement of radioactive microspheres from bone and soft tissue in an extremity*. J Orthop Res, 1985. **3**(4): p. 405-11.
139. Hioki, Y., et al., *Effects of biopsy on lung metastasis*. Oncol Rep, 2000. **7**(4): p. 837-40.
140. Paslin, D.A., *The effects of biopsy on the incidence of metastases in hamsters bearing malignant melanoma*. J Invest Dermatol, 1973. **61**(1): p. 33-8.
141. Engzell, U., et al., *Investigation on tumour spread in connection with aspiration biopsy*. Acta Radiol Ther Phys Biol, 1971. **10**(4): p. 385-98.
142. Safour, I.M., et al., *Incisional biopsy and seeding in hamster cheek pouch carcinoma*. J Dent Res, 1984. **63**(9): p. 1116-20.
143. Shklar, G., *The effect of manipulation and incision on experimental carcinoma of hamster buccal pouch*. Cancer Res, 1968. **28**(11): p. 2180-2.
144. Tsiklakis, K., et al., *Hamster cheek pouch carcinoma: effect of incision and cortisone on growth, invasion, and metastasis*. J Dent Res, 1986. **65**(6): p. 927-31.
145. Kage, T., et al., *Regional lymph node metastasis created by partial excision of carcinomas induced in hamster cheek pouch with 9,10-dimethyl-1,2-benzanthracene*. J Dent Res, 1987. **66**(11): p. 1673-9.
146. Ohtake, K., S. Shingaki, and T. Nakajima, *Effects of incision and irradiation on regional lymph node metastasis in carcinoma of the hamster tongue*. Oral Surg Oral Med Oral Pathol, 1990. **70**(1): p. 62-9.
147. Rallis, G., et al., *Metastases following biopsy of oral carcinoma in hamsters and the role of local prebiopsy bleomycin*. Anticancer Res, 2008. **28**(4B): p. 2253-7.
148. Stedman, T.L., *Stedman's medical dictionary*. 28. Aufl. 2006: Lippincott Williams & Wilkins.
149. Burn, J.I., T.J. Deeley, and K. Malakar, *Drill biopsy and the dissemination of cancer*. Br J Surg, 1968. **55**(8): p. 628-31.
150. Freise, G., R. Larios, and Y. Takeno, *Cell dissemination and implantation of neoplasms through biopsy and excision of malignant tumors*. Dis Chest, 1967. **52**(4): p. 485-9.
151. Hoover, H.C., Jr. and A.S. Ketcham, *Effect of fine-needle biopsy, incisional biopsy, and palpation on experimental metastasis formation*. Surg Forum, 1976. **27**(62): p. 110-2.

152. Ryd, W., B. Hagmar, and O. Eriksson, *Local tumour cell seeding by fine-needle aspiration biopsy. A semiquantitative study.* Acta Pathol Microbiol Immunol Scand A, 1983. **91**(1): p. 17-21.
153. Eriksson, O., B. Hagmar, and W. Ryd, *Effects of fine-needle aspiration and other biopsy procedures on tumor dissemination in mice.* Cancer, 1984. **54**(1): p. 73-8.
154. Wenger, F.A., et al., *The impact of laparoscopic biopsy of pancreatic lymph nodes on lipid peroxidation using helium and carbon dioxide in BOP-induced pancreatic cancer in hamsters.* Surg Endosc, 2001. **15**(10): p. 1150-5.
155. Sawabata, N., M. Ohta, and H. Maeda, *Fine-needle aspiration cytologic technique for lung cancer has a high potential of malignant cell spread through the tract.* Chest, 2000. **118**(4): p. 936-9.
156. Weiss, H., *[Metastases caused by fine needle puncture?]*. Ultraschall Med, 1989. **10**(3): p. 147-51.
157. Uematsu, T. and M. Kasami, *Risk of needle tract seeding of breast cancer: cytological results derived from core wash material.* Breast Cancer Res Treat, 2008. **110**(1): p. 51-5.
158. Wiksell, H., et al., *Prevention of tumour cell dissemination in diagnostic needle procedures.* Br J Cancer, 2010. **103**(11): p. 1706-9.
159. Ayar, D., et al., *Needle-track metastasis after transthoracic needle biopsy.* J Thorac Imaging, 1998. **13**(1): p. 2-6.
160. Weiss, H. and U. Duntsch, *[Complications of fine needle puncture. DEGUM survey II]*. Ultraschall Med, 1996. **17**(3): p. 118-30.
161. Martin, R.C., 2nd, et al., *Is incisional biopsy of melanoma harmful?* Am J Surg, 2005. **190**(6): p. 913-7.
162. Kusakawa, J., et al., *Dissemination of cancer cells into circulation occurs by incisional biopsy of oral squamous cell carcinoma.* J Oral Pathol Med, 2000. **29**(7): p. 303-7.
163. Taxin, A., P.I. Tartter, and D. Zappetti, *Breast cancer diagnosis by fine needle aspiration and excisional biopsy. Recurrence and survival.* Acta Cytol, 1997. **41**(2): p. 302-6.
164. Bergh, A., et al., *Transrectal core biopsy trauma may increase cell proliferation in prostate tumors.* Scand J Urol Nephrol, 2002. **36**(4): p. 311-3.
165. Farkas, A., E.Z. Moriel, and O. Prat, *Rapid spread of transitional ureteral tumor: a serious unusual complication of ureteral brush biopsy.* J Urol, 1983. **129**(6): p. 1229-30.
166. Axiotis, C.A., et al., *Papillary endothelial hyperplasia in the thyroid following fine-needle aspiration.* Arch Pathol Lab Med, 1991. **115**(3): p. 240-2.
167. Di Palma, S., et al., *Metaplastic (infarcted) Warthin's tumour of the parotid gland: a possible consequence of fine needle aspiration biopsy.* Histopathology, 1999. **35**(5): p. 432-8.

168. WHO, *Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme*. 2010, Deutschen Institut für Medizinische Dokumentation und Information, DIMDI.
169. Saghieh, S., et al., *The risk of local recurrence along the core-needle biopsy tract in patients with bone sarcomas*. Iowa Orthop J, 2010. **30**: p. 80-3.
170. Vercelli-Retta, J., et al., *Capsular pseudoinvasion after fine-needle aspiration of follicular adenomas of the thyroid*. Diagn Cytopathol, 1997. **17**(4): p. 295-7.
171. Lundstedt, C., et al., *Tumor seeding occurring after fine-needle biopsy of abdominal malignancies*. Acta Radiol, 1991. **32**(6): p. 518-20.
172. Mighell, A.J. and A.S. High, *Histological identification of carcinoma in 21 gauge needle tracks after fine needle aspiration biopsy of head and neck carcinoma*. J Clin Pathol, 1998. **51**(3): p. 241-3.
173. Shinohara, S., et al., *Implantation metastasis of head and neck cancer after fine needle aspiration biopsy*. Auris Nasus Larynx, 2001. **28**(4): p. 377-80.
174. Yamaguchi, K.T., et al., *Seeding of parotid carcinoma along Vim-Silverman needle tract*. J Otolaryngol, 1979. **8**(1): p. 49-52.
175. Supriya, M., S. Denholm, and T. Palmer, *Seeding of tumor cells after fine needle aspiration cytology in benign parotid tumor: a case report and literature review*. Laryngoscope, 2008. **118**(2): p. 263-5.
176. Pelloni, A. and P. Gertsch, *[Risks and consequences of tumor seeding after percutaneous fine needle biopsy for diagnosis of hepatocellular carcinoma]*. Schweiz Med Wochenschr, 2000. **130**(23): p. 871-7.
177. Chang, S., et al., *Needle tract implantation after percutaneous interventional procedures in hepatocellular carcinomas: lessons learned from a 10-year experience*. Korean J Radiol, 2008. **9**(3): p. 268-74.
178. Wang, P., et al., *Diagnostic value and complications of fine needle aspiration for primary liver cancer and its influence on the treatment outcome-a study based on 3011 patients in China*. Eur J Surg Oncol, 2008. **34**(5): p. 541-6.
179. Tung, W.C., et al., *Incidence of needle tract seeding and responses of soft tissue metastasis by hepatocellular carcinoma postradiotherapy*. Liver Int, 2007. **27**(2): p. 192-200.
180. Chang, S., et al., *Needle tract implantation after sonographically guided percutaneous biopsy of hepatocellular carcinoma: evaluation of doubling time, frequency, and features on CT*. AJR Am J Roentgenol, 2005. **185**(2): p. 400-5.
181. Yu, S.C., et al., *Does percutaneous liver biopsy of hepatocellular carcinoma cause hematogenous dissemination? An in vivo study with quantitative assay of circulating tumor DNA using methylation-specific real-time polymerase chain reaction*. AJR Am J Roentgenol, 2004. **183**(2): p. 383-5.
182. Ohlsson, B., et al., *Percutaneous fine-needle aspiration cytology in the diagnosis and management of liver tumours*. Br J Surg, 2002. **89**(6): p. 757-62.

183. Herszenyi, L., et al., *Fine-needle biopsy in focal liver lesions: the usefulness of a screening programme and the role of cytology and microhistology*. Ital J Gastroenterol, 1995. **27**(9): p. 473-8.
184. Schotman, S.N., et al., *Subcutaneous seeding of hepatocellular carcinoma after percutaneous needle biopsy*. Gut, 1999. **45**(4): p. 626-7.
185. Shiino, K., et al., *[Needle tract implantation of hepatocellular carcinoma after sonographically guided percutaneous needle biopsy]*. Kyobu Geka, 2010. **63**(5): p. 388-91.
186. Qua, C.S., C.H. Wong, and K.L. Goh, *Tumour seeding following percutaneous needle biopsy of hepatocellular carcinoma*. Singapore Med J, 2008. **49**(1): p. e8-11.
187. Liu, Y.W., et al., *Needle tract implantation of hepatocellular carcinoma after fine needle biopsy*. Dig Dis Sci, 2007. **52**(1): p. 228-31.
188. Martinez Ramos, D., et al., *[Subcutaneous seeding of hepatocellular carcinoma after fine-needle percutaneous biopsy]*. Rev Esp Enferm Dig, 2007. **99**(6): p. 354-7.
189. Pavan, C., A. Parisi, and D. Girelli, *Recurrent needle-tract metastases of hepatocellular carcinoma following fine-needle aspiration*. Intern Med J, 2007. **37**(2): p. 134-6.
190. Rowe, L.R., et al., *Subcutaneous tumor seeding following needle core biopsy of hepatocellular carcinoma*. Diagn Cytopathol, 2007. **35**(11): p. 717-21.
191. Chang, S. and H.K. Lim, *A case of needle tract implantation of hepatocellular carcinoma after percutaneous biopsy with an 18G Tru-cut needle*. Korean J Hepatol, 2006. **12**(3): p. 439-43.
192. Espinoza, S., et al., *Radiofrequency ablation of needle tract seeding in hepatocellular carcinoma*. J Vasc Interv Radiol, 2005. **16**(5): p. 743-6.
193. Takahashi, H., et al., *Aggressive multimodal treatment for peritoneal dissemination and needle tract implantation of hepatocellular carcinoma: a case report*. Jpn J Clin Oncol, 2004. **34**(9): p. 551-5.
194. Uenishi, T., et al., *Successful treatment of dissemination of hepatocellular carcinoma to the pleura and diaphragm after percutaneous liver biopsy*. Dig Surg, 2001. **18**(3): p. 225-7.
195. Konno, K., et al., *Color Doppler findings of tumor seeding after US-guided liver tumor biopsy*. Abdom Imaging, 1999. **24**(4): p. 401-3.
196. Hamazaki, K., et al., *Needle tract implantation of hepatocellular carcinoma after ultrasonically guided needle liver biopsy: a case report*. Hepatogastroenterology, 1995. **42**(5): p. 601-6.
197. Ka, M.M., et al., *[Tumor seeding of the abdominal wall after fine needle cytologic puncture of the liver. Apropos of a case]*. Ann Gastroenterol Hepatol (Paris), 1995. **31**(4): p. 221-5.
198. Kosugi, C., et al., *Needle tract implantation of hepatocellular carcinoma and pancreatic carcinoma after ultrasound-guided percutaneous puncture: clinical and pathologic characteristics and the treatment of needle tract implantation*. World J Surg, 2004. **28**(1): p. 29-32.

199. Paquin, S.C., et al., *A first report of tumor seeding because of EUS-guided FNA of a pancreatic adenocarcinoma*. *Gastrointest Endosc*, 2005. **61**(4): p. 610-1.
200. Bergenfeldt, M., et al., *Needle-tract seeding after percutaneous fine-needle biopsy of pancreatic carcinoma. Case report*. *Acta Chir Scand*, 1988. **154**(1): p. 77-9.
201. Habscheid, W. and T. Kirchner, *[Skin metastases following ultrasound-guided fine-needle puncture of pancreatic cancer]*. *Dtsch Med Wochenschr*, 1987. **112**(7): p. 283-4.
202. Frohlich, E., P. Fruhmorgen, and H. Seeliger, *[Cutaneous implantation metastasis after fine needle puncture of a pancreatic cancer]*. *Ultraschall Med*, 1986. **7**(3): p. 141-4.
203. Rashleigh-Belcher, H.J., R.C. Russell, and W.R. Lees, *Cutaneous seeding of pancreatic carcinoma by fine-needle aspiration biopsy*. *Br J Radiol*, 1986. **59**(698): p. 182-3.
204. Burlefinger, R., C. Voeth, and R. Ottenjann, *[Cutaneous implantation metastasis following fine-needle puncture of pancreatic cancer]*. *Leber Magen Darm*, 1985. **15**(5): p. 217-9.
205. Caturelli, E., et al., *Malignant seeding after fine-needle aspiration biopsy of the pancreas*. *Diagn Imaging Clin Med*, 1985. **54**(2): p. 88-91.
206. Smith, F.P., et al., *Cutaneous seeding of pancreatic cancer by skinny-needle aspiration biopsy*. *Arch Intern Med*, 1980. **140**(6): p. 855.
207. Ferrucci, J.T., et al., *Malignant seeding of the tract after thin-needle aspiration biopsy*. *Radiology*, 1979. **130**(2): p. 345-6.
208. Weiss, S.M., et al., *Rapid intra-abdominal spread of pancreatic cancer. Influence of multiple operative biopsy procedures*. *Arch Surg*, 1985. **120**(4): p. 415-6.
209. Basha, G., et al., *Tumor cell implantation after colonoscopy with biopsies in a patient with rectal cancer: report of a case*. *Dis Colon Rectum*, 1997. **40**(12): p. 1508-10.
210. Carabalona, B., et al., *[Parietal metastasis after fine needle cytopuncture of a duodenal adenocarcinoma]*. *J Chir (Paris)*, 1985. **122**(6-7): p. 427-8.
211. Persson, M., *[Implantation metastasis after fine-needle biopsy of cecal carcinoma]*. *Ugeskr Laeger*, 1985. **147**(10): p. 880-1.
212. Pasiaka, J.L. and N.W. Thompson, *Fine-needle aspiration biopsy causing peritoneal seeding of a carcinoid tumor*. *Arch Surg*, 1992. **127**(10): p. 1248-51.
213. Tomiyama, N., et al., *CT-guided needle biopsy of lung lesions: a survey of severe complication based on 9783 biopsies in Japan*. *Eur J Radiol*, 2006. **59**(1): p. 60-4.
214. Sinner, W.N. and J. Zajicek, *Implantation metastasis after percutaneous transthoracic needle aspiration biopsy*. *Acta Radiol Diagn (Stockh)*, 1976. **17**(4): p. 473-80.
215. Yildirim, E., et al., *CT-guided cutting needle lung biopsy using modified coaxial technique: factors effecting risk of complications*. *Eur J Radiol*, 2009. **70**(1): p. 57-60.

216. Matsuguma, H., et al., *Risk of pleural recurrence after needle biopsy in patients with resected early stage lung cancer*. Ann Thorac Surg, 2005. **80**(6): p. 2026-31.
217. Kim, J.H., et al., *Management for chest wall implantation of non-small cell lung cancer after fine-needle aspiration biopsy*. Eur J Cardiothorac Surg, 2003. **23**(5): p. 828-32.
218. Morgenroth, A., et al., *Six years' experience with perthoracic core needle biopsy in pulmonary lesions*. Thorax, 1989. **44**(3): p. 177-83.
219. McDonald, C.F. and L. Baird, *Risk of needle track metastasis after fine needle lung aspiration in lung cancer--a case report*. Respir Med, 1994. **88**(8): p. 631-2.
220. Nankhonya, J.M. and H.D. Zakhour, *Malignant seeding of needle aspiration tract: a rare complication*. Br J Dermatol, 1991. **124**(3): p. 285-6.
221. Paik, H.C., et al., *Chest wall implantation of carcinoma after fine needle aspiration biopsy*. Yonsei Med J, 1994. **35**(3): p. 349-54.
222. Voravud, N., et al., *Implantation metastasis of carcinoma after percutaneous fine-needle aspiration biopsy*. Chest, 1992. **102**(1): p. 313-5.
223. Berger, R.L., E.L. Dargan, and B.L. Huang, *Dissemination of cancer cells by needle biopsy of the lung*. J Thorac Cardiovasc Surg, 1972. **63**(3): p. 430-2.
224. Citron, M.L., et al., *Tumor seeding associated with bone marrow aspiration and biopsy*. Arch Intern Med, 1984. **144**(1): p. 177.
225. Fry, W.A., et al., *Thoracoscopic implantation of cancer with a fatal outcome*. Ann Thorac Surg, 1995. **59**(1): p. 42-5.
226. Kara, M., et al., *Implantation metastasis caused by fine needle aspiration biopsy following curative resection of stage IB non-small cell lung cancer*. Eur J Cardiothorac Surg, 2001. **20**(4): p. 868-70.
227. Moloo, Z., et al., *Possible spread of bronchogenic carcinoma to the chest wall after a transthoracic fine needle aspiration biopsy. A case report*. Acta Cytol, 1985. **29**(2): p. 167-9.
228. Muller, N.L., et al., *Seeding of malignant cells into the needle track after lung and pleural biopsy*. Can Assoc Radiol J, 1986. **37**(3): p. 192-4.
229. Raftopoulos, Y., et al., *Tumor implantation after computed tomography-guided biopsy of lung cancer*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2000. **119**(6): p. 1288-9.
230. Redwood, N., D. Beggs, and W.E. Morgan, *Dissemination of tumour cells from fine needle biopsy*. Thorax, 1989. **44**(10): p. 826-7.
231. Sacchini, V., et al., *Percutaneous transthoracic needle aspiration biopsy: a case report of implantation metastasis*. Eur J Surg Oncol, 1989. **15**(2): p. 179-83.
232. Seyfer, A.E., et al., *Chest wall implantation of lung cancer after thin-needle aspiration biopsy*. Ann Thorac Surg, 1989. **48**(2): p. 284-6.
233. Sing, R.F., et al., *Chest wall metastasis after percutaneous fine-needle aspiration biopsy*. J Am Osteopath Assoc, 1996. **96**(9): p. 546-7.

234. Smith, B.D., et al., *Challenging problems in malignancy: case 2. Isolated needle-track recurrence following fine needle aspiration for non-small-cell lung cancer*. J Clin Oncol, 2004. **22**(18): p. 3828-9.
235. Wolinsky, H. and M.W. Lischner, *Needle track implantation of tumor after percutaneous lung biopsy*. Ann Intern Med, 1969. **71**(2): p. 359-62.
236. Yoshikawa, T., et al., *Lung cancer implantation in the chest wall following percutaneous fine needle aspiration biopsy*. Jpn J Clin Oncol, 2000. **30**(10): p. 450-2.
237. Davies, N.M., P.J. Livesley, and S.R. Cannon, *Recurrence of an osteosarcoma in a needle biopsy track*. J Bone Joint Surg Br, 1993. **75**(6): p. 977-8.
238. Iemsawatdikul, K., et al., *Seeding of osteosarcoma in the biopsy tract of a patient with multifocal osteosarcoma*. Pediatr Radiol, 2005. **35**(7): p. 717-21.
239. Zoubek, A., et al., *Mobilization of tumour cells during biopsy in an infant with Ewing sarcoma*. Eur J Pediatr, 1996. **155**(5): p. 373-6.
240. Bong, J.L., R.M. Herd, and J.A. Hunter, *Incisional biopsy and melanoma prognosis*. J Am Acad Dermatol, 2002. **46**(5): p. 690-4.
241. Lees, V.C. and J.C. Briggs, *Effect of initial biopsy procedure on prognosis in Stage 1 invasive cutaneous malignant melanoma: review of 1086 patients*. Br J Surg, 1991. **78**(9): p. 1108-10.
242. Robinson, A.J. and A.P. Brown, *Tumour seeding in a case of malignant melanoma due to fine needle aspiration of a lymph node*. J Plast Reconstr Aesthet Surg, 2010. **63**(7): p. e571-2.
243. Shah, J.N., et al., *Melanoma seeding of an EUS-guided fine needle track*. Gastrointest Endosc, 2004. **59**(7): p. 923-4.
244. van der Esch, E.P. and F.H. Rampen, *Punch biopsy of melanoma*. J Am Acad Dermatol, 1985. **13**(5 Pt 2): p. 899-902.
245. Metintas, M., et al., *CT-guided pleural needle biopsy in the diagnosis of malignant mesothelioma*. J Comput Assist Tomogr, 1995. **19**(3): p. 370-4.
246. Falleti, J., et al., *Cutaneous needle track seeding of mesothelioma diagnosed by fine needle aspiration cytology: a case report*. Acta Cytol, 2010. **54**(5 Suppl): p. 811-4.
247. Suzuki, K., et al., *Needle tract implantation clearly visualized by computed tomography following needle biopsy of malignant mesothelioma*. Eur J Cardiothorac Surg, 2006. **29**(6): p. 1051.
248. Scarsbrook, A.F., et al., *Recurrent solitary fibrous tumour of the pleura due to tumour seeding following ultrasound-guided transthoracic biopsy*. Clin Radiol, 2005. **60**(1): p. 130-2.
249. Liebens, F., et al., *Breast cancer seeding associated with core needle biopsies: a systematic review*. Maturitas, 2009. **62**(2): p. 113-23.
250. Phelan, S., et al., *Epithelial displacement during breast needle core biopsy causes diagnostic difficulties in subsequent surgical excision specimens*. J Clin Pathol, 2007. **60**(4): p. 373-6.

251. Youngson, B.J., M. Cranor, and P.P. Rosen, *Epithelial displacement in surgical breast specimens following needling procedures*. Am J Surg Pathol, 1994. **18**(9): p. 896-903.
252. Chen, A.M., B.G. Haffty, and C.H. Lee, *Local recurrence of breast cancer after breast conservation therapy in patients examined by means of stereotactic core-needle biopsy*. Radiology, 2002. **225**(3): p. 707-12.
253. Fitzal, F., et al., *Preoperative core needle biopsy does not increase local recurrence rate in breast cancer patients*. Breast Cancer Res Treat, 2006. **97**(1): p. 9-15.
254. King, T.A., et al., *Biopsy technique has no impact on local recurrence after breast-conserving therapy*. Breast J, 2001. **7**(1): p. 19-24.
255. Knight, R., et al., *Risk of needle-track seeding after diagnostic image-guided core needle biopsy in breast cancer*. Jsls, 2002. **6**(3): p. 207-9.
256. Uriburu, J.L., et al., *Local recurrence of breast cancer after skin-sparing mastectomy following core needle biopsy: case reports and review of the literature*. Breast J, 2006. **12**(3): p. 194-8.
257. Bott, S., et al., *Needle tract metastases in breast cancer*. Eur J Surg Oncol, 1999. **25**(5): p. 553.
258. Chao, C., et al., *Local recurrence of breast cancer in the stereotactic core needle biopsy site: case reports and review of the literature*. Breast J, 2001. **7**(2): p. 124-7.
259. Harter, L.P., et al., *Malignant seeding of the needle track during stereotaxic core needle breast biopsy*. Radiology, 1992. **185**(3): p. 713-4.
260. Jones, F.L., Jr., *Subcutaneous implantation of cancer: a rare complication of pleural biopsy*. Chest, 1970. **57**(2): p. 189-90.
261. Griffin, N., et al., *Image-guided biopsy in patients with suspected ovarian carcinoma: a safe and effective technique?* Eur Radiol, 2009. **19**(1): p. 230-5.
262. Bastacky, S.S., P.C. Walsh, and J.I. Epstein, *Needle biopsy associated tumor tracking of adenocarcinoma of the prostate*. J Urol, 1991. **145**(5): p. 1003-7.
263. Djavan, B., et al., *Safety and morbidity of first and repeat transrectal ultrasound guided prostate needle biopsies: results of a prospective European prostate cancer detection study*. J Urol, 2001. **166**(3): p. 856-60.
264. Moul, J.W., et al., *Risk factors for perineal seeding of prostate cancer after needle biopsy*. J Urol, 1989. **142**(1): p. 86-8.
265. Addonizio, J.C. and S.N. Kapoor, *Perineal seeding of prostatic carcinoma after needle biopsy*. Urology, 1976. **8**(5): p. 513-5.
266. Baech, J., H. Gote, and D. Raahave, *Perineal seeding of prostatic carcinoma after Trucut biopsy*. Urol Int, 1990. **45**(6): p. 370-1.
267. Bernhardt, J., et al., *[Metastasis of prostate carcinoma to the lamina submucosa of the distal rectum in ulcerative colitis 2 years after transrectal prostate biopsy and radical prostatovesiculectomy]*. Urologe A, 2005. **44**(1): p. 64-7.

268. Blackard, C.E., J.A. Soucheray, and D.F. Gleason, *Prostatic needle biopsy with perineal extension of adenocarcinoma*. J Urol, 1971. **106**(3): p. 401-3.
269. Brausi, M., A. Latini, and P.D. Palladini, *Local seeding of anaplastic carcinoma of prostate after needle biopsy*. Urology, 1986. **27**(1): p. 63-4.
270. Burkholder, G.V. and J.J. Kaufman, *Local implantation of carcinoma of the prostate with percutaneous needle biopsy*. J Urol, 1966. **95**(6): p. 801-4.
271. Desai, S.G. and L.M. Woodruff, *Carcinoma of prostate. Local extension following perineal needle biopsy*. Urology, 1974. **3**(1): p. 87-8.
272. Emtage, J.B. and R. Perez-Marrero, *Extension of carcinoma of prostate along perineal needle biopsy tract*. Urology, 1986. **27**(6): p. 548-9.
273. Greenstein, A., et al., *Late appearance of perineal implantation of prostatic carcinoma after perineal needle biopsy*. Urology, 1989. **33**(1): p. 59-60.
274. Labardini, M.M. and R.M. Nesbit, *Perineal extension of adenocarcinoma of the prostate gland after punch biopsy*. J Urol, 1967. **97**(5): p. 891-3.
275. Moul, J.W., et al., *Perineal seeding of prostate cancer as the only evidence of clinical recurrence 14 years after needle biopsy and radical prostatectomy: molecular correlation*. Urology, 1998. **51**(1): p. 158-60.
276. Puigvert, A., C. Elizalde, and J.A. Matz, *Perineal implantation of carcinoma of the prostate following needle biopsy: a case report*. J Urol, 1972. **107**(5): p. 821-4.
277. Ryan, P.G. and W.B. Peeling, *Perineal prostatic tumour seedling after 'Tru-Cut' needle biopsy: case report and review of the literature*. Eur Urol, 1990. **17**(2): p. 189-92.
278. Szentgyorgyi, E., *Perineal prostatic cancer seeding following Urocut needle biopsy*. Int Urol Nephrol, 1996. **28**(1): p. 87-90.
279. Thompson, I.M., et al., *Perineal recurrence of adenocarcinoma of prostate following radiation therapy*. Urology, 1988. **31**(3): p. 198-201.
280. Vaghefi, H., C. Magi-Galluzzi, and E.A. Klein, *Local recurrence of prostate cancer in rectal submucosa after transrectal needle biopsy and radical prostatectomy*. Urology, 2005. **66**(4): p. 881.
281. Warden, S.S., P.F. Schellhammer, and A. el-Mahdi, *Well differentiated carcinoma of the prostate seeding a perineal needle biopsy tract*. Br J Urol, 1984. **56**(4): p. 436.
282. Volpe, A., et al., *Contemporary results of percutaneous biopsy of 100 small renal masses: a single center experience*. J Urol, 2008. **180**(6): p. 2333-7.
283. Maturen, K.E., et al., *Renal mass core biopsy: accuracy and impact on clinical management*. AJR Am J Roentgenol, 2007. **188**(2): p. 563-70.
284. Jilani, G., et al., *Cutaneous metastasis of renal cell carcinoma through percutaneous fine needle aspiration biopsy: case report*. Dermatol Online J, 2010. **16**(2): p. 10.
285. Shenoy, P.D., et al., *Cutaneous seeding of renal carcinoma by Chiba needle aspiration biopsy. Case report*. Acta Radiol, 1991. **32**(1): p. 50-2.

286. Kiser, G.C., M. Totonchy, and J.M. Barry, *Needle tract seeding after percutaneous renal adenocarcinoma aspiration*. J Urol, 1986. **136**(6): p. 1292-3.
287. Gibbons, R.P., W.H. Bush, Jr., and L.L. Burnett, *Needle tract seeding following aspiration of renal cell carcinoma*. J Urol, 1977. **118**(5): p. 865-7.
288. Slywotzky, C. and M. Maya, *Needle tract seeding of transitional cell carcinoma following fine-needle aspiration of a renal mass*. Abdom Imaging, 1994. **19**(2): p. 174-6.
289. Andersen, J.R. and K. Steven, *Implantation metastasis after laparoscopic biopsy of bladder cancer*. J Urol, 1995. **153**(3 Pt 2): p. 1047-8.
290. Lee, I.S., S. Nguyen, and A.M. Shanberg, *Needle tract seeding after percutaneous biopsy of Wilms tumor*. J Urol, 1995. **153**(3 Pt 2): p. 1074-6.
291. Yamada, Y., et al., *[Random biopsy and recurrence risk in patients with bladder cancer]*. Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi, 1996. **87**(1): p. 61-6.
292. Eide, N. and L. Walaas, *Fine-needle aspiration biopsy and other biopsies in suspected intraocular malignant disease: a review*. Acta Ophthalmol, 2009. **87**(6): p. 588-601.
293. Shields, J.A., et al., *Fine-needle aspiration biopsy of suspected intraocular tumors. The 1992 Urwick Lecture*. Ophthalmology, 1993. **100**(11): p. 1677-84.
294. Shields, C.L., et al., *Fine-needle aspiration biopsy of iris tumors in 100 consecutive cases: technique and complications*. Ophthalmology, 2006. **113**(11): p. 2080-6.
295. Karlsson, B., et al., *Tumor seeding following stereotactic biopsy of brain metastases. Report of two cases*. J Neurosurg, 1997. **87**(2): p. 327-30.
296. Regis, J., et al., *Pineal region tumors and the role of stereotactic biopsy: review of the mortality, morbidity, and diagnostic rates in 370 cases*. Neurosurgery, 1996. **39**(5): p. 907-12; discussion 912-4.
297. Aichholzer, M., et al., *Epidural metastasis of a glioblastoma after stereotactic biopsy: case report*. Minim Invasive Neurosurg, 2001. **44**(3): p. 175-7.
298. Ashraf, R., et al., *Implantation metastasis of primary malignant rhabdoid tumor of the brain in an adult (one case report)*. Med Pediatr Oncol, 1997. **28**(3): p. 223-7.
299. Bouillot-Eimer, S., H. Loiseau, and A. Vital, *Subcutaneous tumoral seeding from a glioblastoma following stereotactic biopsy: case report and review of the literature*. Clin Neuropathol, 2005. **24**(6): p. 247-51.
300. Kim, J.E., et al., *Implantation metastasis along the stereotactic biopsy tract in anaplastic astrocytoma: a case report*. J Neurooncol, 2003. **61**(3): p. 215-8.
301. Perrin, R.G. and M. Bernstein, *Iatrogenic seeding of anaplastic astrocytoma following stereotactic biopsy*. J Neurooncol, 1998. **36**(3): p. 243-6.
302. Pierallini, A., et al., *Metastasis along the stereotactic biopsy trajectory in glioblastoma multiforme*. Acta Neurochir (Wien), 1999. **141**(9): p. 1011-2.
303. Rosenfeld, J.V., M.A. Murphy, and C.W. Chow, *Implantation metastasis of pineoblastoma after stereotactic biopsy. Case report*. J Neurosurg, 1990. **73**(2): p. 287-90.

304. Steinmetz, M.P., et al., *Metastatic seeding of the stereotactic biopsy tract in glioblastoma multiforme: case report and review of the literature*. J Neurooncol, 2001. **55**(3): p. 167-71.
305. Spinelli, C., et al., *Cutaneous spreading of parathyroid carcinoma after fine needle aspiration cytology*. J Endocrinol Invest, 2000. **23**(4): p. 255-7.
306. Agarwal, G., et al., *Implantation of parathyroid carcinoma along fine needle aspiration track*. Langenbecks Arch Surg, 2006. **391**(6): p. 623-6.
307. Ito, Y., et al., *Needle tract implantation of papillary thyroid carcinoma after fine-needle aspiration biopsy*. World J Surg, 2005. **29**(12): p. 1544-9.
308. Abelardo, E., et al., *Anaplastic thyroid carcinoma implantation after fine needle aspiration cytology*. J Laryngol Otol, 2007. **121**(3): p. 268-70.
309. Basu, A., et al., *Needle tract sinus following aspiration biopsy of papillary thyroid carcinoma: a case report*. Acta Cytol, 2008. **52**(2): p. 211-4.
310. Hales, M.S. and F.S. Hsu, *Needle tract implantation of papillary carcinoma of the thyroid following aspiration biopsy*. Acta Cytol, 1990. **34**(6): p. 801-4.
311. Ito, Y., et al., *Needle tract implantation of follicular neoplasm after fine-needle aspiration biopsy: report of a case*. Thyroid, 2006. **16**(10): p. 1059-62.
312. Karwowski, J.K., et al., *Needle track seeding of papillary thyroid carcinoma from fine needle aspiration biopsy. A case report*. Acta Cytol, 2002. **46**(3): p. 591-5.
313. Panunzi, C., et al., *Cutaneous seeding of a follicular thyroid cancer after fine-needle aspiration biopsy?* Diagn Cytopathol, 1994. **10**(2): p. 156-8.
314. Tamiolakis, D., et al., *Papillary thyroid carcinoma metastasis most probably due to fine needle aspiration biopsy. A case report*. Acta Dermatovenerol Alp Panonica Adriat, 2006. **15**(4): p. 169-72.
315. Uchida, N., et al., *Needle track dissemination of follicular thyroid carcinoma following fine-needle aspiration biopsy: report of a case*. Surg Today, 2007. **37**(1): p. 34-7.
316. Matsumoto, K., et al., *Chest wall implantation of thymic cancer after computed tomography-guided core needle biopsy*. Eur J Cardiothorac Surg, 2007. **32**(1): p. 171-3.
317. Kattach, H., et al., *Seeding of stage I thymoma into the chest wall 12 years after needle biopsy*. Ann Thorac Surg, 2005. **79**(1): p. 323-4.
318. Fujiwara, K., et al., *[Needle tract implantation of thymoma after transthoracic needle biopsy]*. Kyobu Geka, 2003. **56**(6): p. 448-51.
319. Nagasaka, T., N. Nakashima, and H. Nunome, *Needle tract implantation of thymoma after transthoracic needle biopsy*. J Clin Pathol, 1993. **46**(3): p. 278-9.
320. Fowler, N., E. Asatiani, and B. Cheson, *Needle tract seeding after bone marrow biopsy in non-Hodgkin lymphoma*. Leuk Lymphoma, 2008. **49**(1): p. 156-8.
321. Ginaldi, S. and C.D. Williams, *Seeding of malignant lymphoma along the tract after bone marrow biopsy*. South Med J, 1985. **78**(8): p. 1007-8.

322. Roa, W.H., et al., *Implantation metastasis of primary central nervous system lymphoma complicating radiotherapy outcome*. Am J Clin Oncol, 1999. **22**(1): p. 29-31.
323. Kansara, G., M. Hussain, and J. Dimauro, *A case of plasmacytoma in muscle as a complication of needle tract seeding after percutaneous bone marrow biopsy*. Am J Clin Pathol, 1989. **91**(5): p. 604-6.
324. Jones, O.M., et al., *Biopsy of resectable colorectal liver metastases causes tumour dissemination and adversely affects survival after liver resection*. Br J Surg, 2005. **92**(9): p. 1165-8.
325. Rodgers, M.S., et al., *Risk of dissemination with biopsy of colorectal liver metastases*. Dis Colon Rectum, 2003. **46**(4): p. 454-8; discussion 458-9.
326. Al-Leswas, D., D.A. O'Reilly, and G.J. Poston, *Biopsy of solid liver tumors: adverse consequences*. Hepatobiliary Pancreat Dis Int, 2008. **7**(3): p. 325-7.
327. Metcalfe, M.S., et al., *Useless and dangerous--fine needle aspiration of hepatic colorectal metastases*. Bmj, 2004. **328**(7438): p. 507-8.
328. Abdelli, N., et al., *[Subcutaneous seeding on the tract of percutaneous cytologic puncture with a fine needle of a hepatic metastasis from colonic adenocarcinoma]*. Gastroenterol Clin Biol, 1994. **18**(6-7): p. 652-6.
329. John, T.G. and O.J. Garden, *Needle track seeding of primary and secondary liver carcinoma after percutaneous liver biopsy*. HPB Surg, 1993. **6**(3): p. 199-203; discussion 203-4.
330. Vergara, V., et al., *Colon cancer seeding after percutaneous fine needle aspiration of liver metastasis*. J Hepatol, 1993. **18**(3): p. 276-8.
331. Goletti, O., et al., *Subcutaneous implantation of liver metastasis after fine needle biopsy*. Eur J Surg Oncol, 1992. **18**(6): p. 636-7.
332. McGrath, F.P., et al., *Cutaneous seeding following fine needle biopsy of colonic liver metastases*. Clin Radiol, 1991. **43**(2): p. 130-1.
333. Scheele, J. and A. Altendorf-Hofmann, *Tumor implantation from needle biopsy of hepatic metastases*. Hepatogastroenterology, 1990. **37**(3): p. 335-7.
334. Gunter, E., et al., *[Needle tract metastasis following sonographically guided puncture of a mesenteric lymph node metastasis in Pancoast's tumor]*. Dtsch Med Wochenschr, 1992. **117**(3): p. 88-90.
335. Chen, Y.J., et al., *Local metastases along the tract of needle: a rare complication of vertebroplasty in treating spinal metastases*. Spine (Phila Pa 1976), 2007. **32**(21): p. E615-8.
336. Habscheid, W., et al., *[Puncture track metastasis after ultrasound-guided fine-needle puncture biopsy. A rare complication?]*. Dtsch Med Wochenschr, 1990. **115**(6): p. 212-5.
337. Mody, M.K., E.A. Kazerooni, and M. Korobkin, *Percutaneous CT-guided biopsy of adrenal masses: immediate and delayed complications*. J Comput Assist Tomogr, 1995. **19**(3): p. 434-9.

338. Takahashi, T., et al., *[A case of pulmonary metastasis from carcinosarcoma of uterus with subcutaneous implantation of tumor cells along the needle tract after percutaneous needle biopsy of lung]*. Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi, 1992. **30**(7): p. 1333-7.
339. Screaton, N.J., L.H. Berman, and J.W. Grant, *Head and neck lymphadenopathy: evaluation with US-guided cutting-needle biopsy*. Radiology, 2002. **224**(1): p. 75-81.
340. Andersson, R., et al., *Implantation metastases from gastrointestinal cancer after percutaneous puncture or biliary drainage*. Eur J Surg, 1996. **162**(7): p. 551-4.
341. Hansen, N.M., et al., *Manipulation of the primary breast tumor and the incidence of sentinel node metastases from invasive breast cancer*. Arch Surg, 2004. **139**(6): p. 634-9; discussion 639-40.
342. Carter, B.A., et al., *Benign transport of breast epithelium into axillary lymph nodes after biopsy*. Am J Clin Pathol, 2000. **113**(2): p. 259-65.
343. Peters-Engl, C., et al., *The impact of preoperative breast biopsy on the risk of sentinel lymph node metastases: analysis of 2502 cases from the Austrian Sentinel Node Biopsy Study Group*. Br J Cancer, 2004. **91**(10): p. 1782-6.
344. Dyavanagoudar, S., et al., *Reverse transcriptase polymerase chain reaction study to evaluate dissemination of cancer cells into circulation after incision biopsy in oral squamous cell carcinoma*. Indian J Dent Res, 2008. **19**(4): p. 315-9.
345. Hara, N., et al., *Frequency of PSA-mRNA-bearing cells in the peripheral blood of patients after prostate biopsy*. Br J Cancer, 2001. **85**(4): p. 557-62.
346. Polascik, T.J., et al., *Influence of sextant prostate needle biopsy or surgery on the detection and harvest of intact circulating prostate cancer cells*. J Urol, 1999. **162**(3 Pt 1): p. 749-52.
347. Moreno, J.G., et al., *Transrectal ultrasound-guided biopsy causes hematogenous dissemination of prostate cells as determined by RT-PCR*. Urology, 1997. **49**(4): p. 515-20.
348. Yuan, J.J., et al., *Effects of rectal examination, prostatic massage, ultrasonography and needle biopsy on serum prostate specific antigen levels*. J Urol, 1992. **147**(3 Pt 2): p. 810-4.
349. Louha, M., et al., *Liver resection and needle liver biopsy cause hematogenous dissemination of liver cells*. Hepatology, 1999. **29**(3): p. 879-82.
350. Ramani, P., G. Thomas, and S. Ahmed, *Use of Rt-PCR in detecting disseminated cancer cells after incisional biopsy among oral squamous cell carcinoma patients*. J Cancer Res Ther, 2005. **1**(2): p. 92-7.
351. Hu, X.C. and L.W. Chow, *Fine needle aspiration may shed breast cells into peripheral blood as determined by RT-PCR*. Oncology, 2000. **59**(3): p. 217-22.
352. Laeseke, P.F., et al., *Postbiopsy bleeding in a porcine model: reduction with radio-frequency ablation--preliminary results*. Radiology, 2003. **227**(2): p. 493-9.
353. Proot, S.J. and J. Rothuizen, *High complication rate of an automatic Tru-Cut biopsy gun device for liver biopsy in cats*. J Vet Intern Med, 2006. **20**(6): p. 1327-33.

354. Gottfried, H.W. and B. Volkmer, [*Complications of transrectal prostate biopsy. Determination of current status*]. Urologe A, 2003. **42**(8): p. 1022-8.
355. Anderson, W.I., et al., *Presumptive subcutaneous surgical transplantation of a urinary bladder transitional cell carcinoma in a dog*. Cornell Vet, 1989. **79**(3): p. 263-6.
356. MacGillivray, K.C., R.W. Sweeney, and F. Del Piero, *Metastatic melanoma in horses*. J Vet Intern Med, 2002. **16**(4): p. 452-6.
357. Bonfanti, U., et al., *Percutaneous fine-needle biopsy of deep thoracic and abdominal masses in dogs and cats*. J Small Anim Pract, 2004. **45**(4): p. 191-8.
358. Ghisleni, G., et al., *Correlation between fine-needle aspiration cytology and histopathology in the evaluation of cutaneous and subcutaneous masses from dogs and cats*. Vet Clin Pathol, 2006. **35**(1): p. 24-30.
359. Osborne, C.A., et al., *Neoplasms of the canine and feline urinary bladder: incidence, etiologic factors, occurrence and pathologic features*. Am J Vet Res, 1968. **29**(10): p. 2041-55.
360. Moreira, H., Jr., et al., *Effect of pneumoperitoneal pressure on tumor dissemination and tumor recurrence at port-site and midline incisions*. Am Surg, 2001. **67**(4): p. 369-73.
361. Morioka, C.Y., et al., *Subcutaneously inoculated cells and implanted pancreatic cancer tissue show different patterns of metastases in Syrian golden hamsters*. Jop, 2000. **1**(4): p. 183-90.
362. Janes, S.M., et al., *Catheter-tract metastases associated with chronic indwelling pleural catheters*. Chest, 2007. **131**(4): p. 1232-4.
363. Stolier, A., J. Skinner, and E.A. Levine, *A prospective study of seeding of the skin after core biopsy of the breast*. Am J Surg, 2000. **180**(2): p. 104-7.
364. Raa, S.T., et al., *Surgery promotes implantation of disseminated tumor cells, but does not increase growth of tumor cell clusters*. J Surg Oncol, 2005. **92**(2): p. 124-9.
365. Wagner, D.E. and R.A. Cullen, *Primary melanoma: pitfalls in diagnostic biopsy techniques and interpretations*. Am J Surg, 1984. **148**(1): p. 99-102.
366. Nagi, C., I. Bleiweiss, and S. Jaffer, *Epithelial displacement in breast lesions: a papillary phenomenon*. Arch Pathol Lab Med, 2005. **129**(11): p. 1465-9.
367. Peters, M., et al., *Embolized mesothelial cells within mediastinal lymph nodes of three dogs with idiopathic haemorrhagic pericardial effusion*. J Comp Pathol, 2003. **128**(2-3): p. 107-12.
368. Lomax, L.G., R.D. Glock, and J.E. Hogan, *Experimentally induced porcine proliferative enteritis in specific-pathogen-free pigs*. Am J Vet Res, 1982. **43**(9): p. 1615-21.
369. Mack, D.L., et al., *Expression of truncated Int6/eIF3e in mammary alveolar epithelium leads to persistent hyperplasia and tumorigenesis*. Breast Cancer Res, 2007. **9**(4): p. R42.
370. Berthon, A., et al., *Constitutive beta-catenin activation induces adrenal hyperplasia and promotes adrenal cancer development*. Hum Mol Genet, 2010. **19**(8): p. 1561-76.

371. Sener, S.F. and E.F. Scanlon, *Irradiation induced salivary gland neoplasia*. Ann Surg, 1980. **191**(3): p. 304-6.
372. Leshin, B., W.L. White, and J.A. Koufman, *Radiation-induced squamous sialometaplasia*. Arch Dermatol, 1990. **126**(7): p. 931-4.
373. Grabarevic, Z., et al., *Comparative analysis of hepatocellular carcinoma in men and dogs*. Coll Antropol, 2009. **33**(3): p. 811-4.
374. Klopfleisch, R., et al., *Molecular carcinogenesis of canine mammary tumors: news from an old disease*. Vet Pathol, 2011. **48**(1): p. 98-116.
375. Morello, E., M. Martano, and P. Buracco, *Biology, diagnosis and treatment of canine appendicular osteosarcoma: Similarities and differences with human osteosarcoma*. Vet J, 2010.
376. Geyer, C., et al., *Immunohistochemical and ultrastructural investigation of granular cell tumours in dog, cat, and horse*. Zentralbl Veterinarmed B, 1992. **39**(7): p. 485-94.
377. Millanta, F., et al., *Comparison of steroid receptor expression in normal, dysplastic, and neoplastic canine and feline mammary tissues*. Res Vet Sci, 2005. **79**(3): p. 225-32.
378. Livraghi, T., et al., *Risk in fine-needle abdominal biopsy*. J Clin Ultrasound, 1983. **11**(2): p. 77-81.
379. Fornari, F., et al., *Complications of ultrasonically guided fine-needle abdominal biopsy. Results of a multicenter Italian study and review of the literature. The Cooperative Italian Study Group*. Scand J Gastroenterol, 1989. **24**(8): p. 949-55.
380. Gebel, M., et al., *[Ultrasound-guided fine needle puncture of the abdominal organs: indications, results, risks]*. Ultraschall Med, 1986. **7**(5): p. 198-202.
381. Nolsoe, C., et al., *Major complications and deaths due to interventional ultrasonography: a review of 8000 cases*. J Clin Ultrasound, 1990. **18**(3): p. 179-84.
382. Weiss, H., A. Weiss, and A. Scholl, *[Fatal complication of fine-needle biopsy of the liver]*. Dtsch Med Wochenschr, 1988. **113**(4): p. 139-42.
383. Bret, P.M., et al., *Hepatocellular carcinoma: diagnosis by percutaneous fine needle biopsy*. Gastrointest Radiol, 1988. **13**(3): p. 253-5.
384. Huang, G.T., et al., *Ultrasound-guided cutting biopsy for the diagnosis of hepatocellular carcinoma--a study based on 420 patients*. J Hepatol, 1996. **25**(3): p. 334-8.
385. Takamori, R., et al., *Needle-tract implantation from hepatocellular cancer: is needle biopsy of the liver always necessary?* Liver Transpl, 2000. **6**(1): p. 67-72.
386. Maturen, K.E., et al., *Lack of tumor seeding of hepatocellular carcinoma after percutaneous needle biopsy using coaxial cutting needle technique*. AJR Am J Roentgenol, 2006. **187**(5): p. 1184-7.
387. Kim, S.H., et al., *Needle-tract implantation in hepatocellular carcinoma: frequency and CT findings after biopsy with a 19.5-gauge automated biopsy gun*. Abdom Imaging, 2000. **25**(3): p. 246-50.

388. Chapoutot, C., et al., *[Needle-tract seeding after ultrasound-guided puncture of hepatocellular carcinoma. A study of 150 patients]*. Gastroenterol Clin Biol, 1999. **23**(5): p. 552-6.
389. Durand, F., et al., *Assessment of the benefits and risks of percutaneous biopsy before surgical resection of hepatocellular carcinoma*. J Hepatol, 2001. **35**(2): p. 254-8.
390. Kanematsu, M., et al., *Abdominal wall tumor seeding at sonographically guided needle-core aspiration biopsy of hepatocellular carcinoma*. AJR Am J Roentgenol, 1997. **169**(4): p. 1198-9.
391. Dumortier, J., et al., *Needle tract recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplantation*. Gut, 2000. **47**(2): p. 301.
392. Ng, K.K., et al., *Impact of preoperative fine-needle aspiration cytologic examination on clinical outcome in patients with hepatocellular carcinoma in a tertiary referral center*. Arch Surg, 2004. **139**(2): p. 193-200.
393. Shuto, T., et al., *Resection of needle-tract implantation after percutaneous puncture for hepatocellular carcinoma*. J Gastroenterol, 2004. **39**(9): p. 907-8.
394. Wang, C.W., et al., *Safety of fine-needle aspiration in patients with small hepatocellular carcinoma*. Hepatol Res, 2005. **31**(1): p. 31-35.
395. Saborido, B.P., et al., *Does preoperative fine needle aspiration-biopsy produce tumor recurrence in patients following liver transplantation for hepatocellular carcinoma?* Transplant Proc, 2005. **37**(9): p. 3874-7.
396. Sakurai, M., et al., *Needle tract implantation of hepatocellular carcinoma after percutaneous liver biopsy*. Am J Surg Pathol, 1983. **7**(2): p. 191-5.
397. Evans, G.H., S.A. Harries, and K.E. Hobbs, *Safety of and necessity for needle biopsy of liver tumours*. Lancet, 1987. **1**(8533): p. 620.
398. Onodera, H., et al., *Cutaneous seeding of hepatocellular carcinoma after fine-needle aspiration biopsy*. J Ultrasound Med, 1987. **6**(5): p. 273-5.
399. Park, Y.M., et al., *A case of subcutaneous seeding of hepatocellular carcinoma after fine needle aspiration biopsy*. Korean J Intern Med, 1989. **4**(1): p. 96-100.
400. Quaghebeur, G., et al., *Implantation of hepatocellular carcinoma after percutaneous needle biopsy*. J R Coll Surg Edinb, 1991. **36**(2): p. 127.
401. Isobe, H., et al., *Subcutaneous seeding of hepatocellular carcinoma following fine-needle aspiration biopsy*. J Clin Gastroenterol, 1993. **17**(4): p. 350-2.
402. Nakamuta, M., et al., *Transabdominal seeding of hepatocellular carcinoma after fine-needle aspiration biopsy*. J Clin Ultrasound, 1993. **21**(8): p. 551-6.
403. Yamada, N., et al., *Subcutaneous seeding of small hepatocellular carcinoma after fine needle aspiration biopsy*. J Gastroenterol Hepatol, 1993. **8**(2): p. 195-8.
404. Jourdan, J.L. and R.S. Stubbs, *Percutaneous biopsy of operable liver lesions: is it necessary or advisable?* N Z Med J, 1996. **109**(1035): p. 469-70.

405. Navarro, F., et al., *Diaphragmatic and subcutaneous seeding of hepatocellular carcinoma following fine-needle aspiration biopsy*. Liver, 1998. **18**(4): p. 251-4.
406. Michalopoulos, N.V., et al., *Needle tract seeding after vacuum-assisted breast biopsy*. Acta Radiol, 2008. **49**(3): p. 267-70.
407. Diaz, N.M., et al., *Modes of benign mechanical transport of breast epithelial cells to axillary lymph nodes*. Adv Anat Pathol, 2005. **12**(1): p. 7-9.
408. Hoorntje, L.E., et al., *Tumour cell displacement after 14G breast biopsy*. Eur J Surg Oncol, 2004. **30**(5): p. 520-5.
409. Liberman, L., et al., *Epithelial displacement after stereotactic 11-gauge directional vacuum-assisted breast biopsy*. AJR Am J Roentgenol, 1999. **172**(3): p. 677-81.
410. Youngson, B.J., L. Liberman, and P.P. Rosen, *Displacement of carcinomatous epithelium in surgical breast specimens following stereotaxic core biopsy*. Am J Clin Pathol, 1995. **103**(5): p. 598-602.
411. Grabau, D.A., et al., *Needle biopsy of breast cancer. Appearance of tumour cells along the needle track*. Eur J Surg Oncol, 1993. **19**(2): p. 192-4.
412. Eide, N., et al., *Fine needle aspiration biopsy in selecting treatment for inconclusive intraocular disease*. Acta Ophthalmol Scand, 1999. **77**(4): p. 448-52.
413. Char, D.H. and T. Miller, *Accuracy of presumed uveal melanoma diagnosis before alternative therapy*. Br J Ophthalmol, 1995. **79**(7): p. 692-6.
414. O'Hara, B.J., et al., *Fine needle aspiration biopsy in pediatric ophthalmic tumors and pseudotumors*. Acta Cytol, 1993. **37**(2): p. 125-30.
415. Foulds, W.S., *The uses and limitations of intraocular biopsy*. Eye (Lond), 1992. **6** (Pt 1): p. 11-27.
416. Glasgow, B.J., et al., *Quantitation of tumor seeding from fine needle aspiration of ocular melanomas*. Am J Ophthalmol, 1988. **105**(5): p. 538-46.
417. Augsburger, J.J. and J.A. Shields, *Fine needle aspiration biopsy of solid intraocular tumors: indications, instrumentation and techniques*. Ophthalmic Surg, 1984. **15**(1): p. 34-40.
418. Karcioglu, Z.A., R.A. Gordon, and G.L. Karcioglu, *Tumor seeding in ocular fine needle aspiration biopsy*. Ophthalmology, 1985. **92**(12): p. 1763-7.
419. Jensen, O.A. and S.R. Andersen, *Late complications of biopsy in intraocular tumors*. Acta Ophthalmol (Copenh), 1959. **37**: p. 568-75.
420. Caminal, J.M., et al., *Epibulbar seeding at the site of a transvitreal fine-needle aspiration biopsy*. Arch Ophthalmol, 2006. **124**(4): p. 587-9.
421. Decaussin, M., et al., *Cytological aspiration of intraocular retinoblastoma in an 11-year-old boy*. Diagn Cytopathol, 1998. **19**(3): p. 190-3.
422. Char, D.H. and T.R. Miller, *Fine needle biopsy in retinoblastoma*. Am J Ophthalmol, 1984. **97**(6): p. 686-90.

14 Anhang

Anhang 1 – Checkliste zur ‚PRISMA reporting guideline‘ nach Moher et al. 2009 [133]

Section/topic	#	Checklist item	Reported on page #
TITLE			
Title	1	Identify the report as a systematic review, meta-analysis, or both.	-
ABSTRACT			
Structured summary	2	Provide a structured summary including, as applicable: background; objectives; data sources; study eligibility criteria, participants, and interventions; study appraisal and synthesis methods; results; limitations; conclusions and implications of key findings; systematic review registration number.	94
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of what is already known.	1
Objectives	4	Provide an explicit statement of questions being addressed with reference to participants, interventions, comparisons, outcomes, and study design (PICOS).	19
METHODS			
Protocol and registration	5	Indicate if a review protocol exists, if and where it can be accessed (e.g., Web address), and, if available, provide registration information including registration number.	20
Eligibility criteria	6	Specify study characteristics (e.g., PICOS, length of follow - up) and report characteristics (e.g., years considered, language, publication status) used as criteria for eligibility, giving rationale.	20
Information sources	7	Describe all information sources (e.g., databases with dates of coverage, contact with study authors to identify additional studies) in the search and date last searched.	23
Search	8	Present full electronic search strategy for at least one database, including any limits used, such that it could be repeated.	23
Study selection	9	State the process for selecting studies (i.e., screening, eligibility, included in systematic review, and, if applicable, included in the meta - analysis).	24
Data collection process	10	Describe method of data extraction from reports (e.g., piloted forms, independently, in duplicate) and any processes for obtaining and confirming data from investigators.	24
Data items	11	List and define all variables for which data were sought (e.g., PICOS, funding sources) and any assumptions and simplifications made.	24
Risk of bias in individual studies	12	Describe methods used for assessing risk of bias of individual studies (including specification of whether this was done at the study or outcome level), and how this information is to be used in any data synthesis.	24
Summary measures	13	State the principal summary measures (e.g., risk ratio, difference in means).	27
Synthesis of results	14	Describe the methods of handling data and combining results of studies, if done, including measures of consistency (e.g., I^2) for each meta - analysis.	27
Risk of bias across studies	15	Specify any assessment of risk of bias that may affect the cumulative evidence (e.g., publication bias, selective reporting within studies).	24

noch Anhang 1

Section/topic	#	Checklist item	Reported on page #
Additional analyses	16	Describe methods of additional analyses (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression), if done, indicating which were pre - specified.	27
RESULTS			
Study selection	17	Give numbers of studies screened, assessed for eligibility, and included in the review, with reasons for exclusions at each stage, ideally with a flow diagram.	28
Study characteristics	18	For each study, present characteristics for which data were extracted (e.g., study size, PICOS, follow-up period) and provide the citations.	29 ff.
Risk of bias within studies	19	Present data on risk of bias of each study and, if available, any outcome level assessment (see item 12).	-
Results of individual studies	20	For all outcomes considered (benefits or harms), present, for each study: (a) simple summary data for each intervention group (b) effect estimates and confidence intervals, ideally with a forest plot.	29 ff.
Synthesis of results	21	Present results of each meta-analysis done, including confidence intervals and measures of consistency.	29 ff.
Risk of bias across studies	22	Present results of any assessment of risk of bias across studies (see Item 15).	70, 75, 83
Additional analysis	23	Give results of additional analyses, if done (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression [see Item 16]).	-
DISCUSSION			
Summary of evidence	24	Summarize the main findings including the strength of evidence for each main outcome; consider their relevance to key groups (e.g., healthcare providers, users, and policy makers).	69 ff.
Limitations	25	Discuss limitations at study and outcome level (e.g., risk of bias), and at review-level (e.g., incomplete retrieval of identified research, reporting bias).	70, 75, 83
Conclusions	26	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence, and implications for future research.	70 ff., 80, 93
FUNDING			
Funding	27	Describe sources of funding for the systematic review and other support (e.g., supply of data); role of funders for the systematic review.	-

Anhang 2 – Übersicht der tiermedizinischen Veröffentlichungen zur Beeinflussung der lokalen Metastasierung nach diagnostischer Biopsieentnahme

Tumorart	Art der Biopsieentnahme	Biopsierte Tumore	Anzahl Beeinflussungen	Art der Beeinflussung	Inzidenz*	Tierart	Beobachtungszeitraum	Autor
Lungenkarzinom	FNA	1	1	NTM	k.A.	Katze	2 Wo	[133]
Prostatakarzinom	FNA	1	1	NTM	k.A.	Hund	8 Mnt	[136]
Übergangsepithelkarzinome der Harnblase	FNA	2	2	NTM	k.A.	Hund	3 + 10 Mnt	[135]
	FNA	1	1	NTM	k.A.	Hund	5 Mnt	
Übergangsepithelkarzinome der Harnröhre	FNA	1	1	NTM	k.A.	Hund	2 Mnt	[136]

FNA = Feinnadel-Aspiration, NTM = Stichkanal-Metastase, k.A. = keine Angabe möglich, Wo = Wochen, Mnt = Monate

* Inzidenz = Auftretenswahrscheinlichkeit der Biopsieentnahme-bedingten Beeinflussungen der Metastasierung

Anhang 3 – Übersicht der tierexperimentellen Veröffentlichungen zur Beeinflussung der lokalen Tumorzellverschleppung oder Metastasierung nach diagnostischer Biopsieentnahme

Tumorart	Tumor-Induktion	Art der Biopsieentnahme	Biopsierte Tumore	Anzahl Beeinflussungen	Art der Beeinflussung	Inzidenz*	Tierart	Beobachtungszeitraum	Autor
Pankreaskarzinom	BOP-Injektion (Pankreas)	Laparotomie + Inzision	10	1 [#]	Metastasen in Bauchwand	10%	Hamster	12 Wo	[154]
		Laparoskopie + Inzision	20	2 [#]	PSM	10%			
Osteosarkom	(radioaktive Partikel als Tumorzellersatz)	Inzision	26	26	Tumorzellgroße radioaktive Partikel (lokal und peripher)	100%	Hund	20 min + 4 d	[137]
		Nadel	12	12		100%	Hund	1 min + 4 d	[138]
Plattenepithelkarzinom	DMBA-Injektion (buccal)	Inzision + danach Inzision mit benutzter Klinge in verschiedenen Körperregionen	19	19	TZ im Klingenabklatschpräparat	100%	Hamster	direkt nach Biopsieentnahme	[142]
			19	4-9 (je nach Körperregion)	TZ im Inzisionsbereich	21,05 – 47,37%		3 h	
			17	0-7 (je nach Körperregion)	IM	0 – 41,18%		7 Wo	
	Injektion von Vx2 – Karzinom-Zellen (subkutan, Hinterbein)	Palpation + danach FNA der regionären Lymphknoten	12	10	TZ an Punktionsstelle der Lymphknoten	83,33%	Kaninchen	direkt nach Biopsieentnahme	[141]
Mammakarzinom	subkutane Transplantation von Tumorzellen (Hintergliedmaße)	Drill+Exzision nach 24h Exzision	10	1	Lokalrezidive	10%	Ratte	50 d	[149]
			10	1		10%			
Aszites-wachsende Melanom-, Rhabdomyosarkom- und Fibrosarkomzellen	Transplantation von TZ (subkutan, Hinterbein)	FNA	165	12	LR	7,27%	Maus	60 d	[153]
		Inzision	82	2		2,44%			
Aszites-wachsende Sarkom-, Fibrosarkom- und Mammakarzinomzellen	Transplantation von TZ (intraperitoneal)	Exzision (Kontrolle)**	80	4	Nachweis von 10 ³ - 10 ⁴ markierten TZ im Stichkanal	5%	Maus	4 h	[152]
			(91)**	(4)**		100%			
			97	62	NTM	63,92%	bis 3 Mnt		

...

noch Anhang 3

Tumorart	Tumor-Induktion	Art der Biopsieentnahme	Biopsierte Tumore	Anzahl Beeinflussungen	Art der Beeinflussung	Inzidenz*	Tierart	Beobachtungszeitraum	Autor
Aszites-wachsende Sarkom- und Mammarkarzinomzellen	Transplantation von TZ (subkutan)	Nadel	40	20	NTM	50%	Ratte	3 – 5 d	[150]
	Transplantation von TZ (intraperitoneal)		40 (Aszites-Punktion)	a) 190 - 240 TZ pro mikroskopischem Gesichtsfeld b) 27	a) TZ b) NTM	a) k.A. b) 67,5%			

BOP = N-nitrosobis-2-oxopropyl-amin, DMBA = 9,10-dimethyl-1,2-benzanthrazen, FNA = Feinnadel-Aspiration, TZ = Tumorzellen, IM = Impfmetastase, NTM = Stichkanal-Metastasen, PSM = Trokar-Einstichstellen-Metastasen, LR = Lokalrezidiv, k.A. = keine Angaben, Mnt = Monate, Wo = Wochen, d = Tage, h = Stunden, min = Minute

* Inzidenz = Auftretenswahrscheinlichkeit der Biopsieentnahme-bedingten Beeinflussungen der Metastasierung

** Kontrollgruppen ohne Biopsieentnahme

Unterschied zwischen den verschiedenen Biopsieentnahme-Gruppen nicht statistisch signifikant

Anhang 4 – Übersicht der tierexperimentellen Veröffentlichungen zum Nachweis von Tumorzellen in Lymphgefäßen oder dem peripheren Blut nach diagnostischer Biopsieentnahme

Tumorart	Tumor-Induktion	Art der Biopsieentnahme	Biop-tierte Tumore	Tiere mit positivem Tumorzellnachweis im peripheren Blut	Tiere mit positivem Tumorzellnachweis in Lymphgefäßen	Nach-weismethode	Inzidenz*	Tier-art	Zeit nach Biopsieentnahme	Autor
Plattene-pithelkarzi-nome	subkutane Injek-tion von Tumorzellen (Hinter-gliedmaße)	FNA (Palpation)	16	1 [#] /9 (1 [#] /9)	1 ^{##} /7 (1 ^{##} /7)	zytolo-gisch	Blut: 11,1% (11,1%) Lymphgefäße: 14,3% (14,3%)	Kanin-chen	20 min (5 min)	[141]
	DMBA-Injektion (buccal, lingual)	Inzision (Kontrolle)	44 (42)	-	18 (8)	histolo-gisch	40,9% (19,1%)	Hams-ter	3 – 4 Wo	[146]
Mammakar-zinome	subkutane Trans-plantation von Tumorzellen (Hintergliedmaße)	Drill (Kontrolle)	20	2		zytolo-gisch	10%	Ratte	10 min vor Biopsieentnahme	[149]
			(10)	1 (2)	-		5% (20%)		10 min bei Tumordurchmesser 2 cm	

Zahlen in Klammern entsprechen den Ergebnissen der Kontrollgruppen ohne Biopsieentnahme, FNA = Feinnadel-Aspiration, DMBA = 9,10-dimethyl-1,2-benzanthrazen, min = Minuten, Wo = Wochen

* Inzidenz = Anteiliger positiver Tumorzellnachweis

[#]/^{##} Es handelte sich jeweils um das gleiche Tier

Anhang 5 – Übersicht der tierexperimentellen Veröffentlichungen zur Beeinflussung der Metastasierung in die regionären Lymphknoten nach diagnostischer Biopsieentnahme

Tumorart	Tumor-Induktion	Art der Biopsieentnahme	Biopsierte Tumore	Anzahl Metastasen in regionären Lymphknoten	Bemerkungen	Inzidenz*	Tierart	Beobachtungszeitraum	Autor			
Malignes kutanes Melanom	subkutane Transplantation von Tumorzellen (abdominal)	Inzision (Kontrolle)	6 (6)	0 (0)	-	0% (0%)	Hamster	2 Wo	[140]			
		Inzision (Kontrolle)	6 (7)	0 (0)	-	0% (0%)		4 Wo				
Plattenepithelkarzinome	subkutane Transplantation von Tumorzellen (Hintergliedmaße)	Inzision	19	7	Unterschied zwischen beiden Gruppen nicht statistisch signifikant	36,84%	Maus	bis zum Tod bzw. Erreichen der Abbruchkriterien (150 d – 12 Mnt)	[41]			
		Inzision + Tumorexzision nach 24h	19	4		21,05%						
		Palpation + Tumorexzision nach 15 min	17	4	Unterschied zwischen beiden Gruppen nicht statistisch signifikant	23,53%						
		(Kontrolle)	(16)	(0)	0% (0%)							
			Inzision (Kontrolle)	10 (10)	0 (0)	-	0% (0%)	Hamster	3 Wo	[147]		
			Inzision (Kontrolle)	10 (10)	4 (0)	Unterschied zwischen beiden Gruppen statistisch signifikant	40% (0%)		5 Wo			
		DMBA-Injektion (buccal, lingual)	Inzision (Kontrolle)	44 (42)	29 (13)	Unterschied zwischen beiden Gruppen statistisch signifikant	65,91% (30,95%)	Hamster	bis zum Tod bzw. Erreichen der Abbruchkriterien (3 – 4 Wo)	[146]		
			Exzision (Kontrolle)	16 (19)	7 (0)	-	43,75% (0%)				4 Wo	[145]
			Inzision (Kontrolle)	14 (14)	3 (3)	Unterschied zwischen beiden Gruppen nicht statistisch signifikant	21,43% (21,43%)				7 Wo	[144]
			Inzision	17	9	-	52,94%				7 Wo	[142]
		Inzision (Kontrolle)	20 (20)	0 (0)	-	0% (0%)	Hamster	6 Wo	[143]			
Mamma-karzinom	subkutane Transplantation von Tumorzellen (Hintergliedmaße)	Drill (Kontrolle)	20 (30)	0 (0)	-	0% (0%)	Ratte	25 d	[149]			

Zahlen in Klammern entsprechen den Ergebnissen der Kontrollgruppen ohne Biopsieentnahme

DMBA = 9,10-dimethyl-1,2-benzanthrazen, d = Tage, Wo = Wochen, Mnt = Monate

* Inzidenz = Auftretenswahrscheinlichkeit der Biopsieentnahme-bedingten Beeinflussungen der Metastasierung

Anhang 6 – Übersicht der tierexperimentellen Veröffentlichungen zur Beeinflussung der Fernmetastasierung nach diagnostischer Biopsieentnahme

Tumorart	Tumor-Induktion	Art der Biopsieentnahme	Biopsierte Tumore	Anzahl Fernmetastasen	Bemerkungen	Inzidenz*	Tierart	Beobachtungszeitraum	Autor	
Pankreaskarzinom	BOP-Injektion (Pankreas)	Laparotomie + Inzision	10	2	Fernmetastasen in Leber, Unterschied nicht statistisch signifikant	20%	Hamster	12 Wo	[154]	
		Laparoskopie + Inzision	20	9		45%				
Osteosarkom	subkutane Injektion von S-SLM Osteosarkomzellen (Rücken)	FNA	15	3	mittlere Anzahl Fernmetastasen in Lunge	k.A.	Ratte	3 Wo	[139]	
		Inzision	15	3,47						
		Exzision	10	2,64		k.A.		6 Wo		
		FNA	14	5,28						
		Inzision	15	8,47						
Exzision	10	0	(Kontrolle)	(15)	(3,44)					
Malignes kutanes Melanom	subkutane Implantation von Fortner's melanotic melanoma #1 (Abdomen)	Inzision	6	0	Fernmetastasen in Lunge und Herz	0%	Hamster	2 Wo	[140]	
		(Kontrolle)	(6)	(1)		(16,67%)				
		Inzision	6	3		50%		4 Wo		
		(Kontrolle)	(7)	(3)		(42,86%)				
		Inzision	55	41		74,55%				
Exzision	8	7	87,5%	6 Wo						
(Kontrolle)	(49)	(34)	(69,39%)							
Plattenepithelkarzinom	subkutane Transplantation von Tumorzellen (Hintergliedmaße)	Inzision	19	12	Unterschied zwischen beiden Gruppen nicht statistisch signifikant	63,16%	Maus	bis zum Tod bzw. Erreichen der Abbruchkriterien (150 d – 12 Mnt)	[41]	
		Inzision + Tumorexzision nach 24h	19	15		78,95%				
	DMBA-Injektion (buccal, lingual)		Inzision	10	0	Fernmetastasen in Lunge und Leber, Unterschied Inzision zur Kontrolle nicht statistisch signifikant	0%	Hamster	3 Wo	[147]
			(Kontrolle)	(10)	(0)		(0%)			
			Inzision	10	1		10%		5 Wo	
(Kontrolle)	(10)	(0)	(0%)	bis zum Tod bzw. Erreichen der Abbruchkriterien (3 – 4 Wo)						
Inzision	44	0	0%		Hamster					
(Kontrolle)	(42)	(0)	(0%)	Hamster	4 Wo	[146]				
Exzision	16	0	0%	Fernmetastasen in Lunge und Leber	0%	Hamster	4 Wo	[145]		
(Kontrolle)	(19)	(0)	(0%)							

noch Anhang 6

Tumorart	Tumor-Induktion	Art der Biopsieentnahme	Biopierte Tumore	Anzahl Fernmetastasen	Bemerkungen	Inzidenz*	Tierart	Beobachtungszeitraum	Autor
Plattenepithelkarzinom	DMBA-Injektion (buccal, lingual)	Inzision (Kontrolle)	14 (14)	0 (0)	Fernmetastasen in Lunge und Leber	0% (0%)	Hamster	20 Wo	[144]
		Inzision (Kontrolle)	20 (20)	0 (0)	Fernmetastasen in Lunge, Leber, Milz und Niere	0% (0%)	Hamster	6 Wo	[143]
Fibrosarkom	subkutane Transplantation von Tumorzellen (Fußballen)	FNA	88	81		92,05%	Maus	3 Wo	[151]
		Inzision	88	79		89,77%			
		Exzision	87	64		73,56%			
		(Palpation)	(87)	(87)		(100%)			
Mammakarzinom	subkutane Transplantation von Tumorzellen (Hintergliedmaße)	FNA	25	9		36%	Ratte	25 d	[149]
		Inzision	25	6		24%			
		Exzision	25	7		28%			
		(Palpation)	(25)	(18)		(72%)			
Aszites-wachsende Melanom-, Rhabdomyosarkom- und Fibrosarkomzellen	subkutane Transplantation von TZ (Hintergliedmaße)	Drill	20	3		15%	Maus	60 d	[153]
		Drill+Exzision nach 24h	10	0		0%			
		Exzision	10	1		10%			
		(Kontrolle)	(30)	(4)		(13,33%)			

Zahlen in Klammern entsprechen den Ergebnissen der Kontrollgruppen ohne Biopsieentnahme bzw. nach Tumorpalpation

BOP = N-nitrosobis-2-oxopropyl-amin, DMBA = 9,10-dimethyl-1,2-benzanthrazen, TZ = Tumorzellen, BT = Backentasche, FNA = Feinnadel-Aspiration, d = Tage, Wo = Wochen, Mnt = Monate, k.A. = keine Angabe möglich

* Inzidenz = Auftretenswahrscheinlichkeit der Biopsieentnahme-bedingten Beeinflussungen der Metastasierung

Anhang 7 – Übersicht der tierexperimentellen Veröffentlichungen zu sonstigen Beeinflussungen der Metastasierung nach diagnostischer Biopsieentnahme

Tumorart	Tumor-Induktion	Art der Biopsieentnahme	Biopsierte Tumore	Anzahl Beeinflussungen	Art der Beeinflussung	Tierart	Beobachtungszeitraum	Autor
Plattenepithelkarzinom	DMBA-Injektion (buccal)	Inzision (Kontrolle)	14 (14)	4,3g* (3,3g*)	Zunahme des Tumorwachstums, Unterschied zwischen den Gruppen nicht statistisch signifikant	Hamster	20 Wo	[144]

Zahlen in Klammern entsprechen den Ergebnissen der Kontrollgruppen ohne Biopsieentnahme

Wo = Wochen

* Gewicht der Backentaschen zum Versuchsende in Gramm

Anhang 8 – Übersicht der humanmedizinischen Studien zur lokalen Tumorzellverschleppung nach diagnostischer Biopsieentnahme

Tumorart	Art der Biopsieentnahme	Biopsierte Tumore	Anzahl Beeinflussungen	Art der Beeinflussung	Inzidenz*	Beobachtungszeitraum	Autor
Lungenkarzinom	FNA	20	12	Tumorzellen in Spülflüssigkeit nach Spülung der Lungenoberfläche von entnommenen, tumorösen Lungen vor bzw. nach FNA	60%	direkt nach Biopsieentnahme	[155]
	vor FNA	20	2		10%	direkt vor Biopsieentnahme	
Mammakarzinom	Stanze	238	112	Benigne Epithelzellen im Biopsiebereich	47,06%	direkt nach Biopsieentnahme	[249]
		193	32		16,58%	bis 35 d	
	CUN	47	2	Tumorzellen im Biopsiebereich	4,26%	7 – 24 d	[250]
	FNA, Stanze	13.686	167		1,22%	k.A.	
	Stanze	6	6		-	8 – 23 d	
	FNA, Stanze, Nadel	21	21		-	1 – 28 d	
	FNA	88	64	Tumorzellen in Blutropfen an Einstichstelle nach Biopsieentnahme	72,73%	direkt nach Biopsieentnahme	[158]
Nierentumore	FNA	10	6	Tumorzellen im Stichkanal nach FNA an entnommenen, tumorösen Nieren. (1 – 200 Tumorzellen/Abstrich)	60%	direkt nach Biopsieentnahme	[156]
			4/9	Perfusion der Nieren, Bestimmung der Tumorzellzahl (zytologisch)	44,4%		
	Palpation	5	nach FNA bzw. Palpation im Perfusat	50%	direkt nach Palpation		
Okulare Tumore	FNA	550	26	Tumorzellen im Stichkanal	4,73%	k.A.	[292]

FNA = Feinnadel-Aspiration, CUN = Schneidenadel, k.A. = keine Angaben, d = Tage

* Inzidenz = Auftretenswahrscheinlichkeit der Biopsieentnahme-bedingten Beeinflussungen der Metastasierung in %

Anhang 9 – Übersicht der humanmedizinischen Studien und Übersichtsarbeiten zur lokalen Metastasierung nach diagnostischer Biopsieentnahme geordnet nach Organ/Organsystem und Biopsieentnahmeart

Tumorart	Art der Biopsieentnahme	Biopsierte Tumore	Anzahl Beeinflussungen	Art der Beeinflussung	Bemerkung	Inzidenz#	Beobachtungszeitraum	Autor
HNO-Tumore								
Lymphadenopathien (Adenokarzinome, Karzinome, Melanome, Lymphome)	CUN	132	0	NTM	-	0%	6 Mnt – 5 a	[339]
Speicheldrüsen-Adenokarzinom und Plattenepithelkarzinom	FNA	6	2	NTM	-	33,3%	21 d	[172]
Tumore der Verdauungsorgane								
Hepatozelluläres Karzinom	CUN	726	16	NTM	kein statistisch signifikanter Unterschied zu FNA und Nadelbiopsieentnahme	2,2%	7 – 24 Mnt	[127]
		1.182	9	NTM (subkutan, intraperitoneal, muskulär)	-	0,76%	4 – 21 Mnt	[177]
		1.150	8	NTM	-	0,7%	22 – 415 d	[180]
	FNA	316	3	NTM	kein statistisch signifikanter Unterschied zu CUN und sonstiger Nadelbiopsieentnahme	0,95%	5 – 36 Mnt	[127]
		207	3	NTM	-	1,45%	k.A.	[130]
		2.528	5	NTM	-	0,2%	1 – 29 Mnt	[178]
		11.350	17	NTM	-	0,15%	2 – 6 Mnt	[179]
		106	1	NTM (Brustwand)	-	0,94%	2 Mnt	[182]
		166	1	NTM	-	0,6%	1 – 8 Mnt	[183]
		59	7	NTM	kein statistisch signifikanter Unterschied zu CUN und FNA	11,86%	7 Mnt – 4 a	[127]
	Nadel	511	6	NTM	-	1,17%	bis 39 Mnt	[130]
		32	0	NTM	-	0%	2 – 71 Mnt	[181]
	Stanze	50	2	NTM (Bauchwand)	-	4%	k.A.	[130]

...

noch Anhang 9

Tumorart	Art der Biopsieentnahme	Biopsierte Tumore	Anzahl Beeinflussungen	Art der Beeinflussung	Bemerkung	Inzidenz [#]	Beobachtungszeitraum	Autor
Gallenblasenkarzinom	FNA	9	1	NTM (Brust-/Bauchwand)	-	11,11%	2 Mnt	[182]
Lebermetastasen vom Kolonkarzinom	FNA	51	5	NTM (Brust-/Bauchwand)	-	9,8%	2 – 49 Mnt	
	Inzision Stanze	43	7	NTM (subkutan, peritoneal, intrahepatisch)	-	16,28%	median 21 Mnt	[325]
	FNA							
	Nadel	90	17	NTM	statistisch signifikant schlechtere 4-Jahres-Überlebensrate nach Nadelbiopsieentnahme	18,89%	k.A.	[324]
Pankreas-Adenokarzinom	Nadel	73	1	NTM	-	1,37%	5 Mnt	[198]
	Laparotomie mit Biopsieentnahme	62		Mehr intraabdominale Metastasen nach 2 und mehr laparotomischen Biopsieentnahmen	-	k.A.	k.A.	[208]
Tumore der Atmungsorgane								
Allgemein intrathorakale Tumore	Nadel	68.436*	8	NTM	-	0,01%	4 – 12 Mnt	[159]
Allgemein Lungentumore	Nadel	9.783	6	NTM	-	0,06%	k.A.	[213]
Lungenkarzinom	CUN	150	0	NTM	-	0%	k.A.	[215]
	Nadel	93	1	NTM	-	1,08%	12 – 69 Mnt	[216]
	FNA	4.365	8	NTM	-	0,18%	2 – 16 Mnt	[217]
	Stanze	339	0	NTM	-	0%	k.A.	[218]
Tumore der Knochen								
Osteosarkom	Stanze	10	0	NTM	-	0%	6 a	[169]
Tumore der Haut								
Malignes kutanes Melanom	Exzision	1.139	36	IM	kein statistisch signifikanter Unterschied zu Inzisions- und Schabebiopsieentnahme	3,16%	28 Mnt	[161]
		496	134	IM	kein statistisch signifikanter Unterschied zur Inzision	27,02%	k.A.	[240]

...

noch Anhang 9

Tumorart	Art der Biopsieentnahme	Biopsierte Tumore	Anzahl Beeinflussungen	Art der Beeinflussung	Bemerkung	Inzidenz [#]	Beobachtungszeitraum	Autor
Malignes kutanes Melanom	Exzision	79	4	IM	kein statistisch signifikanter Unterschied zu Inzisions- und Nadelbiopsieentnahme	5,06%	38 Mnt	[125]
		990	82	IM	kein statistisch signifikanter Unterschied zur Inzision	8,28%	≥ 5 a	[241]
	Inzision	282	14	IM	kein statistisch signifikanter Unterschied zu Exzisions- und Schabebiopsieentnahme	4,97%	28 Mnt	[161]
		265	76	IM	kein statistisch signifikanter Unterschied zur Exzision	28,68%	k.A.	[240]
		48	3	IM	kein statistisch signifikanter Unterschied zu Exzisions- und Nadelbiopsieentnahme	6,25%	38 Mnt	[125]
		96	13	IM	kein statistisch signifikanter Unterschied zur Exzision	13,54%	≥ 5 a	[241]
	Nadel	32	4	IM	kein statistisch signifikanter Unterschied zu Inzisions- und Exzisionsbiopsieentnahme	12,5%	38 Mnt	[125]
	Schabe	355	12	IM	kein statistisch signifikanter Unterschied zu Inzisions- und Exzisionsbiopsieentnahme	3,38%	28 Mnt	[161]
Tumore von Mesothel und Weichteilgewebe								
Pleuramesotheliom	Inzision	72	13	IM	kein statistisch signifikanter Unterschied zur Stanzbiopsieentnahme	18,06%	2 – 53 Mnt	[98]
	Nadel	39	2	NTM	-	5,13%	≥ 6 Mnt	[97]
		40	8	NTM	-	20%	1 – 13 Mnt	[99]
	Stanze	22	1	NTM	kein statistisch signifikanter Unterschied zur Inzision	4,55%	2 – 53 Mnt	[98]
		25	5	NTM	-	20%	k.A.	[245]
Tumore der Brustdrüse								
Mammakarzinom	Stanze	89	1	IM	-	1,12%	34 Mnt	[249]
		11	3	IM	-	27,27%	16 – 23 Mnt	[256]
	Inzision	47	0	IM	-	0%	16 – 23 Mnt	

...

noch Anhang 9

Tumorart	Art der Biopsieentnahme	Biopsierte Tumore	Anzahl Beeinflussungen	Art der Beeinflussung	Bemerkung	Inzidenz [#]	Beobachtungszeitraum	Autor
Mammakarzinom	FNA	58	4	NTM	-	6,9%	5 a	[163]
	Exzision	308	43	IM	-	13,96%		
Tumore der Harnorgane								
Nierenzellkarzinom	Nadel	66	Keine	-	-	0%	k.A.	[282]
	Stanze	59	Keine	-	-	0%	9 Mnt	[283]
Harnblasentumore	k.A.	13	8	IM im Biopsieentnahmebereich	-	61,54%	k.A.	[291]
Tumore von Auge und ZNS								
Uveales Melanom, Retinoblastom, Medulloepitheliom, Rhabdomyosarkom und nicht näher spezifizierte intraokulare Tumore	FNA	550	11	NTM	-	2%	k.A.	[292]
Okulare Tumore	FNA	100	0	NTM	-	0%	5 a	[294]
Iristumore	FNA	159	0	NTM	-	0%	k.A.	[293]
Gehirnmetastasen von nicht näher bezeichneten Tumoren	Nadel	22	2	NTM	-	9,09%	k.A.	[295]
Astrozytom, Glioblastom, Pineozytom / Pineoblastom	Nadel	370	1	NTM	-	0,27%	k.A.	[296]
Tumore der endokrinen Organe (z.B. Schilddrüse)								
Papilläres Schilddrüsenkarzinom	FNA	4.912	7	NTM	-	0,14%	2 – 131 Mnt	[307]
Tumore der weiblichen Geschlechtsorgane								
Ovarialkarzinom	CUN	60	0	NTM (kutan)	-	0%	2 – 72 Mnt	[261]
Tumore der männlichen Geschlechtsorgane								
Prostatakarzinom	Nadel	314	0	NTM	-	0%	k.A.	[263]
	Stanze	350	7	NTM	-	2%	k.A.	[262]
	Nadel	502	5	NTM (perineal)	-	0,996%	k.A.	[264]

...

noch Anhang 9

Tumorart	Art der Biopsieentnahme	Biopsierte Tumore	Anzahl Beeinflussungen	Art der Beeinflussung	Bemerkung	Inzidenz [#]	Beobachtungszeitraum	Autor
Tumore nicht näher bezeichneter Art und Lokalisation								
Abdominale Tumore	FNA	112.047	7	NTM	-	0,006%	k.A.	[129]
		5.000	5	NTM (kutan)	-	0,1%	k.A.	[171]
Nicht näher spezifizier- te Tumore	FNA	66.397	2	NTM	-	0,003%	k.A.	[124]
		95.070	6	NTM	-	0,006%	k.A.	[160]

FNA = Feinnadel-Aspiration, CUN = Schneidenadel, NTM = Stichkanal-Metastase, IM = Impfmetastase, k.A. = keine Angaben, a = Jahre, Mnt = Monate, d = Tage

*Die genannte Anzahl der Biopsien bezieht sich auf vom Autor ausgewerteten Fragebögen. Die in der ebenfalls durchgeführten Literaturübersicht enthaltenen Publikationen werden in den jeweiligen Kapiteln dieser Arbeit aufgeführt, da diese Tumore im Gegensatz zu den Fragebogen-Ergebnissen genau spezifiziert wurden.

[#] Inzidenz = Auftretenswahrscheinlichkeit der Biopsieentnahme-bedingten Beeinflussungen der Metastasierung

Anhang 10 – Übersicht der humanmedizinischen Studien zur Beeinflussung der Metastasierung in die regionären Lymphknoten nach diagnostischer Biopsieentnahme

Tumorart	Art der Biopsieentnahme	Biopsierte Tumore	Anzahl Beeinflussungen	Art der Beeinflussung	Bemerkung	Inzidenz*	Beobachtungszeitraum	Autor
Malignes kutanes Melanom	Exzision	1.139	220	LR in Lymphknoten	kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Biopsieentnahmearten	19,32%	28 Mnt	[161]
	Inzision	282	58			20,57%		
	Schabe	355	67			18,87%		
	Exzision	79	5	LR in Lymphknoten	kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Biopsieentnahmearten	6,33%	38 Mnt	[125]
	Inzision	48	3			6,25%		
	Nadel	32	2			6,25%		
	Stanze, Inzision, Schabe	25	1	Lymphknoten-Metastasen	-	4%	9 Mnt – 10 a	[365]
Mammakarzinom	Exzision	12	12	Epithelzell-Verschleppung (gut- oder bösartig) (Biopsierte Tumore: 7 DCIS, 8 IDC)	-	k.A.	2 Wo	[342]
	Nadel	3	3			k.A.		
	Exzision	323	103	Metastasen in regionären Lymphknoten (Biopsierte Tumore: Invasive Karzinome)	statistisch signifikanter Unterschied von FNA und Stanzbiopsieentnahme jeweils zur Exzision	31,89%	1 – 232 d	[341]
	Stanze	227	101			44,49%		
	FNA	126	59			46,83%		
		Stanze	818	310	Metastasen in regionären Lymphknoten (Biopsierte Tumore: Invasive Karzinome)	kein statistisch signifikanter Einfluss der Biopsieentnahme auf die Entwicklung von Lymphknoten-Metastasen, jedoch signifikant mehr Metastasen nach Stanzbiopsieentnahme verglichen mit FNA	37,9%	k.A.
	FNA	230	78	33,91%				

FNA = Feinnadel-Aspiration, LR = Lokalrezidiv, DCIS = Duktales *carcinoma in situ*, IDC = invasives duktales Karzinom, k.A. = keine Angaben, a = Jahre, Mnt = Monate, Wo = Wochen, d = Tage

* Inzidenz = Auftretenswahrscheinlichkeit der Biopsieentnahme-bedingten Beeinflussungen der Metastasierung

Anhang 11 – Übersicht der humanmedizinischen Studien zur Beeinflussung der Fernmetastasierung nach diagnostischer Biopsieentnahme

Tumorart	Art der Biopsieentnahme	Biopsierte Tumore	Anzahl Beeinflussungen	Art der Beeinflussung	Bemerkung	Inzidenz*	Beobachtungszeitraum	Autor
Hepatozelluläres Karzinom	Nadel	32	2	Fernmetastasen in Lunge, Nebennieren	-	6,25%	2 – 71 Mnt	[181]
Malignes kutanes Melanom	Exzision	1.139	0	Fernmetastasen	kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Biopsieentnahmearten	0%	28 Mnt	[161]
	Inzision	282	1					
	Schabe	355	0					
	Exzision	79	8	Fernmetastasen	statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Biopsieentnahmearten	10,13%	38 Mnt	[125]
	Inzision	48	15					
	Nadel	32	9					
	Stanze, Inzision, Schabe	25	1	Fernmetastasen	-	4%	9 Mnt – 10 a	[365]
Plattenepithelkarzinom	Inzision	25	4	Fernmetastasen, karzinomatöse Meningitis	-	16%	k.A.	[344]
	Exzision	10	0	Fernmetastasen	-	0%	2 – 25 Mnt	[162]
	Inzision	10	2					
Mammakarzinom	Exzision	308	46	Fernmetastasen	-	14,94%	5 a	[163]
	FNA	58	8					
Prostatakarzinom	Nadel	46	6	Fernmetastasen	-	13,04%	17 Mnt	[345]

FNA = Feinnadel-Aspiration, k.A. = keine Angaben, Mnt = Monate, a = Jahre

* Inzidenz = Auftretenswahrscheinlichkeit der Biopsieentnahme-bedingten Beeinflussungen der Metastasierung

Anhang 12 – Übersicht der humanmedizinischen Studien zu sonstigen Beeinflussungen der Metastasierung nach diagnostischer Biopsieentnahme

Tumorart	Art der Biopsieentnahme	Biopsierte Tumore	Anzahl Beeinflussungen	Art der Beeinflussung	Inzidenz*	Beobachtungszeitraum	Autor
Gutartige Speicheldrüsentumore	Inzision	1	1	Metaplasie	k.A.	1 – 4 Mnt	[167]
	FNA	8	8		k.A.		
Prostatakarzinom	Stanze	12	12	Zunahme der Tumorzellproliferation	k.A.	7 Wo	[164]
Harnröhren-Übergangsepithelkarzinom	Bürste	1	1	Vermehrtes Tumorwachstum	k.A.	k.A.	[165]
Schilddrüsenadenom	FNA	1	1	Hyperplasie	k.A.	kurz nach Biopsieentnahme	[166]

FNA = Feinnadel-Aspiration, k.A. = keine Angaben möglich, Mnt = Monate, Wo = Wochen

* Inzidenz = Auftretenswahrscheinlichkeit der Biopsieentnahme-bedingten Beeinflussungen der Metastasierung

Anhang 13 – Einzeldarstellung der in den Übersichtsarbeiten (Reviews) enthaltenen und bisher nicht separat aufgeführten Publikationen

Tumorart	Art der Biopsieentnahme	Biopsierte Tumore	Anzahl Beeinflussungen	Art der Beeinflussung	Bemerkung	Inzidenz*	Beobachtungszeitraum	Autor
Smith 1991 [129]								
Abdominale Tumore	FNA	11.700	2	NTM	-	0,017%	k.A.	[378]
Abdominale Tumore	FNA	63.108	3	NTM	-	0,005%	3 Mnt	[128]
Abdominale Tumore	FNA	10.766	1	NTM	-	0,009%	k.A.	[379]
Abdominale Tumore	FNA	2.072	0	NTM	-	0%	k.A.	[380]
Abdominale Tumore	FNA + größere Nadeln	4.200	0	NTM	-	0%	k.A.	[381]
Lebertumore	FNA	2.760	0	NTM	-	0%	k.A.	[382]
Hepatozelluläres Karzinom	FNA	1.060	0	NTM	-	0%	k.A.	[383]
Silva et al. 2008 [127]								
Hepatozelluläres Karzinom	CUN	420	9	NTM	kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den verwendeten verschiedenen CUN-Nadeln, kein Einfluss auf die Überlebensdauer der Patienten	2,14%	24 Mnt	[384]
Hepatozelluläres Karzinom	FNA	59	3	NTM	-	5,09%	7 Mnt – 4 a	[385]
Hepatozelluläres Karzinom	CUN	101	0	NTM	-	0%	k.A.	[386]
Hepatozelluläres Karzinom	Nadel	31	1	NTM	-	3,23%	5 Mnt	[198]
Hepatozelluläres Karzinom	CUN	205	7	NTM	statistisch signifikant mehr nach 3 Nadelvorführungen pro Biopsieentnahme als nach einer	3,42%	7 – 8 Mnt	[387]
Hepatozelluläres Karzinom	Nadel	150	4	NTM	-	2,67%	17 Mnt	[388]
Hepatozelluläres Karzinom	Nadel	135	2	NTM	-	1,48%	14 – 36 Mnt	[389]
Stigliano et al. 2007 [390]								
Hepatozelluläres Karzinom	Stanze	50	2	NTM (Bauchwand)	-	4%	k.A.	[130]
Hepatozelluläres Karzinom	Nadel	31	1	NTM	-	3,23%	k.A.	[391]
Hepatozelluläres Karzinom	FNA	91	1	NTM	nicht statistisch signifikant	1,1%	k.A.	[392]
Hepatozelluläres Karzinom	Nadel	480	5	NTM	-	1,04%	39 Mnt	[393]

...

noch Anhang 13

Tumorart	Art der Biopsieentnahme	Biopsierte Tumore	Anzahl Beeinflussungen	Art der Beeinflussung	Bemerkung	Inzidenz*	Beobachtungszeitraum	Autor
Hepatozelluläres Karzinom	FNA	90	0	NTM	-	0%	k.A.	[394]
Hepatozelluläres Karzinom	FNA	26	2	NTM	-	7,7%	k.A.	[395]
sowie die folgenden, bereits bei Silva et al. (2008) aufgeführten Publikationen: [198, 384-389]								
Schotman et al. 1999 [184]								
Hepatozelluläres Karzinom	Nadel	1	1	NTM	-	k.A.	8 Mnt	[396]
Hepatozelluläres Karzinom	Nadel	2	2	NTM	-	k.A.	12 Mnt + 4 a	[397]
Hepatozelluläres Karzinom	FNA	1	1	NTM	-	k.A.	3 Mnt	[398]
Hepatozelluläres Karzinom	FNA	1	1	NTM	-	k.A.	4 Mnt	[399]
Hepatozelluläres Karzinom	Nadel	1	1	NTM	-	k.A.	3 Wo	[400]
Hepatozelluläres Karzinom	FNA	1	1	NTM	-	k.A.	9 Mnt	[401]
Hepatozelluläres Karzinom	CUN	1	1	NTM	-	k.A.	2 Mnt	[329]
Hepatozelluläres Karzinom	FNA	1	1	NTM	-	k.A.	6 Mnt	[402]
Hepatozelluläres Karzinom	FNA	1	1	NTM	-	k.A.	13 Mnt	[403]
Hepatozelluläres Karzinom	Nadel	2	2	NTM	-	k.A.	6 Mnt	[404]
Hepatozelluläres Karzinom	FNA	1	1	NTM	-	k.A.	1 Mnt	[340]
Hepatozelluläres Karzinom	FNA	1	1	NTM (im Diaphragma)	-	k.A.	12 Mnt	[405]
Schotman et al. (eigener Fall)								
	CUN	1	1	NTM	-	k.A.	4 a	
Liebens et al. 2009 [249]								
Mammakarzinom (DCIS, IDC)	Stanze	31	0 (m: maligne) 2 (b: benigne)	Zellverschleppung im Biopsieentnahmebereich	-	m: 0% b: 6,45%	direkt nach Biopsieentnahme	[406]
Mammakarzinom (ILC, IDC, DCIS)	Stanze	207	112 (m: maligne) 23 (b: benigne)	Zellen in Nadelwaschsuspension nach Biopsieentnahme	statistisch signifikant mehr positive Zelnachweise bei DCIS und IDC, nicht signifikant mehr Zellen nach mehreren Biopsieentnahmen pro Tumor verglichen mit einer Biopsieentnahme	m: 54,11% b: 11,11%	direkt nach Biopsieentnahme	[157]

...

noch Anhang 13

Tumorart	Art der Biopsieentnahme	Biopsierte Tumore	Anzahl Beeinflussungen	Art der Beeinflussung	Bemerkung	Inzidenz*	Beobachtungszeitraum	Autor
Mammakarzinom (Stage I + II)	Stanze	189	2	LR im Biopsieentnahmebereich	-	1,06%	71 – 78 Mnt	[253]
	(Kontrolle)	530	11		-	2,08%		
Mammakarzinom	FNA, Stanze, Massage	352	114	Maligne Zellverschleppung im Biopsieentnahmebereich	-	32,39%	10 – 26 d	[407]
Mammakarzinom (DCIS, IDC)	FNA, Stanze	13.334	53	Zellverschleppung (benigne oder maligne) im Biopsieentnahmebereich	-	0,4%	k.A.	[366]
Mammakarzinom	Stanze	33	18	Maligne Zellverschleppung im Biopsieentnahmebereich	-	54,55%	0 – 35 d	[408]
Mammakarzinom (Stage 0 – II)	Stanze	551	38	LR im Biopsieentnahmebereich	-	6,9%	2 – 9 a	[252]
Mammakarzinom	Stanze	398	15	LR im Biopsieentnahmebereich	-	3,77%	2 – 90 Mnt	[255]
Mammakarzinom (IDC)	Stanze	211	6	LR im Biopsieentnahmebereich	-	2,84%	44 – 50 Mnt	[254]
Mammakarzinom (IDC)	Stanze	89	2	Maligne Zellverschleppung + eine sich daraus entwickelnde LR im Biopsieentnahmebereich	statistisch signifikant mehr LR nach mehreren Biopsieentnahmeversuchen pro Tumor	2,25%	2 – 20 d	[363]
Mammakarzinom (DCIS)	Stanze	28	2	Benigne Epithelzellverschleppung im Biopsieentnahmebereich	-	7,14%	27 d	[409]
Mammakarzinom	Stanze	43	12	Tumorzellen außerhalb des Tumors	-	27,91%	direkt nach Biopsieentnahme	[410]
Mammakarzinom	CUN	47	2	Maligne Zellverschleppung im Biopsieentnahmebereich	-	4,26%	7 – 24 d	[411]
Eide et al. 2009 [292]								
Intraokulare Tumore	FNA	59	Keine	-	-	0%	k.A.	[412]
Uveales Melanom	FNA	86	Keine	-	-	0%	k.A.	[413]

...

noch Anhang 13

Tumorart	Art der Biopsieentnahme	Biopsierte Tumore	Anzahl Beeinflussungen	Art der Beeinflussung	Bemerkung	Inzidenz*	Beobachtungszeitraum	Autor
Retinoblastom, Medulloepitheliom, Rhabdomyosarkom	FNA	38	Keine	-	-	0%	k.A.	[414]
Intraokulare Tumore	Nadel	300	Keine	-	-	0%	k.A.	[415]
Melanom	FNA	21	14	Tumorzell-Verschleppung	-	66,67%	direkt nach Biopsieentnahme	[416]
Uveales Melanom	FNA	13	Keine	-	-	0%	k.A.	[417]
Retinoblastom, Melanom	FNA	11	6	Tumorzell-Verschleppung	-	54,55%	direkt nach Biopsieentnahme	[418]
Intraokulare Tumore	Nadel	17	6	Tumorzell-Verschleppung	-	35,29%	k.A.	[419]
Melanom	FNA	1	1	NTM	-	k.A.	8 Mnt	[420]
Retinoblastom	FNA	1	Keine	-	-	0%	direkt nach Biopsieentnahme	[421]
Retinoblastom	FNA	3	Keine	-	-	0%	k.A.	[422]

FNA = Feinnadel-Aspiration, CUN = Schneidenadel, NTM = Stichkanal-Metastase, DCIS = Duktales *carcinoma in situ*, IDC = Invasives duktales Karzinom, ILC = Invasives lobuläres Karzinom, LR = Lokalrezidiv, k.A. = keine Angaben, a = Jahre, Mnt = Monate, Wo = Wochen, d = Tag

* Inzidenz = Auftretenswahrscheinlichkeit der Biopsieentnahme-bedingten Beeinflussungen der Metastasierung

15 Publikationsverzeichnis

Teile dieser Arbeit wurden bereits vorab veröffentlicht:

Klopfleisch R., Sperling C., Kershaw O., Gruber A.D.

Does the taking of biopsies affect the metastatic potential of tumours? A systematic review of reports on veterinary and human cases and animal models.

The Veterinary Journal, 2011 Nov;190(2): p. e31-42

16 Danksagung

Herrn Prof. Dr. Achim D. Gruber, Ph.D., Leiter des Institutes für Tierpathologie, danke ich für die Überlassung des Themas und die wertvollen Anmerkungen bei der Durchsicht meiner Manuskripte.

Weiterhin danke ich Frau Dr. Olivia Kershaw und insbesondere Herrn Prof. Dr. Robert Klopfeisch für die stets hilfsbereite und freundliche Betreuung meiner Arbeit, letzterem in erster Linie auch für die außerordentlich schnelle Durchsicht und Kommentierung.

17 Selbständigkeitserklärung

Hiermit bestätige ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig angefertigt habe. Ich versichere, dass ich ausschließlich die angegebenen Quellen und Hilfen in Anspruch genommen habe.

Berlin, den 10.11.2011

Christian Sperling