

Universität Ulm
Abteilung Frauenheilkunde und Geburtshilfe

Prof. Dr. med R. Kreienberg

**Prospektive, kontrollierte Multicenter- Studie zur Validation des
Sentinel-Node-Konzeptes beim Mammakarzinom**

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin der Medizinischen
Fakultät der Universität Ulm

Simon Biesenberger

geb. in Aalen

2005

Amtierender Dekan: Prof. Dr. Klaus-Michael Debatin

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Rolf Kreienberg

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Thomas Seufferlein

3. Tag der Promotion: 25.11.2005

1. Verzeichnisse

1.1 Inhaltsverzeichnis

1. Verzeichnisse	
1.1 Inhaltsverzeichnis	3
1.2 Abkürzungsverzeichnis	3
2. Einleitung	5
2.1 Fragestellung	10
3. Material und Methoden	11
3.1 Studiendesign	12
3.2 Die technische Durchführung der Lymphografie	12
3.3 Operatives Vorgehen	14
3.4 Histopathologische Aufbereitung	14
3.5 Datenerfassung	15
3.6 Statistik	16
3.7 Teilnehmende Zentren	17
4. Ergebnisse	18
4.1 Rekrutierung	18
4.2 Patientenkollektiv	18
4.3 Ergebnisse konventioneller diagnostischer Verfahren zur Beurteilung des Nodalstatus	23
4.4 Die Detektion des Sentinel-Node	24
4.5 Validität der Sentinel-Node-Biopsie	32
4.6 Histologie des Sentinel-Node	32
4.7 Lerneffekte	34
5. Diskussion	36
5.1 Patientenkollektiv	36
5.2 koventionelle Methoden zur Beurteilung des Nodalstatus	38
5.3 Detektion des Sentinel-Node	38
5.4 Validität der Sentinel-Node Biopsie zur Prädiktion des Nodalstatus	39
5.5 Histologische Eigenschaften des Sentinel-Node	41
5.6 Lerneffekte bei der Sentinel-Node-Biopsie	42
6. Zusammenfassung	43
7. Literaturverzeichnis	45
8. Anhang	53

1.2 Abkürzungsverzeichnis

cerb B2/HER-2/neu	-	Human EGFR
DCIS	-	duktales Karzinoma in Situ, entartete Zellen, die die Basalmembran noch nicht durchbrochen haben
DNA	-	desoxy ribonuclein acid, Trägermolekül des genetischen Codes
EGFR	-	Epidermal Growth Factor Receptor, Bindeprotein, dass bei der Einleitung der Mitose auftritt
FNR	-	Falsch-Negativ-Rate
G	-	Grading – histopathologische Angabe über die Differenzierung einer Tumorzelle
μSv	-	Microsievert, Einheit der Äquivalenzdosis
MRT	-	Magnetresonanztomographie
NIH/NCI	-	U.S. National Institutes of Health/National Cancer Institute
NSABP	-	National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project
NSN	-	Non-Sentinel-Node
PET	-	Positronenemissionstomografie
SN	-	Sentinel-Node, Lymphknoten, der als erste Station Lymphe von einem Malignom drainiert
SNB	-	Sentinel-Node Biopsie, gezielte Entnahme des erstdrainierenden Lymphknotens
S-Phase	-	Synthesephase im Zellzyklus
TNM	-	Von der Union internationale contre le cancer eingeführte Klassifikation für maligne Tumore, wobei T für Tumor, N für Nodus und M für Metastase steht
uPA	-	Urokinase Plasminogen Activator, Protease, die Plasminogen in Plasmin umwandelt

2. Einleitung

Um 1890 wurde von Rotter und Halstedt die radikale Mastektomie zur Therapie des Mammakarzinoms eingeführt. Bei dieser Operation wird der komplette Drüsenkörper, die Pektoralismuskulatur und alle Lymphabflussgebiete der Brust entfernt. Diese Operation war lange Zeit das Standardverfahren und wurde erst in den sechziger Jahren von der modifiziert radikalen Mastektomie in ihrer Bedeutung abgelöst. Die modifiziert radikale Operation beinhaltet die Entfernung der Brustdrüsenkörper, zusätzlich der Pektoralisfaszie und des axillären Lymphabflussgebietes. Dieses Verfahren führte bei geringerem Gewebstrauma zu einer gleichen stadienabhängigen Überlebensrate. U. Veronesi konnte 1981 in einer Studie mit Karzinomen bis zu einem Durchmesser von 2 cm aufzeigen, dass eine Entfernung des Brustquadranten, in dem sich der Tumor befand, mit nachfolgender Bestrahlung gleiche Ergebnisse für das tumorfreie Intervall und der Gesamtüberlebensrate zeigte wie die radikale Mastektomie nach Rotter und Halstedt [84]. Man konnte somit mit weniger radikalen Methoden vergleichbare Ergebnisse erzielen.

Die Entwicklung der weniger invasiven operativen Techniken wurde durch die Tatsache vorangetrieben, dass die Zahl der früh diagnostizierten, und damit kleinen Mammakarzinome immer mehr zunahm. Damit nahm auch die Zahl der Frauen mit Mammakarzinom ohne Lymphknotenbefall zu [15]. Dies war vor allem durch die besseren Aufklärungs- und Früherkennungsprogramme und den Einsatz der Mammografie möglich [29].

Noch ist die axilläre Lymphnodektomie integraler Bestandteil der aktuellen Standardtherapie des Mammakarzinoms [4, 47, 50], aber ihre Bedeutung wird diskutiert, seitdem Fischer et al. in der NSABP B04- Studie keinen signifikanten therapeutischen Effekt für die Axilladissektion nachgewiesen haben [25, 73]. Hinzu kommt, dass mit diesem operativen Eingriff eine deutliche Morbidität verbunden ist. Als chirurgisches Verfahren hat die axilläre Lymphnodektomie typische Komplikationen, wie Infektion oder Blutung, und es treten auch langwierige Spätkomplikationen auf. Um diese Langzeitmorbidity zu evaluieren haben Keramopoulos et al., Maunsell et al. und Kühn et al. Untersuchungen durchgeführt, bei denen die Patienten vor allem über Sensibilitätsverlust in 58 % - 73 % und in 16 % - 23 % über permanente Schmerzen im Arm bzw. Axilla geklagt haben [36, 40, 45]. Bei einer klinischen Untersuchung konnte man in 26 – 43 %

eine Kraftreduktion, in 32 – 46 % eine Einschränkung der Beweglichkeit und in 24% eine Schwellung des Armes auf der betroffenen Seite feststellen. Die axilläre Lymphnodektomie ist somit ein operativer Eingriff mit einer nicht unerheblichen Rate an Früh- und Spät morbidity.

Allerdings liefert die axilläre Lymphnodektomie wichtige Informationen. Der Lymphknotenstatus ist der wichtigste Prognoseparameter. Die Anzahl befallener Lymphknoten korreliert direkt mit dem Risiko eines Rezidivs bzw. mit dem Überleben. Aus dieser Tatsache wurden neue, dem relativen Risiko angepasste, adjuvante Therapieformen entwickelt, die dieses Risiko berücksichtigen [60, 68]. Natürlich muss garantiert werden, dass möglichst das gesamte maligne Gewebe reseziert wird, um eine lokoregionale Tumorkontrolle zu erreichen. Daneben ist bisher die axilläre Lymphnodektomie Standard [49].

Zusammenfassend kann man sagen, dass die Axillaausräumung für die weitere Therapie unverzichtbare Informationen liefert, aber dieses Verfahren eine nicht unerhebliche Morbidity besitzt. Außerdem nimmt durch die verbesserte Vorsorge der Anteil an Frauen mit positivem Lymphknotenstatus ab, d.h. immer weniger Frauen profitieren von dieser Routineintervention.

Es gab in der Vergangenheit verschiedene Ansätze um die wichtige Information des Lymphknotenstatus zu gewinnen. Mit dem Einsatz von nicht-invasiven Methoden konnte man davon ausgehen, dass keine wesentliche Morbidity durch das Verfahren entsteht. So wurde der Ultraschall eingesetzt um den Lymphknotenstatus festzustellen. Doch die Sensitivität dieser Methode war in verschiedenen Studien nicht befriedigend (Sensitivität zwischen 36 – 87 %) [10, 76]. Auch die Spezifität war mit 56 % - 98 % [10] in Bereichen, die aus onkologischer Sicht nicht als sicher zu bezeichnen sind. Bonnema et al. konnten durch eine Feinnadelaspiration Werte von 100 % für die Spezifität erreichen, allerdings war die Sensitivität mit 80 % nicht ausreichend [10]. Bei einer Sensitivität von 50% und einer Spezifität von 75% erwies sich die Computertomografie als keine echte Alternative zur Determination des Nodalstatus [34]. Das MRT konnte eine gewisse Besserung für Sensitivität und Spezifität erbringen [53]. Allerdings waren die Ergebnisse nicht zufriedenstellend. Danach wurde versucht mit dem PET den Nodalstatus korrekt festzustellen [1, 6, 78] und diese Studien kamen zu sehr unterschiedlichen Ergebnissen für Sensitivität und Spezifität (zwischen 33% und 100%). Die unbefriedigenden Ergebnisse lieferte das PET vor allem in der Gruppe der kleinen Karzinome (< 2cm) [1, 6]. Doch

genau diese Gruppe würde von einem nicht-invasiven Vorgehen am meisten profitieren. So konnte kein bildgebendes Verfahren das invasive Staging ersetzen.

Es gibt auch Versuche die axilläre Lymphnodektomie überflüssig zu machen, indem prognostische Informationen aus biologischen Merkmalen des Tumors abgeleitet werden. Von diesen so genannten „neuen Prognosefaktoren“ werden in der Literatur etwa 100 verschiedene diskutiert. Doch die Anforderungen an einen neuen Prognosefaktor sind hoch. Es muss ein Faktor sein, der sich einfach bestimmen lässt, der einen optimalen Schwellenwert besitzt, der unabhängig von den etablierten Faktoren ist und der an einem großen Patientenkollektiv seinen klinischen Wert bestätigt hat. Die Faktoren, die bis jetzt am intensivsten untersucht wurden, sollen hier kurz vorgestellt werden. Dem Tumor sind bestimmte Proteolysefaktoren assoziiert, die dem Tumor den Abbau des Tumorstromas und der Basalmembran ermöglichen und so zur Invasions- bzw. Metastasierungsfähigkeit des Tumors beitragen.

Die intrazelluläre Protease Kathepsin D wird sehr kontrovers diskutiert und ihr prognostischer Wert ist letztlich auch durch unterschiedliche Bestimmungsmethoden sehr fraglich. Eine Metaanalyse von Ferrandina zeigte bei einem Patientenkollektiv von insgesamt 2690 Patienten, dass die Kathepsin D-Konzentrationen im Tumor und die rezidivfreie Zeit bei nodal-negativen Frauen keine signifikante Korrelation aufweisen [24].

Der Plasminogenaktivator vom Urokinasetyp (uPA) hat sich in Studien, in Bezug auf rezidivfreies Intervall und Gesamtüberleben, als aussagekräftiger Prognosefaktor erwiesen [5]. Doch auch diese Daten lassen für die alleinige Vorhersage der Prognose noch keine sicheren Aussagen zu.

Parameter, die wichtige Informationen über die Proliferationstätigkeit liefern sollen sind durch die durchflusszytometrische DNA-Analyse bestimmbar. Durch Verwendung eines Farbstoffes, der an doppelsträngige DNA bindet, kann man den DNA-Gehalt und die Zellzyklusphasen darstellen. Eine kontrollierte, randomisierte Studie konnte zeigen, dass die Zellfraktion in der S-Phase des Zellzyklus ein wertvoller prognostischer Faktor ist. Doch lässt sich die Prognose nicht so zuverlässig bestimmen wie beim Lymphknotenstatus [28]. Ein weiterer Problempunkt ist, dass es sehr große Unterschiede in der Methodik der einzelnen Studien gibt und diese somit schlecht miteinander vergleichbar sind.

Der Stellenwert des Nachweises einer Überexpression des c-erbB2 (HER-2/neu) Onkogens ist ebenfalls nicht eindeutig geklärt. Es gibt mehrere Studien, die eine positive Korrelation

nachweisen konnten. Außerdem gibt es Hinweise, dass c-erbB2 ein unabhängiger Prognosefaktor bei nodal-positiven Patienten ist. So kann die Bestimmung von c-erbB2 (HER-2/neu) in Zukunft wahrscheinlich bei der Auswahl der richtigen adjuvanten Therapie hilfreich sein [71].

Es gibt noch viele weitere Prognosefaktoren, doch zusammenfassend kann man sagen, dass durch die methodischen Unterschiede die Studien schlecht vergleichbar sind und nur wenige Faktoren, eine deutlich signifikante positive Korrelation zum rezidivfreien Intervall und zur Gesamtüberlebenszeit aufweisen. Bei diesen wenigen, viel versprechenden prognostischen Tumormerkmalen konnten aber noch nicht genug klinische Erfahrungen gesammelt werden. So ist ein breiter klinischer Einsatz außerhalb von Studien noch nicht abzusehen.

Zur Minimierung der postoperativen Morbidität nach Axilladisektion wurden verschiedene Ansätze in der Vergangenheit diskutiert, vom kompletten Verzicht der axillären Lymphnodektomie [36] bis zur gezielten Entnahme von vergrößerten Lymphknoten [63]. Doch mit diesen Verfahren waren weder eine ausreichende onkologische Sicherheit [46] noch die benötigten Informationen zu erreichen. Des Weiteren wurde der Einsatz von minimal-invasiven Operationstechniken erprobt. Die endoskopische Axilladisektion wurde von Kamprath und Suzanne [35, 74] als mögliches Verfahren zur Determination des Nodalstatus beschrieben. Mit diesem Verfahren konnte man die Größe der Hautschnitte eingrenzen und konnte unter weitest gehender Schonung der kleinen Lymphgefäße und Nerven die Lymphknoten entfernen. Davon versprach man sich eine Reduktion der operationsbedingten Morbidität. Doch im klinischen Alltag konnte sich dieses Verfahren wegen zu langer Operationszeiten nicht durchsetzen [41].

Die Sentinel-Node-Biopsie beruht auf dem Konzept eines geordneten Lymphabflusses solider Tumoren über einen oder mehrere erstdrainierende(n) Lymphknoten. Diese Lymphknoten werden als Wächterlymphknoten bzw. Sentinel-Nodes bezeichnet. Durch die selektive Entnahme eines lymphographisch darstellbaren, repräsentativen Lymphknotens wäre die Bestimmung des Nodalstatus möglich. Das weitere Vorgehen nach erfolgreicher Sentinel-Node-Biopsie orientiert sich am Ergebnis der feingeweblichen Aufarbeitung. Eine komplette axilläre Lymphnodektomie wird nur bei nodalpositiven Ergebnissen anschließend durchgeführt.

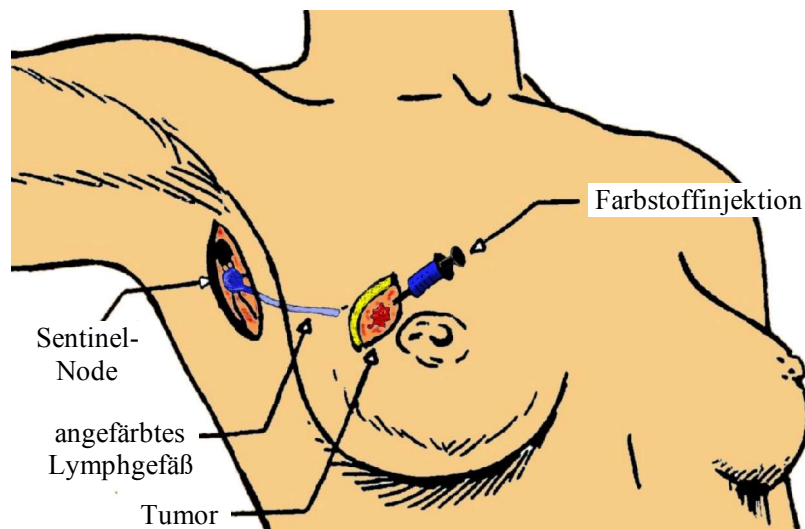


Abbildung 1: Schematische Darstellung des Sentinel-Node Konzeptes

(nach einer Abbildung des NIH/NCI)

Cabanas [14] hat dieses Konzept als Erster in einer klinischen Studie bzgl. des Peniskarzinoms beschrieben. Im Laufe der Zeit wurden verschiedene Techniken zur Darstellung des Sentinel-Node bei verschiedenen Tumortypen angewandt. So berichteten Morton et al. 1992 [51] über eine Sentinel-Node-Detektion mittels eines Farbstoffes beim malignen Melanom. Später zeigten Alex et al. [3] und Van der Veen et al. [79], dass sich der Sentinel-Node auch radioaktiv markieren und detektieren lässt.

Der Sentinel-Node wurde zum ersten Mal beim Mammakarzinom 1993 von Krag et al. radioaktiv markiert und biopsiert [38]. Giuliano et al. veröffentlichten 1995 ihre Studie zur Sentinel-Node-Biopsie, wobei sie blauen Farbstoff zur Darstellung verwendet hatten [27]. Ein Jahr später konnte Giuliano zeigen, dass dieses Verfahren eine deutliche Lernphase besitzt. Veronesi wies 1997 nach, dass die Sentinel-Node-Biopsie vereinfacht werden konnte, indem routinemäßig ein präoperatives Lymphoszintigramm erstellt wurde [83]. Durch die Kombination beider Verfahren – radioaktive Markierung und Farbstoff – konnte Albertini seine Detektionsrate deutlich verbessern [2].

Da jedoch die meisten publizierten Studien nur ein relativ kleines Patientenkollektiv umfassen, kann die Einordnung der Ergebnisse und die abschließende Beurteilung noch nicht erfolgen. Dies gilt im Besonderen deshalb, weil für die Berechnung der Falsch-Negativ-Rate nur die detektierten und nodalpositiven Fälle herangezogen werden können. Der Einfluss technischer Details (Lymphographietechnik, Injektionstechnik, Injektions-

volumen-Dosis und Lokalisation etc.) ist ebenso ungeklärt wie Fragen der Patientenselektion. Dennoch wird in vielen Ländern bereits der Goldstandard (axilläre Lymphnodektomie) zu Gunsten der Sentinel-Node-Biopsie verlassen. Dabei wird das neue Verfahren vielfach außerhalb von Studien und ohne nachweisbare und validierte Trainingsphase eingesetzt.

In der vorliegenden Studie sollte an einer großen Patientinnenzahl die Validität der Sentinel-Node-Biopsie im interinstitutionellen Vergleich sowie im Hinblick auf die Abhängigkeit der Erfolgsraten von Patientenselektion, Operationstechnik und Lernkurven analysiert werden.

2.1 Fragestellung

In dieser Multizenterstudie sollte geklärt werden, wie hoch die Detektionsrate und die falsch- negativ Rate der Sentinel-Node-Biopsie ist, wenn sie von Operateuren mit unterschiedlichen Ausbildungsgraden durchgeführt wird.

In der Literatur werden verschiedene Methoden und technische Details der Sentinel-Node Biopsie diskutiert. Folgende Parameter sollten evaluiert werden:

1. Einfluss der Patientenselektion auf die Erfolgsrate der Sentinel-Node-Biopsie (Erarbeitung von Ein-/ Ausschlusskriterien)
2. Welche Methode der Diagnosesicherung ist am günstigsten?
3. Lokalisation extra-axillär liegender Wächterlymphknoten in einem größeren Kollektiv
4. Vergleich konventioneller diagnostischer Verfahren mit den Ergebnissen der Sentinel-Node-Biopsie
5. Detektionsraten der Lymphografietechniken auch bei kombiniertem Vorgehen
6. Übereinstimmung der Techniken bei der Detektion
7. Vorteile durch die Sentinel-Node-Biopsie auf die histologische Aufarbeitung
8. Sensitivität und prädiktive Werte der Sentinel-Node-Biopsie in der Erfassung des positiven Nodalstatus
9. Analysen der Lernkurven

3. Material und Methoden

3.1 Studiendesign

Im Zeitraum zwischen dem 18. August 1997 und dem 23. Mai 2000 wurden insgesamt 814 Frauen mit einem primären, nicht metastasiertem Mammakarzinom behandelt. An dieser von der Universitätsfrauenklinik Ulm initiierten, multizentrisch durchgeführten, prospektiven, nicht randomisierten Studie nahmen insgesamt 21 Kliniken mit insgesamt 80 Ärzten und Ärztinnen teil. Folgendes Flussdiagramm soll den Ablauf der Studie verdeutlichen.

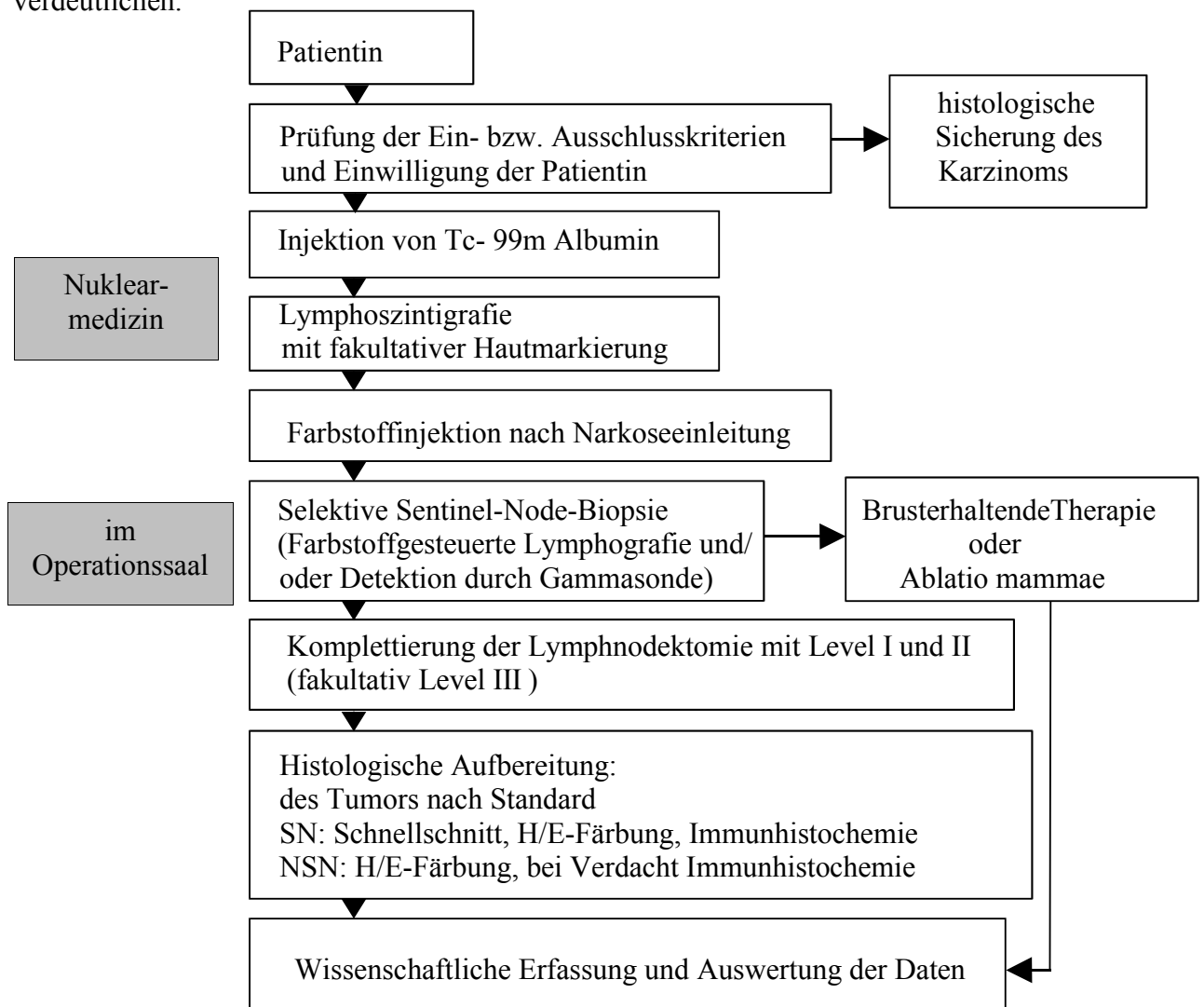


Abbildung 2: Flussdiagramm zum Studiendesign

3.2 Die technische Durchführung der Lymphografie

Prinzipiell stehen zur Darstellung des Lymphabflusses zwei Methoden zur Verfügung. Bei der direkten Darstellung wird ein Farbstoff in das Binde- und Drüsengewebe der Mamma oder subdermal injiziert [11, 12]. Nach Injektion reichert sich der Farbstoff selektiv in den Lymphgefäßen an. Welcher Mechanismus für diese selektive Aufnahme sorgt, ist noch nicht ganz geklärt. Der Farbstoff wird über diesen Weg abtransportiert und färbt so selektiv den Drainageweg an.

Es gibt Theorien, dass der Farbstoff an interstitielle Proteine bindet, welche dann über die Lymphe drainiert werden, oder dass der Farbstoff von Zellen des mononukleären Systems phagozytiert und mit ihnen abtransportiert wird [75]. Intraoperativ können diese blaugefärbten Gefäße bzw. Lymphknoten identifiziert werden. Nach einer gewissen Zeit nimmt die Konzentration des Farbstoffes im Lymphknoten wieder ab (wash-out). Die Blaufärbung lässt nach [33].

Auf der anderen Seite kann man die Lymphdrainage auch indirekt über radioaktive Stoffe, die über den Lymphweg abtransportiert werden darstellen, indem man ein Lymphoszintigramm anfertigt oder die Areale, die sich anreichern, mit einer Handsonde aufspürt.

3.2.1 Lymphoszintigrafische Technik

Bis zu 24 Stunden vor der Axilladissektion wurde den Frauen subdermal oder peritumoral das Technetium-99m markierte humane Serumalbumin, mit einer Partikelgröße kleiner als 80 nm (Nanocoll[®], AMERSHAM SORIN, Vercelli, Italien) injiziert. Wurde der Tumor schon in einer vorhergehenden Operation entfernt, wurde das radioaktiv markierte Albumin am Rand der Exzisionshöhle in gesundes Gewebe injiziert. Vor Injektion wurde das radioaktiv markierte Albumin in physiologischer Kochsalzlösung gelöst. Nach Markierung des Albumins mit Technetium-99m wurde die Lösung einer Qualitätskontrolle auf freies Technetium (radiochemische Reinheit von > 95% war gefordert) unterzogen. Bei Reinheit des Tracers wurde diese Lösung mit einer 25 G-Nadel gespritzt. Albumin wird in aller Regel gut vertragen, allerdings muss man mit potentiellen anaphylaktischen Reaktionen rechnen. Außerdem kommt es zu einer Strahlenbelastung durch die radioaktive Markierung des Albumins mit Technetium. Wenn die Operation ca. 16 Stunden nach der Nuklidapplikation beginnt, hat das Operationsteam mit einer Strahlenbelastung von ca. 4-

6 μSv pro Operation zu rechnen. Bei 600 Operationen pro Jahr würde die Strahlenbelastung ca. 4,5 mSv betragen, was der natürlichen jährlichen Strahlenbelastung entspricht [37].

Post injektionem wurden Lymphoszintigrafien nach 15 min, 120 min, 180 min und 16 bis 24 Stunden nach Applikation durchgeführt. Stellte sich ein Sentinel-Node in einer frühen Lymphoszintigrafie dar, konnte man auf weitere Aufnahmen verzichten. Die Aufnahmen wurden in zwei Projektionen angefertigt, in einer anterior-posterioren und in einer Schrägeinstellung. Wurden ein oder mehrere SN gefunden, wurde die Haut senkrecht über der Lokalisation in 90° Abduktionsstellung des Armes mit einem Farbstift markiert.

Schwierigkeiten traten bei zu hohen Strahlendosen auf, da der schwächer strahlende Lymphknoten von der Strahlung des Depots überlagert wurde. Um die Überstrahlung der Aufnahme durch die injizierten Depots zu verringern, wurde ein Teil der Aufnahmen mit einer Bleiabdeckung angefertigt. Durch dieses Verfahren konnten andere Lokalisationen des Sentinel-Nodes bestimmt werden, z.B. parasternal oder periklavikulär.

Intraoperativ wurden teils mittels einer steril verpackten Handsonde radioaktive Lymphknoten identifiziert. Alle radioaktiv strahlenden Lymphknoten wurden als „Sentinel-Node“ bezeichnet.

3.2.2 Farbstoffgesteuerte Lymphografie

Die Darstellung und Markierung von Lymphgefäßen und dem erstdrainierenden Lymphknoten erfolgte unter anderem auch mit der Hilfe eines Farbstoffes. Bei der farbstoffgesteuerten Lymphografie wurde ein Farbstoff zur Darstellung des Lymphdrainageweges benutzt. Dieser Farbstoff konnte peritumoral und / oder subkutan, senkrecht über dem Tumor, injiziert werden. Anschließend wurde durch subtile Präparation versucht ein angefärbtes Lymphgefäß bzw. einen gefärbten Lymphknoten zu identifizieren.

In den veröffentlichten Daten findet man für Isosulfan-Blau (Lymphazurin® 1% - HIRSCH INDUSTRIES, INC., Richmond USA) für anaphylaktische Reaktionen einen Wert um ca. 1% [42]. Es kann auch zu einer länger persistierenden Blaufärbung der Haut im Bereich der Injektion kommen. Außerdem besteht die Möglichkeit der Blaufärbung von Urin oder Serum, diese Reaktionen sind reversibel [32]. Des Weiteren wurde ein Abfall der pulsoxymetrisch gemessenen Sauerstoffsättigung beschrieben, jedoch ohne Korrelat in der Blutgasanalyse [19].

Methylthioniniumchlorid (Methylenblau Vitis® 1% - Neopharma, Berlin Deutschland) kann folgende Nebenwirkungen zeigen: Bei Methylenblau muss mit allergischen Reaktionen und einer möglichen Hämolyse als unerwünschte Nebenwirkung gerechnet werden.

3.3 Operatives Vorgehen

Nach Einleitung der Narkose wurde die Patientin in typischer 90°- Abduktionsstellung des Armes auf der betroffenen Seite gelagert und steril abgedeckt. Für die axilläre Lymphnodektomie wurden im untersuchten Kollektiv verschiedene Zugangsmöglichkeiten gewählt. Eine Art des Zugangs bestand bei konventioneller, offener Operationstechnik im separaten, axillären Hautschnitt oder bei lateralem Tumorsitz in Verlängerung des bestehenden Hautschnittes bis zur Axilla hin. In 49 Fällen wurden die Lymphknoten endoskopisch entfernt, hierbei wurde eine Liposuktion durchgeführt.

Bei einem separaten Zugang erfolgte der Hautschnitt entweder unmittelbar über dem als radioaktiv detektierten Areal, ansonsten etwa 1 cm unter der axillären Haarlinie. Durch Spreizen des subkutanen Fettgewebes konnte man Lymphknoten bzw. Lymphgefäße subtil präparieren.

Dabei wurde nach angefärbten Lymphknoten gesucht, bzw. wurde nach angefärbten Lymphgefäßen gesucht, denen man zum dazugehörigen Lymphknoten folgte. Dieser gefärbte Lymphknoten stellt dann den bzw. die Sentinel-Node(s) dar.

Nach gesondertem Entfernen des SN wurde eine komplette axilläre Lymphnodektomie der Level I und II durchgeführt, fakultativ Level III. Dafür wurde der Hautschnitt erweitert und das Fett- Lymphknotengewebe im Bereich des Level I bis zur Anastomose der Vena thorakodorsalis präpariert unter Schonung der anatomischen Strukturen, des Nervus thoracicus longus, des thorakodorsalen Gefäßnervenbündels, sowie der Vena axillaris,. Auch in Level II wurde das gesamte Fettlymphknotengewebe entlang der Vena axillaris entfernt. Anschließend wurde, fakultativ der bevorzugten Strategie des jeweiligen Zentrums folgend, der Muskelus pectoralis minor lateralisiert und das darunterliegende Fettlymphknotengewebe aus Level III reseziert.

3.4 Histopathologische Aufbereitung

Die Wächterlymphknoten wurden getrennt von den anderen Lymphknoten dem Pathologen zugesandt. Der Pathologe entschied dann, ob ein intraoperativer Schnellschnitt ohne übermäßigen, unerwünschten Materialverlust möglich war, da hierfür das Lymphknotengewebe gesondert aufgearbeitet werden muss. Der Sentinel-Node wurde dann in etwa drei Millimeter dicke Scheiben lamelliert und in Stufen geschnitten. Wenn makroskopisch schon ein Verdacht auf Metastasierung ausgesprochen werden konnte, genügte eine repräsentative H/E-Färbung zur Bestätigung. Ansonsten wurden die Sentinel-Nodes komplett in Paraffinwachs eingebettet und in zehn Stufen geschnitten, hierbei wurde auf eine vollständige Gewebsaufarbeitung geachtet. Bei dem Verdacht auf mikroskopischen Befall oder negativen Befund in der H/E-Färbung wurden zusätzliche immunhistochemische Untersuchungen angeschlossen. Bei Hinweisen auf eine Mikrometastase wurden zusätzliche immunhistologische Färbungen zur Abklärung durchgeführt, speziell in Fällen von lobulären Mammakarzinomen (Weitspektrum-antikörper gegen Zytokeratin, DAKO Code No. 1512, Dako Corporation, Carpinteria, California, USA).

Die restlichen resezierten Lymphknoten wurden histopathologisch nach der von Bässler et al. beschriebenen standardisierten Technik aufgearbeitet [7]: Nach der Fixierung in vierprozentigem Formalin wurden die Lymphknoten aus dem Fettgewebe herauspräpariert, gezählt und wie folgt bearbeitet: Lymphknoten größer als 6 mm wurden halbiert und in Paraffin eingebettet. Größere Lymphknoten wurden lamelliert und ebenfalls eingebettet. Alle Geweblöcke wurden in zehn Stufen geschnitten und konventionell mit Hämatoxylin/ Eosin angefärbt. Im Falle einer makroskopischen Infiltration genügte eine repräsentative Aufarbeitung eines Lymphknotenquerschnittes ohne Stufentechnik. Es wurden die Ergebnisse der Färbungen sowie die Infiltration in das perinodale Fettgewebe und alle komplett tumordurchsetzten Lymphknoten dokumentiert.

3.5 Datenerfassung

Die Prüfarzte der einzelnen Zentren trugen in anonymisierter Form die Daten der Patientinnen in einen eigens dafür entwickelten Datenbogen ein (siehe Anhang). Der Datenerfassungsbogen wurde mit insgesamt 66 Fragen in acht Aspekte gegliedert. Der erste Abschnitt erfasst allgemeine Daten, wie das rekrutierende Zentrum und den

Operateur, sowie die anonymisierten Daten der Patientin, so dass eine Zuordnung zu der Patientenakte des zuständigen Zentrums möglich ist. Der nächste Abschnitt ist der präoperativen Diagnostik zugeordnet. Erfasst wurden Lokalisation, durchgeführte diagnostische Maßnahmen und deren Ergebnisse (z.B. Mammografie, Beurteilung des Befundes und Größe). Im dritten Abschnitt wurden Daten der Sentinel-Node-Biopsie (SNB) eingetragen, welcher Farbstoff und / oder welcher Tracer verwendet wurde mit den jeweiligen Angaben zu Injektionstechnik, -zeitpunkt und Injektionsvolumen. Falls ein Lymphoszintigramm erstellt wurde, wurden die Fakten im vierten Abschnitt dokumentiert, z.B. Zeitpunkt der Lymphoszintigrafie, Lokalisation und Anzahl der Sentinel-Nodes, ob eine Hautmarkierung erfolgte oder eine Abdeckung verwendet wurde. Operative Angaben, wie z.B. gewählter Zugangsweg, jeweiliger Zeitpunkt für Tumorexstirpation und Axilladisektion mussten in den fünften Abschnitt eingetragen werden. Der sechste Abschnitt diente der Erfassung der intraoperativen Sentinel-Node-Detektion. Dabei wurden Daten über die Methode der Detektion (Gammasonde, gefärbter Lymphknoten, gefärbte Lymphbahn) gesammelt. Die histologischen Ergebnisse der Lymphknotenuntersuchung, der histologische Typ des Primärtumors und die Tumorgöße wurden im Abschnitt sieben dokumentiert. Der letzte Abschnitt gab den Operateuren die Möglichkeit zum freien Eintragen von Bemerkungen und unerwünschten Ereignissen.

Diese Bögen wurden im Studiensekretariat angenommen und zur computergestützten Datenerfassung weitergeleitet. Die Daten wurden in einer speziell für diese Studie entworfenen Datenbank des System INGRES (Computer Associates International, Inc., One Computer Associates Plaza Islandia, New York 11788- 7000, USA) erfasst. Die Datenkontrolle erfolgte über Kontrollausdrucke, die mit den Originalbögen verglichen und korrigiert wurden.

3.6 Statistik

Die abhängigen Variablen dieser Studie sind die Detektionsraten der unterschiedlichen Lymphographie-techniken und die Falsch-Negativ-Rate. Unabhängige Variable stellen z.B. Tumorgöße, histologischer Typ und Art der Lymphografie dar. Für die Beurteilung der Teststärke von Axillapalpation bzw. Axillasonografie und der Sentinel-Node-Biopsie verglichen mit dem tatsächlichen Nodalstatus wurden Sensitivität, negative Spezifität, positiver und negativer prädiktiver Wert berechnet. Die Variablen der Klinik, der

Tumorbiologie und des technischen Verfahrens wurden auf einen Zusammenhang mit der Detektionsrate und der Sensitivität der Sentinel-Node-Biopsie untersucht. Bei diskreten Variablen wurde χ^2 -Test und bei kleinen Fallzahlen der exakte Fisher Test gewählt. Bei kontinuierlichen Variablen, wie z.B. der Tumorgröße, Injektionsvolumina und applizierten radioaktiven Dosen, wurde der Wilcoxon Rangsummentest verwendet. Bei zusammengefassten Variablen (Tumorgrößen, Erfahrungsgruppen) wurde zur Beurteilung der Detektionsraten der Cochran-Armitage Trend-Test angewendet. Der einseitige p- Wert wurde unter Vorstellung jeweils ansteigender Detektionsraten bestimmt. Das Programm Stata 6.0 wurde zur statistischen Auswertung benützt.

3.7 Teilnehmende Zentren

Im Anhang sind alle an dieser Studie teilnehmenden Zentren aufgelistet. Alle Zentren waren mit der gemeinsamen Auswertung und Publikation der Daten einverstanden. Die Studie wurde von der Ethikkommission der Universität Ulm genehmigt. Alle Patientinnen stimmten der Durchführung der Sentinel-Node-Biopsie, der Tumorexstirpation und der axillären Lymphnodektomie schriftlich zu.

4. Ergebnisse

4.1 Rekrutierung

Von 21 Kliniken wurden insgesamt 814 Patientinnen in die Studie eingebracht, wobei die Zentren für die Auswertung anonymisiert wurden. Die Anzahl der rekrutierten Fälle pro Klinik schwankt zwischen 1 und 228, wobei auch die Anzahl der beteiligten Operateure je Zentrum zwischen 1 und 16 schwankt. 5 Zentren konnten mehr als 50 Fälle einbringen. Aufschluss über die Verteilung der Fälle auf die einzelnen Zentren gibt die Tabelle 1.

Tabelle 1: Rekrutierung der Patientinnen (n=814)

Zentrum	Anzahl der Operateure	Anzahl der Fälle
1	16	228
2	6	156
3	5	41
4	5	39
5	4	61
6	4	17
7	1	1
8	1	19
9	3	58
10	5	11
11	6	24
12	4	21
13	4	16
14	5	77
15	1	4
16	1	1
17	2	11
18	1	1
19	5	13
20	2	3
21	5	12
Insgesamt	80	814

4.2 Patientenkollektiv

Diese 814 Frauen waren durchschnittlich $58,2 \pm 12,06$ Jahre alt. Die jüngste Patientin war 24 und die älteste 87 Jahre alt. In 70,4% (n=574) der Fälle befanden sich die Frauen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung in der Postmenopause, während 26,3% (n=214) vor der

Menopause waren. Keine Angaben zu diesem Sachverhalt fanden sich bei 3,3% (n=27). Die Tumoren verteilten sich annähernd auf beide Seiten gleich (n=430 links, n=385 rechts). Am häufigsten wurden Läsionen im oberen äußeren Quadranten (355 Fälle), im oberen inneren Quadranten (143 Fälle) und im unteren äußeren Quadranten (98 Fälle) gefunden. Auf die anderen Lokalisationen verteilten sich die restlichen Fälle ungefähr gleich. Die Lokalisation von fünf Tumoren ist nicht bekannt.

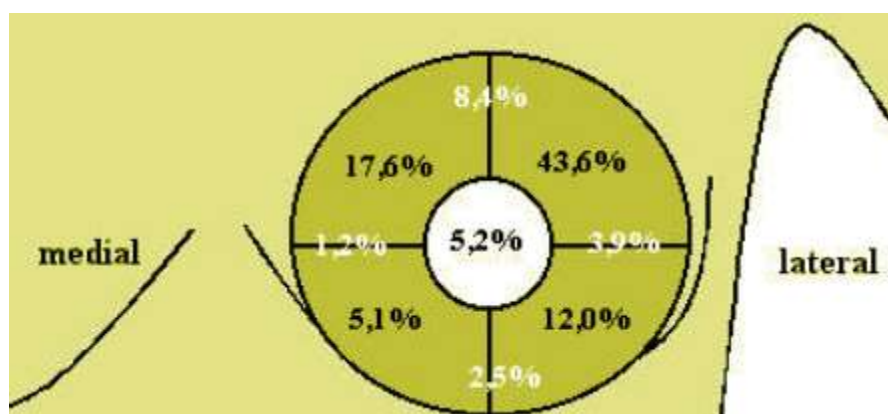


Abbildung 3: Lokalisation der Mammakarzinome (n=809)

Die Verdachtsdiagnose Mammakarzinom wurde in 419 Fällen durch eine Exzisionsbiopsie bestätigt. Bei 341 Frauen wurde präoperativ, durch eine Hochgeschwindigkeitsstanzbiopsie, Gewebe aus dem suspekten Areal entnommen für eine histologische Charakterisierung. Bei 45 Patientinnen erfolgte die Gewebsentnahme mit einer Feinnadelbiopsie. Bei 9 Patientinnen ist die Methode der Diagnosesicherung nicht bekannt.

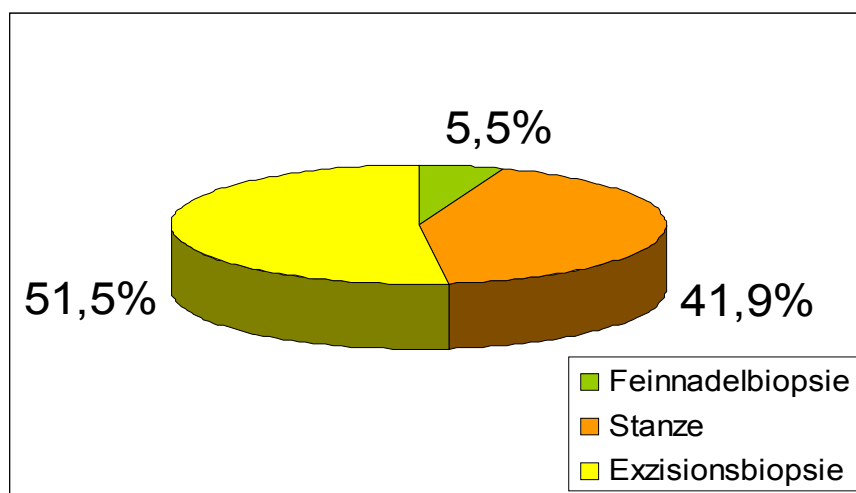


Abbildung 4: Biopsietechniken zur Diagnosesicherung

4.2.1 Histologische Charakterisierung der gefundenen Karzinome

Die endgültigen, histologischen Ergebnisse der entfernten Mammakarzinome zeigen folgendes Bild: Am zahlreichsten waren im untersuchten Kollektiv die Tumoren des T_{1c}- und des T₂- Stadiums (n=314; n=328). Das dritthäufigste Tumorstadium war mit 102 Fällen das T_{1b}- Stadium. Das korrekte T- Stadium von zwei Frauen ist nicht bekannt, da die Tumorexstirpation in einem Fall in Saudi-Arabien erfolgte und im anderen Fall die neoadjuvante Therapie zu einer Vollremission geführt hat.

Im Großteil der Fälle fand man keine Hinweise auf eine regionäre, lymphogene Metastasierung (N₀ bei 513 Patientinnen). Bei 56 Fällen konnten einzig Mikrometastasen in den Lymphknoten nachgewiesen werden (N_{1a}). Es wurden bei 106 Patientinnen, Metastasen in einem bis drei Lymphknoten, (alle kleiner als 2 cm im Durchmesser, mindestens eine Metastase größer 0,2 cm im Durchmesser; N_{1bi}) gefunden. Bei 92 Patientinnen erfüllten die Lymphknotenmetastasen die Kriterien für N_{1biii}- Stadium (Ausdehnung über die Lymphknotenkapsel hinaus und kleiner als 2 cm).

Die histopathologische Aufbereitung erbrachte in 594 Fällen ein duktal invasives Karzinom. Mit 15,9 % (n=129) ist das lobulär invasive Karzinom der zweithäufigste Tumortyp. Tubuläre und muzinöse Karzinome kamen mit 3,8 % (n=31) und 1,8 % (n=12) relativ selten vor. Alle anderen histologischen Typen wurden zusammengefasst zur Gruppe „andere“. Dies war in 47 Fällen das Ergebnis des Pathologen. Der histologische Typ ist im Fall der in Saudi-Arabien voroperierten Patientin nicht bekannt. Das mäßig differenzierte Zellbild (G2) wurde am häufigsten gefunden. Eine schlechte Differenzierung wurde vom Pathologen in 223 Präparaten beschrieben. Gute Differenzierung zeigte sich in 82 Fällen. Bei 73 Patientinnen ist das Grading nicht bekannt.

Die Karzinome von 671 Patientinnen waren unifokal. Mehrere Foki des Karzinoms wurden in 100 Fällen gefunden. Es wurden 20 Karzinome als multizentrisch eingestuft, da die einzelnen Tumorknoten weiter als 2 cm voneinander entfernt waren. In 2,8 % (n=23) der Karzinome liegt keine Angabe zur Fokalität bzw. Zentrität vor.

Der Rezeptorstatus wurde von 761 Patientinnen bestimmt, davon hatten 592 einen positiven Rezeptorstatus.

Ein peritumorales duktales Karzinoma in Situ wurde bei 316 der entfernten Karzinomen gefunden. Eine Hämangiosis karzinomatosa wurde 13 mal, ein Einbruch in ein Lymphgefäß 170 mal entdeckt.

Der Tumor wurde bei 751 Patientinnen sicher im Gesunden entfernt. Ob das Karzinom im

Gesunden reseziert wurde, ist von 26 Operationen nicht bekannt. Die histopathologischen Eigenschaften sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: Histopathologische Eigenschaften der Mammakarzinome des untersuchten Kollektivs (n=814)

TUMORCHARAKTERISTIKA					
T-Stadium	n	%	Fokalität/Zentrität	n	%
T _{is}	10	(1,2)	unifokal	671	(82,4)
T _{1a}	21	(2,6)	multifokal	100	(12,3)
T _{1b}	102	(12,6)	multizentrisch	20	(2,5)
T _{1c}	314	(38,7)	unbekannt	23	(2,8)
T ₂	328	(40,7)	Rezeptorstatus		
T ₃	18	(2,2)	positiv	592	(72,7)
T ₄	19	(2,0)	negativ	169	(20,8)
Unbekannt	2	(0,2)	unbekannt	53	(6,5)
N-Stadium			peritumorales DCIS		
N ₀	513	(63,0)	ja	316	(38,8)
N _{1a}	56	(6,9)	nein	463	(56,9)
N _{1bi}	106	(13,0)	unbekannt	35	(4,3)
N _{1bii}	19	(2,3)	Hämangiosis		
N _{1biii}	92	(11,3)	ja	13	(1,6)
N _{1biv}	21	(2,6)	nein	766	(94,1)
N ₂	7	(0,9)	unbekannt	35	(4,3)
Grading			Lymphangiosis		
G ₁	82	(10,1)	ja	170	(20,9)
G ₂	436	(53,6)	nein	626	(76,9)
G ₃	223	(27,4)	unbekannt	18	(2,2)
Unbekannt	73	(9,0)	Tumor in sano entfernt		
Histologischer Tumortyp			ja	751	(92,3)
ductal invasiv	584	(72,3)	nein	37	(4,5)
lobulär invasiv	129	(15,9)	unbekannt	26	(3,2)
muzinös	12	(1,5)			
tubulär	31	(3,8)			
andere	47	(5,8)			

Bei allen Patientinnen wurde eine konventionelle Axilladisektion der Level I und II durchgeführt. Bei 629 Patientinnen wurden die Lymphknoten der Level I und II disseziert und bei 182 Patientinnen entfernte man zusätzlich die Lymphknoten des Level III. Dabei wurden 6 bis 47 Lymphknoten entfernt (Median 19). Die Lymphknoten verteilten sich auf die drei Level wie folgt: Level I: 3 - 37 (Median 14); Level II: 1 - 23 (Median 5); Level III: 0 - 9 (Median 2).

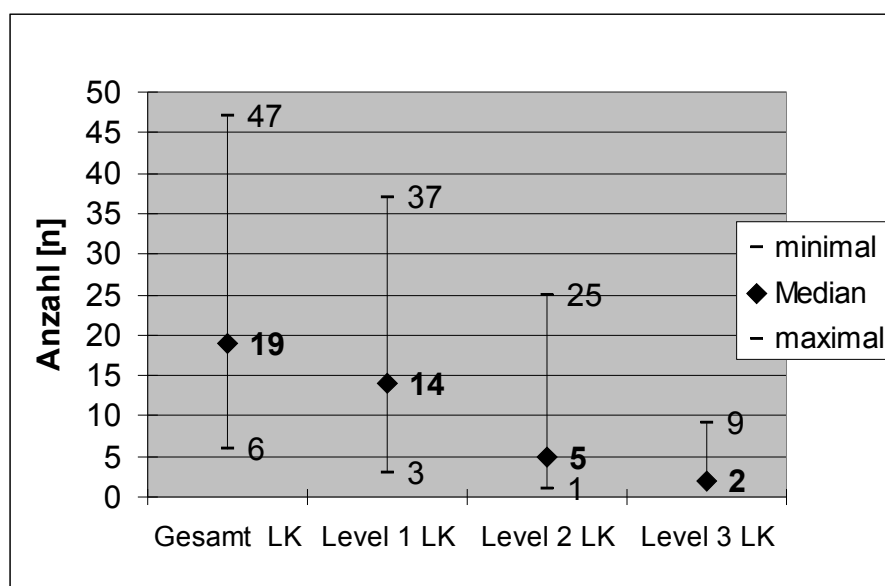


Abbildung 5: Die Anzahl der entfernten Lymphknoten in Abhängigkeit von der Lokalisation

4.2.2 Therapeutische Charakteristika

Betrachtet man das therapeutische Konzept des untersuchten Kollektivs, so fällt auf, dass die Mehrzahl der Patientinnen mit einer Primäroperation (n=781) behandelt wurden. Das einzeitige Vorgehen ist mit n=623 das häufigere angewandte Verfahren. Insgesamt 10 Patientinnen wurden mit einer neoadjuvanten Chemotherapie behandelt. Auch in dieser Gruppe wurde häufiger eine einzeitige Operation gewählt. Zusammengefasst dargestellt ist das in Abbildung 6.

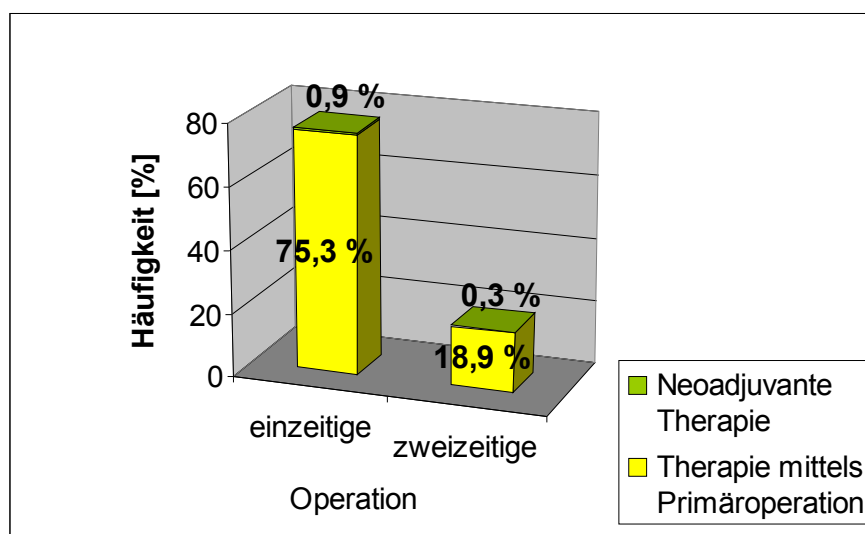


Abbildung 6: Die Mehrzahl der Patientinnen wurden durch eine primäre Operation, bei der sowohl die SNB als auch die Axilladisektion durchgeführt wurde (einzeitig), behandelt. Wurden diese Operationen getrennt durchgeführt spricht man von zweizeitig.

4.3 Ergebnisse konventioneller diagnostischer Verfahren zur Beurteilung des Nodalstatus

Die präoperative palpatorische Beurteilung des Nodalstatus ist bei 794 Patientinnen dokumentiert worden. Die Axilla ist in 608 Fällen als unauffällig beschrieben worden. Die axillären Lymphknoten waren bei 186 Patientinnen palpabel. Vergleicht man diese Zahlen mit dem endgültigen histologischen Nodalstatus, so ergibt sich eine Spezifität der klinischen Beurteilung von 35,6 %, eine Sensitivität von 83,7 %, ein negativer prädiktiver Wert von 69,1 % und ein positiver prädiktiver Wert von 55,9 %.

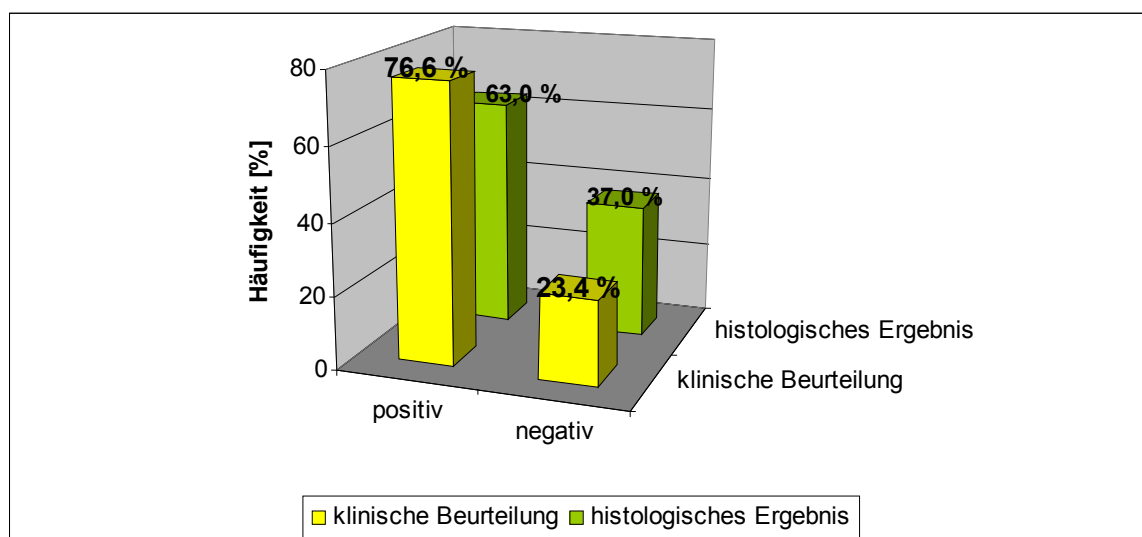


Abbildung 7: Präoperative palpatorische Beurteilung der Axilla und entsprechendes histologisches Ergebnis

Bei 584 Patientinnen ist präoperativ zusätzlich eine Sonografie der Axilla durchgeführt worden. Zu einem nicht suspekten Ergebnis kamen die Untersucher in 515 Fällen. Ein suspekter Lymphknotenstatus wurde in 69 Sonografien beschrieben. Verglichen mit dem endgültigen histologischen Nodalstatus ergab sich für die sonografische Beurteilung der Axilla eine Sensitivität von 21,8 %, eine Spezifität von 94,2 %, ein negativer prädiktiver Wert von 66,6 % und ein positiver prädiktiver Wert von 69,6 %.

Abbildung 8: Beurteilung axillärer Lymphknoten mittels Sonographie und entsprechendes histologisches Ergebnis

4.4 Die Detektion des Sentinel-Node

Bei 169 Patientinnen wurde der Lymphabfluss alleinig mit der Farbstofftechnik, bei 137 nur mit der Lymphoszintigrafie dargestellt. Das kombinierte Verfahren wurde bei 508 Frauen eingesetzt.

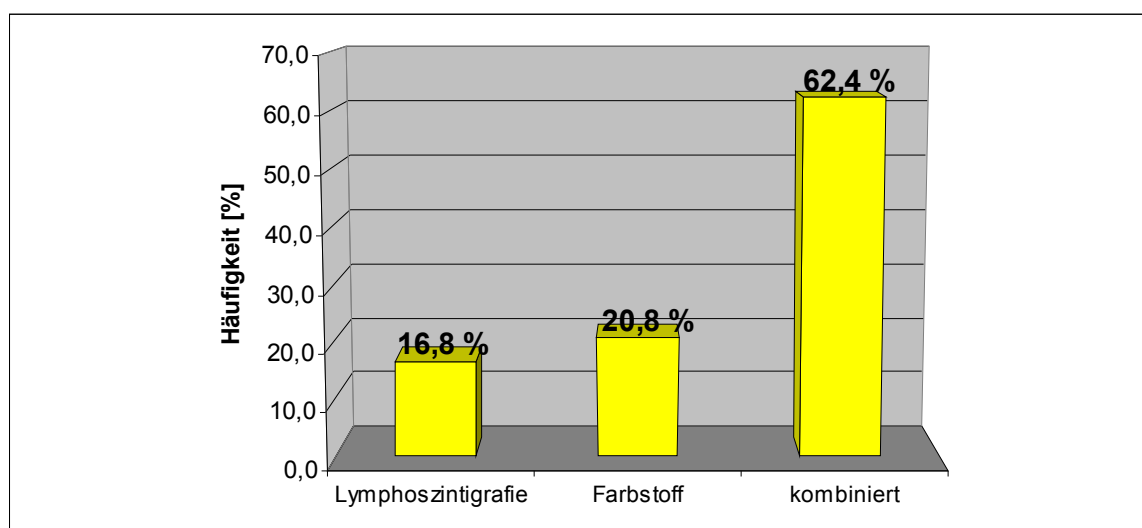


Abbildung 9: Häufigkeit der Lymphografietechniken (n=814)

Im untersuchten Kollektiv (n=814) konnte so insgesamt bei 684 Frauen ein Sentinel-Node identifiziert werden (Detektionsrate 84,0 %). Durch eine alleinige Farbstofftechnik konnte in 71,6% der Fälle ein Sentinel-Node detektiert werden, dem stehen 78,8% Detektionsrate mittels lymphoszintigrafisch gesteuerter Technik gegenüber (p=0,15). Mit einer kombinierten Technik konnte in 89,6% der Fälle ein Sentinel-Node aufgefunden werden. Damit ist die Kombination beider lymphografischer Methoden den einzelnen deutlich überlegen (p=0,001, Fishers exakter Test). Zentren, die mehr als 50 Sentinel-Node-Biopsien durchgeführt hatten, wiesen Detektionsraten zwischen 82,0 % und 94,8 % auf (p=0,006).

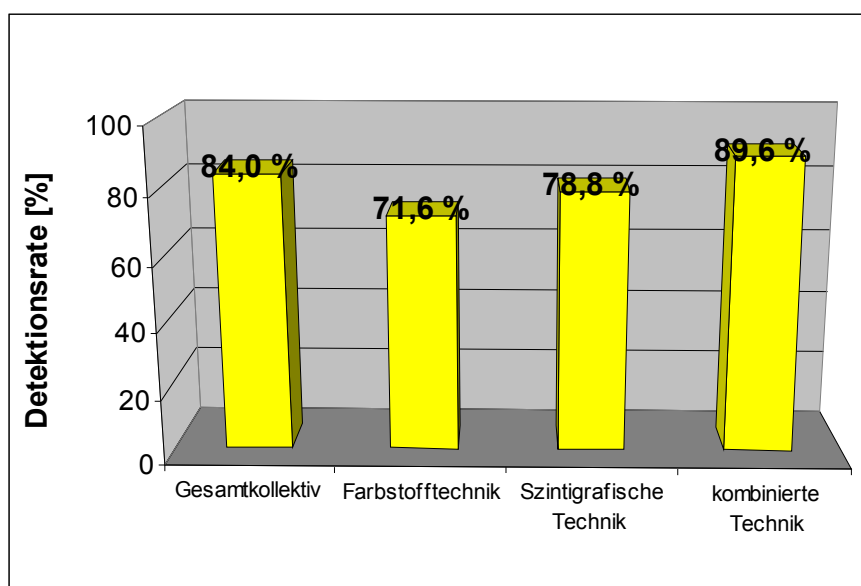


Abbildung 10: Detektionsraten, abhängig von der Lymphographietechnik

Im Median wurden 2 Wächterlymphknoten identifiziert, dabei variierte die Anzahl der Sentinel-Nodes zwischen 1 und 11. Bei den 684 detektierten Sentinel-Nodes wurde in 295 Fällen ein einziger markierter Lymphknoten entdeckt (43,1 %). Die alleinige Farbstofftechnik brachte im Median 1 Sentinel-Node zur Darstellung (zwischen 1-10), die szintigrafische und die kombinierte Methode brachten im Median 2 Sentinel-Nodes zur Darstellung (Range für szintigrafische Methode 1-10, Range für kombinierte Methode 1-11).

In 679 von insgesamt 684 Fällen (99,3 %) wurde ein Sentinel-Node im Level I detektiert. Wenn Mehrfachnennungen bei der Lokalisation des oder der Sentinel-Node(s) mit betrachtet werden, so findet man im Level II 70 (10,2 %) und im Level III 6/684 (0,9 %) Sentinel-Nodes.

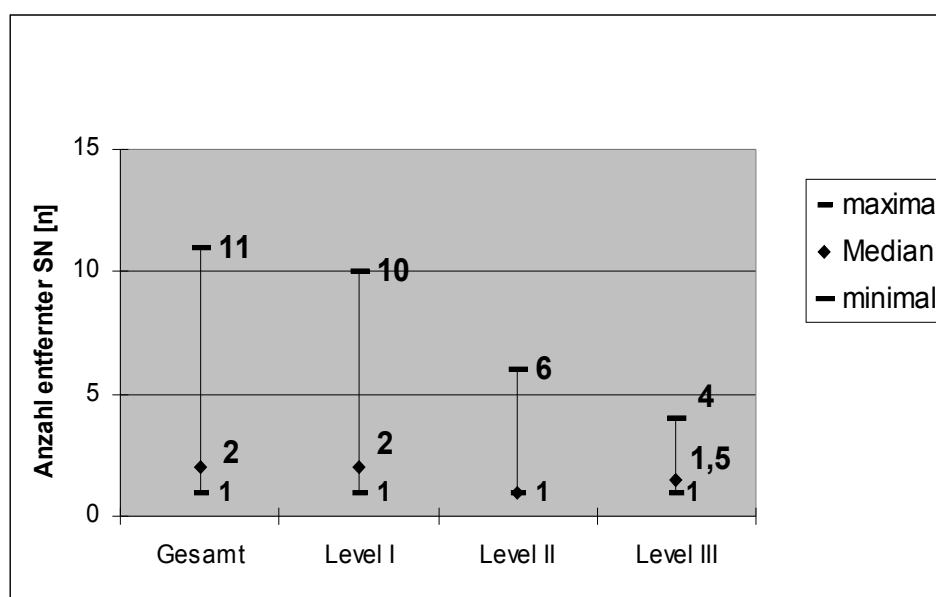


Abbildung 11: Anzahl entfernter Sentinel-Node in Abhängigkeit von der Lokalisation

Bei 455 Fällen erfolgreicher, kombinierter Technik war der Sentinel-Node in 69,9 % sowohl blaufärbt als auch szintigrafisch nachweisbar. Die Wächterlymphknoten von 30 Patientinnen (6,6 %) waren lediglich blaufärbt und bei 107 Frauen (23,5 %) konnte der Sentinel-Node einzig durch die Szintigrafie identifiziert werden.

Die Lokalisation des Mammakarzinoms in der Brust war ohne Einfluss auf die Detektionsrate der Sentinel-Node-Biopsie. Es zeigte sich vor allem kein Unterschied zwischen lateral und medial gelegenen Tumoren. Außerdem konnte kein Zusammenhang der Detektionsraten weder mit der Tumorgröße, dem histologischen Typ, dem Vorhandensein vergrößerter Lymphknoten noch mit einem suspekten sonografischen Befund der Axilla gefunden werden.

Die Methode der Diagnosesicherung hatte deutlichen Einfluss auf die erreichten Detektionsraten. So wurde mit der Exzisionsbiopsie eine Rate von 82,8 % erzielt, während nach einer Hochgeschwindigkeitsstanzbiopsie eine Rate von 87,4 % erreicht werden konnte ($p=0,08$).

Das traditionelle Vorgehen im Operationssaal zuerst den Tumor zu extirpieren und anschließend die Axilladissektion durchzuführen hat niedrigere Detektionsraten bei der Sentinel-Node-Biopsie zur Folge. Wurde bei Patientinnen zuerst die Sentinel-Node-Biopsie durchgeführt, so konnte eine Detektionsrate von 94,7 % erreicht werden. Dem

steht eine Rate von 82,8 % gegenüber bei Patientinnen, die erst eine Tumorektomie erhielten ($p=0,003$).

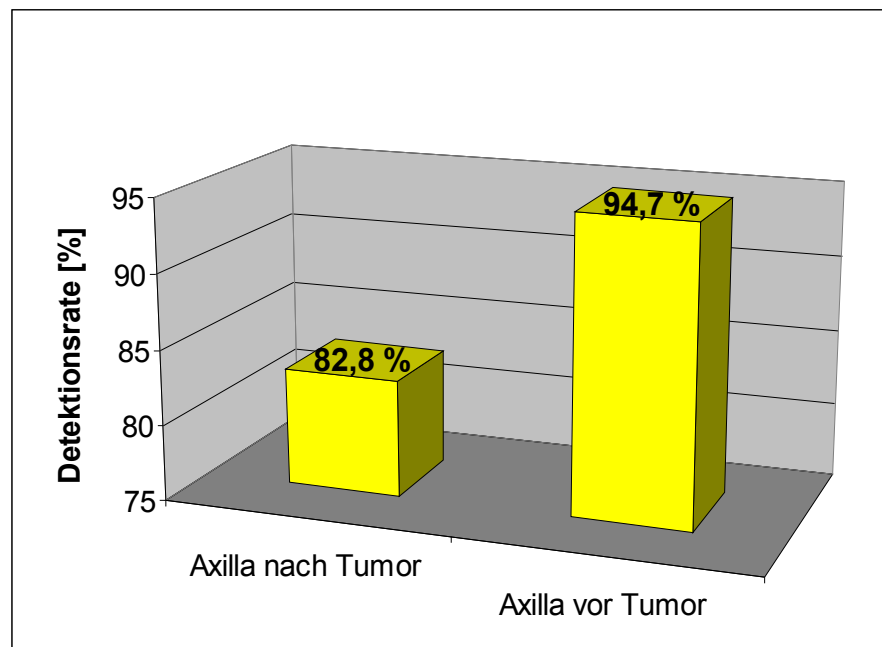


Abbildung 12: Axilladisektion vor / nach der Tumorexstirpation und Detektionsrate

4.4.1 Farbstoffmethode

Insgesamt 677 Frauen wurde ein Farbstoff injiziert um den Sentinel-Node zu markieren, die dabei applizierte Menge an Farbstoff schwankt zwischen 0,1 und 6 ml (Median 1,8 ml).

Es war in 169 Fällen die alleinige Methode zur Markierung des Sentinel-Node, in 508 Fällen wurde sie mit einer lymphoszintigrafischen Technik kombiniert. In allen Fällen, bei denen ein Farbstoff zur Detektion verwendet wurde, also alleinige Blautechnik und kombinierte Technik, konnte ein gefärbter Lymphknoten in 469 Fällen (69,3%) gefunden werden.

Am häufigsten ($n=574$) wurde Lymphazurin als Farbstoff verwendet, Patentblau kam 79mal zur Anwendung und 23mal benützte man Methyleneblau. Der Farbstoff ist in einem Fall unbekannt. Die Detektionsrate war mit Patentblau (74,7%) etwas besser als mit

Isosulfanblau (69,1%), wobei dieser Unterschied nicht signifikant war ($p=0,288$, Fishers exakter Test). Eine peritumoral Farbstoffinjektion wurde in 580 Fällen, und eine subdermale Applikation in 75 Fällen durchgeführt. Verknüpft man beide Informationen miteinander, so wird deutlich, dass in der Gruppe der „anderen Farbstoffe“ häufiger subdermal injiziert wurde.

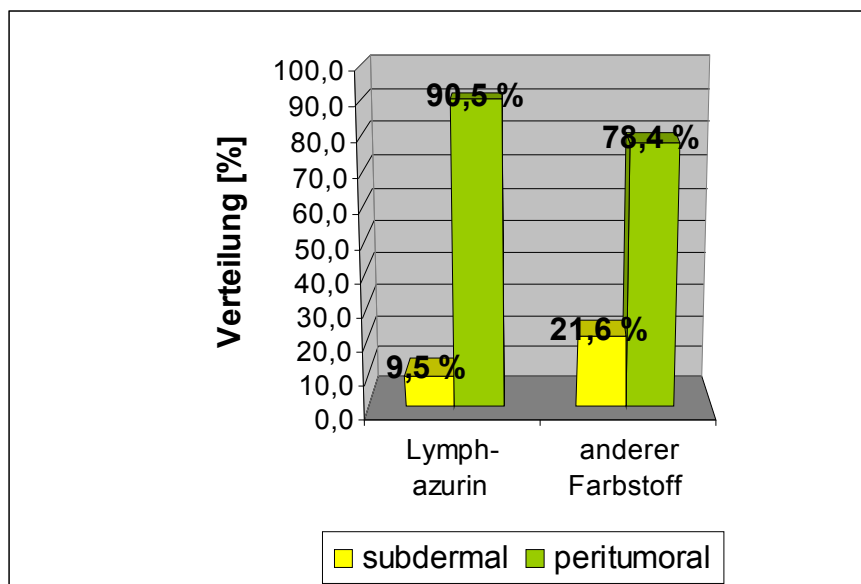


Abbildung 13: Verwendete Farbstoffe und angewandte Injektionstechnik

Der Farbstoff wurde in einem Zeitraum von 0 bis 360 Minuten vor Beginn der Axilladisektion appliziert (Median = 24 Minuten). Das Zeitintervall zwischen Farbstoffinjektion und Sentinel-Node-Detektion betrug bei 235 Patientinnen weniger als 15 Minuten und bei 340 Patientinnen mehr als 15 Minuten. Bei einem kurzen Zeitintervall (≤ 15 min) konnte eine Detektionsrate von 90,9% erreicht werden, dem steht eine Detektionsrate von 82,4% gegenüber bei längerem Zeitintervall. Dieser Unterschied ist signifikant ($p=0,003$).

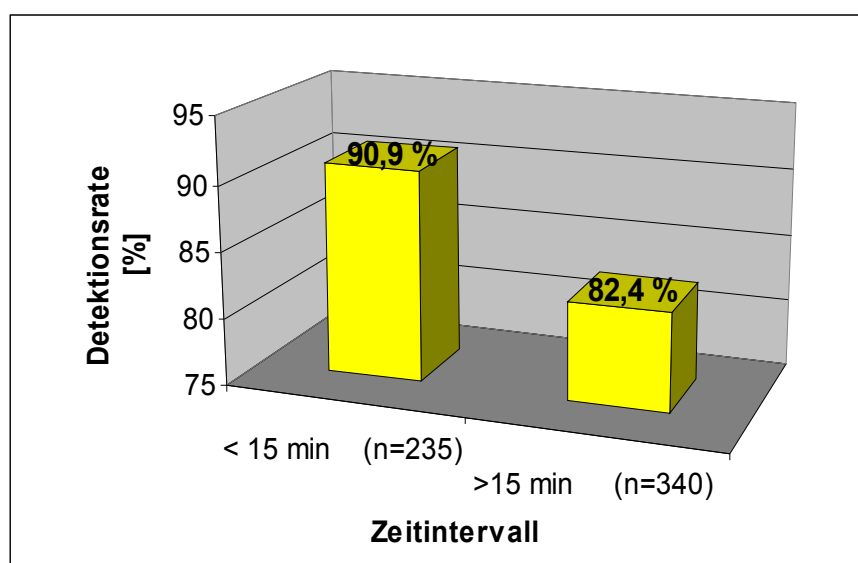


Abbildung 14: Intervall zwischen Farbstoffinjektion und Sentinel-Node-Detektrion

4.4.2 Lymphoszintigrafie

In 137 Fällen wurde eine Darstellung einzig mit der Hilfe von radioaktiv markiertem Albumin erzielt. Hierbei war die subdermale Injektion mit 389 mal am häufigsten, gefolgt von 192 peritumoralen Anwendungen. Bei 94 Frauen wurden beide Injektionstechniken gewählt. Das radioaktiv markierte Albumin wurde in 0,01 ml bis 5 ml (Median = 0,4 ml) physiologischer Kochsalzlösung gelöst. Die Frauen erhielten Dosen im Bereich zwischen 6,8 und 180 MBq (Median = 40 MBq).

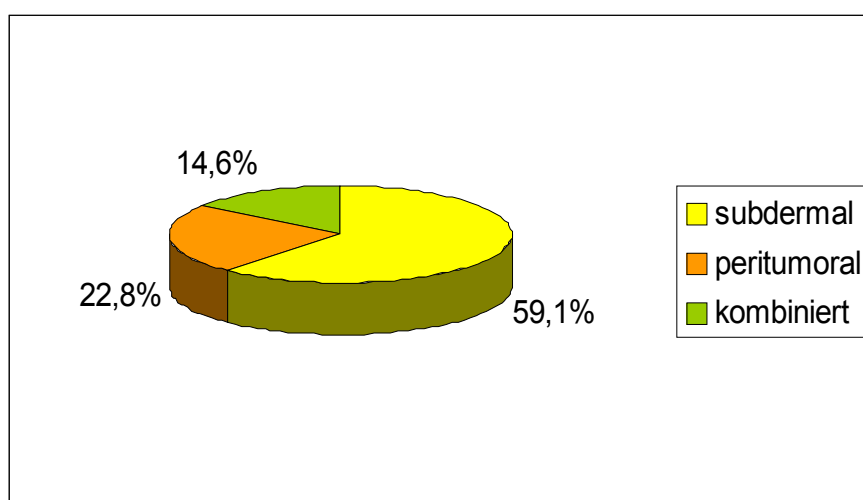


Abbildung 15: Häufigkeit der Injektionstechnik

Die Detektionsraten unterschieden sich signifikant in Abhängigkeit von der Injektionstechnik ($p=0,001$). Die höchste Detektionsrate axillärer Sentinel-Nodes wurde bei kombinierter Tracerinjektion erzielt (95,7 %). Wurde das radioaktive Albumin peritumoral injiziert, so wurde eine Rate von 76,1 % erreicht. Die subdermale Applikation des Tracers detektierte 83,0 % der Sentinel-Nodes.

Im präoperativen Lymphoszintigramm konnte in 541 Fällen (83,9%) ein Sentinel-Node dargestellt werden. Die intraoperative Detektion mit der Gammasonde war bei 533 Patientinnen erfolgreich (Detektionsrate 82,6 %).

In 495 Fällen war der Sentinel-Node allein in der Axilla lokalisiert, bei 21 Frauen konnte zusätzlich ein Sentinel-Node außerhalb der Axilla dargestellt werden. Der Sentinel-Node von 14 Frauen war nicht in der Axilla lokalisiert. Die Lokalisation von 11 Wächterlymphknoten ist nicht bekannt. Die 35 Wächterlymphknoten, die nicht in der Axilla lokalisiert waren (5,4%), wurden in 7 Fällen paraclaviculär und in 14 Fällen mediastinal dargestellt. Drei Patientinnen hatten Wächterlymphknoten an mehreren Stellen außerhalb der Axilla. Von den extraaxillär gelegenen Sentinel-Nodes wurden 13 nach peritumoraler und 16 nach subdermaler Applikation des radioaktiven Albumins entdeckt.

Nach erfolgreicher Darstellung des Sentinel-Node wurde 431mal die Haut senkrecht über dem Lymphknoten mit einem Farbstift markiert. Das Depot an radioaktiv markiertem Albumin an der Einstichstelle machte eine Lokalisation des Sentinel-Node schwierig, dies versuchte man 333mal durch Bleiabdeckung zu umgehen.

4.5 Validität der Sentinel-Node-Biopsie für die Prädiktion des Nodalstatus

Von den 684 Patientinnen, bei denen der Sentinel-Node erfolgreich biopsiert wurde, wiesen 427 Patientinnen einen negativen und 257 Frauen einen positiven Nodalstatus auf. In 236 Fällen wurde der positive Nodalstatus richtig durch den Sentinel-Node angezeigt. Ein falsch- negatives Ergebnis zeigten die Wächterlymphknoten von 21 Frauen. Daraus resultiert eine Sensitivität von 91,8 % (Falsch-Negativ-Rate von 8,2 %). Der negative prädiktive Wert betrug 95,3 %.

Per definitionem beträgt sich der Wert für die Spezifität und für den positiven prädiktiven Wert der Sentinel-Node Biopsie 100 %. Die Sensitivität des Verfahrens unterschied sich nicht für die einzelnen Lymphografietechniken. So erreicht die farbstoffgesteuerte Lymphografie für die Sensitivität einen Wert von 92,3 %, die lymphoszintigrafische Methode einen Wert von 92,3 % und die kombinierte Technik einen Wert von 91,6 %. Die Sensitivität für Zentren, die mehr als 50 Patientinnen rekrutierten, variierte zwischen minimal 87,5 % und maximal 96,7 % ($p=0,061$).

In unserem untersuchten Kollektiv beeinflussten weder die Lokalisation des Primärherdes noch die Tumorgröße die Falsch- Negativ- Rate. Außerdem wurde kein Einfluss der Falsch-Negativ-Rate durch den histologischen Typ des Karzinoms, durch das Vorhandensein einer Lymphangiosis karzinomatosa, durch das Vorhandensein eines duktales Karzinoma in Situ noch durch das multifokale oder multizentrische Tumorwachstum festgestellt. Das diagnostische und das therapeutische Vorgehen hatte keine Auswirkungen auf die Falsch-Negativ-Rate.

4.6 Histologie des Sentinel-Node

Unter allen 814 Frauen wiesen 513 Frauen (63,0 %) einen negativen und 302 Patientinnen wiesen einen positiven Nodalstatus auf. Von den 302 Frauen hatten 116 (38,4%) genau einen tumorbefallenen Lymphknoten.

Es wurden insgesamt 684 Wächterlymphknoten histologisch untersucht. Eine intraoperative Schnellschnittuntersuchung wurde 380 mal (55,6%) durchgeführt, wobei sich das Ergebnis in 44 Fällen (29,1%), von 151 nodalpositiven Fällen, nicht mit der endgültigen Histologie deckte. Die Standardfärbung Hämatoxylin-Eosin erbrachte in 455 Fällen einen negativen Nodalstatus. Bei diesen Fällen wurde eine zusätzliche Immunhistochemie auf Zytokeratin 374 mal durchgeführt, welche in 19 (5,1%) Untersuchungen zuvor unentdeckte Mikrometastasen oder okkulte Tumorzellen aufzeigte.

Bei den nodalpositiven Frauen fand man bei den Sentinel-Nodes in 112 Fällen (37,1%) eine perinodale Fettgewebsinfiltration. Die Rate der Frauen mit mindestens einem komplett tumordurchsetzten Lymphknoten war 84 von 302 (27,8%) Frauen.

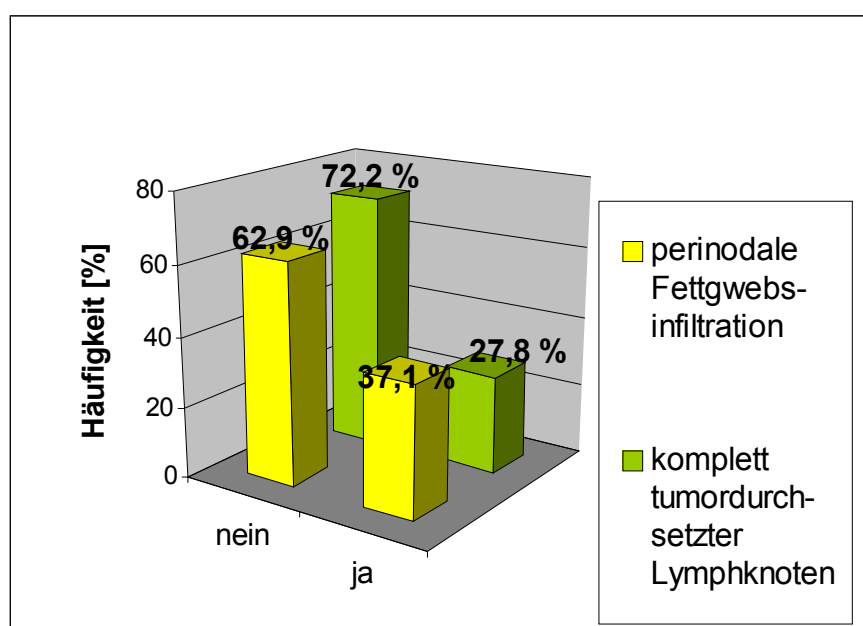


Abbildung 16: Ausbreitung des Tumors in den Wächterlymphknoten

4.7 Lerneffekte

Es ließ sich für jede der verwandten Lymphografiertechniken ein ausgeprägter Lerneffekt nachweisen. Wenn man die ersten 25 Fälle als Lernfälle abzog, erhielt man für die alleinige Farbstoffmethode, die szintigraphische Methode und das kombinierte Verfahren deutlich erhöhte Detektionsraten. Eine sich stetig steigernde Detektionsrate ($p=0,001$, einseitiger Trend-Test) zeigte sich nach der chronologischen Zusammenfassung der Fälle in Gruppen zu je 25 Fällen. Dabei wurden alle Lymphografiertechniken gemeinsam ausgewertet. Gruppierte man die Fälle in gleicher Weise für die Untersuchung eines Lerneffektes bei der Falsch- Negativ- Rate, so konnte bei keiner Lymphografiertechnik eine Minimierung der Falsch-Negativ-Rate nachgewiesen werden.

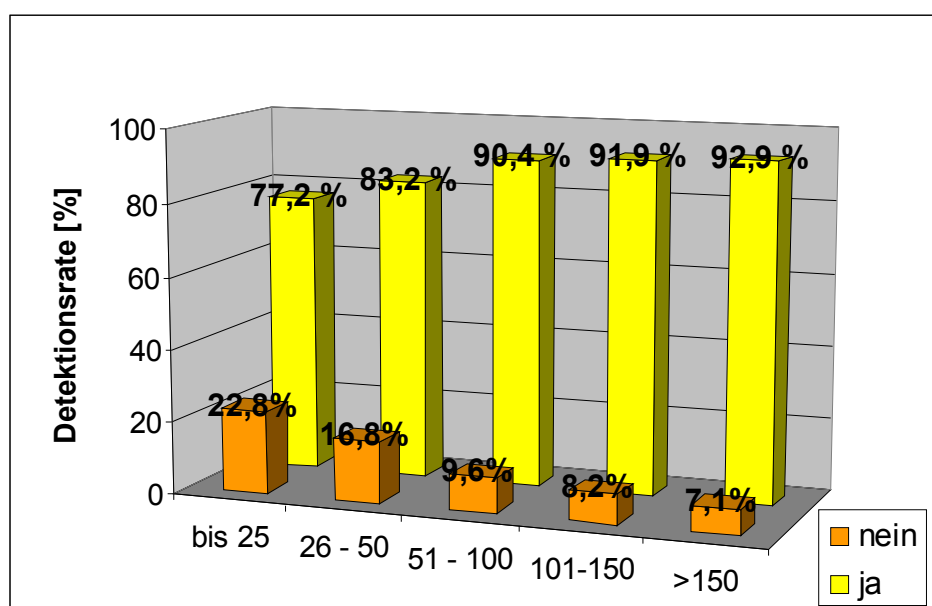


Abbildung 17: Detektionsraten in Erfahrungsintervallen

Alle evaluierten Parameter wurden in Tabelle 3 zusammengefasst.

Tabelle 3: Die in der Studie erreichten Detektionsraten und Sensitivitäten
 (° x²- Test, ° Fischers exakter Test, ° Zentren mit mehr als 50 Fällen)

Variable	Ausprägung	Detektionsrate [%]	p-Wert ^a	Sensitivität (%)	p-Wert ^b
Klinische Untersuchung	Axilla frei	83,2		92,6	
	LK palpabel	87,1	0,206	90,9	0,633
Tumorlokalisation	Lateral	83,1		91,1	
	Medial	83,0	0,769	94,3	0,570
Diagnosesicherung	Stanzbiopsie	87,4		91,8	
	Exzisionsbiopsie	82,8	0,080	92,6	0,596
Therapeutische Sequenz	Primäroperation	84,1		91,5	
	Neoadj. Chemo	60,0	0,062 ^b	100,0	1,0
Operation	Einzeit. Vorgehen	84,8		92,1	
	Zweizeit. Vorgehen	80,7	0,202	88,6	0,509
	Axilla nach Tumor	82,8		91,7	
	Axilla vor Tumor	94,7	0,003	95,4	0,528
Farbstoff	Lymphazurin	70,8		91,6	
	Patentblau	76,6	0,288	90,9	1,0
Intervall Injektion-SN-Biopsie	≤15 min.	90,9		94,4	
	> 15 min.	82,4	0,003	89,7	0,298
Injektionstechnik für Radionuklid	subdermal	83,0		92,5	
	peritumoral	76,1		88,7	
	kombiniert	95,7	0,001 ^b	93,6	0,681
Histologie	duktal invasiv	82,5		91,4	
	lobulär invasiv	90,7		95,6	
	mucinös	83,3		83,3	
	tubulär	93,6	0,047 ^b	88,9	0,418
Tumorgröße	≤ 1 cm	83,6		90,5	
	- 2 cm	87,5		92,8	
	- 3 cm	81,7		92,1	
	- 4 cm	80,3		96,6	
	- 5 cm	84,2	0,333 ^b	87,5	0,887
Fokalität	unifokal	84,4		90,5	
	multifokal	83,0		97,6	
	multizentrisch	80,0	0,830	88,9	0,245
DCIS	ja	86,1		91,2	
	nein	83,4	0,306	92,2	0,812
Lymphangiosis	ja	85,3		93,0	
	nein	83,6	0,582	90,8	0,644
Zentren^c	A	82,0		87,5	
	B	94,2		96,7	
	C	82,0		93,3	
	D	94,8		95,5	
	E	94,8	0,001 ^b	89,3	0,375

5. Diskussion

In den letzten Jahren ist die Diskussion über die axilläre Lymphnodektomie sehr kontrovers geführt worden. Grund dafür ist, dass der therapeutische Nutzen der axillären Lymphnodektomie gerade bei kleinen Mammakarzinomen eher marginal ist, aber auf der anderen Seite das Verfahren ein deutliches Risiko für unangenehme postoperative Folgen aufweist, wie zum Beispiel ein Armödem oder Kraftverlust des Armes auf der operierten Seite [16, 23, 50, 72]. Mit der Sentinel-Node-Biopsie steht jedoch ein viel versprechendes Verfahren zur Verfügung. Es könnte durch einen minimal- invasiven Eingriff Patientinnen identifizieren, die keinen Lymphknotenbefall aufweisen. Wenn sich die Sentinel-Node-Biopsie als reliables und valides Verfahren erweist, könnte Frauen ohne Lymphknotenmetastasen eine komplette Axilladisektion mit den oben genannten Risiken erspart werden. Viele Studien konnten schon zeigen, dass die Sentinel-Node-Biopsie ein akkurates operatives Verfahren ist. Allerdings gibt es noch viele Details des Verfahrens, die noch genauer untersucht werden müssen. So ist z.B. der Stellenwert der Patientenselektion, der technischen Durchführung, der Erfahrung des Operateurs und deren Einfluss auf die Erfolgsraten bis heute noch ungenügend geklärt. So ist auch noch nicht bekannt, weshalb hohe Detektionsraten bzw. niedrige Falsch-Negativ-Raten einzelner Arbeitsgruppen nicht stetig von anderen Autoren reproduziert werden konnten. Aus diesen Gründen heraus ist die Bedeutung der Sentinel-Node-Biopsie beim Mammakarzinom noch nicht exakt bestimmt.

Beim Vergleich der Ergebnisse der vorliegenden Studie mit den Literaturergebnissen ist zu bemerken, dass es in dieser Studie nur wenige Ausschlusskriterien gab.

5.1 Patientenkollektiv

Eine wichtige Frage bei der Sentinel-Node Biopsie ist, ob dieses Verfahren bei allen Patientinnen mit einem Mammakarzinom eingesetzt werden kann. Oder gibt es Frauen, die von dem geringeren Operationstrauma profitieren, ohne dass man ein unnötig hohes Risiko für eine erfolglose SN-Detektion bzw. ein fehlerhaftes Staging eingeht.

Häufig wurde in anderen Studien berichtet, dass die Multizentrität des Tumors eine abhängige Variable mit negativem Einfluss auf die Detektion wäre [20, 48, 62]. Wir

fanden in unserer Studie allerdings keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der Detektionsrate und einem multizentrischen Karzinom. Schrenk et al. kamen in einer prospektiven Studie ebenfalls zu diesem Schluss [69], allerdings bei einem kleinen untersuchten Patientenkollektiv.

Um schlechte Voraussetzungen für die SN-Detektion zu verhindern, sollten - wie sich die meisten Autoren einig sind - gewisse Tumoreigenschaften vorhanden sein, um eine hohe Detektionswahrscheinlichkeit zu erzielen. Diese könnten sein: Ein primäres, nicht metastasiertes, unifokales Mammakarzinom, das kleiner als drei Zentimeter im Durchmesser ist, und eine klinisch wie sonografisch negative Axilla.

Auch die Tumorgröße hatte in unserem untersuchten Kollektiv keinen Einfluss auf die Detektion, obwohl die Wahrscheinlichkeit einer Lymphknoteninfiltration mit der Größe eines Tumors zunimmt und damit auch die Wahrscheinlichkeit eines ausgeprägten Befalls mit Zerstörung der Integrität des Lymphabflusses. Dies entspricht den Studienergebnissen von Krag et al., Hill et al. und McMasters et al. [32, 39, 48].

Wir können aus unseren Ergebnissen nicht bestätigen, dass die Lokalisation des Primärherdes im oberen äußeren Quadranten einen negativen Einfluss auf die Detektionsrate oder auf die korrekte Prädiktion des Lymphknotenstatus hat. Ähnlich wie die drei oben genannten Studien, fanden wir in allen vier Quadranten vergleichbare Detektionsraten. Vielleicht liegt die Schwierigkeit der Detektion in einer evtl. vorhandenen Streustrahlung aus dem Radionukliddepot, das senkrecht über dem Tumor injiziert wird. Diese Strahlung erschwert durch die räumliche Nähe zur potentiellen Lage des SN eine Detektion mit einer Gammasonde. Durch die Abschirmungen an der Sonde kann der Ursprung einer Strahlung, unter Beachtung gewisser Regeln, ausgemacht werden [30].

Bei stanzbioptisch gesicherten Karzinomen können günstigere Detektionsraten erreicht werden als bei Mammakarzinomen, die durch eine Exzisionsbiopsie gesichert wurden. Dabei spielte es keine Rolle, ob einseitig oder zweiseitig operiert wurde. Dies könnte ein Hinweis auf die nötige Integrität des Tumors mit seinen zugehörigen Lymphgefäßen vor der Sentinel-Node-Biopsie sein. Ein solches diagnostisches bzw. therapeutisches Vorgehen kommt den aktuellen Empfehlungen zum Vorgehen beim Mammakarzinom entgegen.

5.2 Konventionelle Methoden zur Beurteilung des Nodalstatus

Bei der Erfassung tumorbefallener Lymphknoten in der Axilla werden in den Studien von De Feirtas et al, Mustonen et al und Tate et al für die Sensitivität der Sonografie Werte von 56 bis 87 %, bei einer Spezifität von 56 bis 95 % genannt [22, 54, 76]. Im Gegensatz zu den oben genannten Studien konnten wir lediglich eine Sensitivität von 21,8 % beobachten. Auch wir konnten eine Spezifität von 94,2 % erzielen. Dies könnte am ehesten dadurch erklärt werden, dass die Untersuchungen in unserer Multizenterstudie von einer großen Anzahl unterschiedlich ausgebildeten und mit unterschiedlichen Geräten ausgestatteten Ärzten durchgeführt worden sind. Für die klinische Beurteilung der Axilla findet man in der Literatur eine Sensitivität von 42 – 68 % und eine Spezifität von 68 – 74 % [10, 22]. Wir können dagegen nur über eine Sensitivität von 35,6 % und eine Spezifität von 83,7 % berichten. Auch hier werden die Ergebnisse möglicherweise durch den Qualitätsverlust erklärt, der durch die Beteiligung vieler Ärzte unterschiedlichen Ausbildungsstandes entsteht.

5.3 Detektion des Sentinel-Node

Das präoperative Lymphoszintigramm kann dem Operateur eine Art Karte des Lymphabflusses liefern, damit ihm die intraoperative Detektion des SN leichter fällt. Außerdem liefert es Daten, ob mehrere Wächterlymphknoten vielleicht auch an ungewöhnlicher Stelle vorliegen [81, 86]. Aber es stellt einen strittigen Punkt im Protokoll der Sentinel-Node-Biopsie dar. Es gibt Autoren, die diese Prozedur für unnötig halten, da man ihrer Meinung nur geringe nützliche Zusatzinformation erhält, und in Zeiten, in denen auch wirtschaftliches Handeln von Ärzten gefordert wird, diese geringen Zusatzinformationen den personellen und finanziellen Aufwand nicht rechtfertigen.

Der Einsatz von präoperativen Lymphoszintigrammen könnte neue Daten liefern, wie häufig solche extraaxillären Lymphknoten vorliegen. Da es strittig ist, wie in einem Lymphknoten des interkostalen Abflusses zu verfahren ist, könnte man wenigstens eine Aussage treffen, wie häufig sich dieses Problem stellt [80, 82]. Diese extraaxillär gelegenen Lymphknoten könnten auch eine Ursache für ein falsch-negatives Ergebnis der SNB sein [8].

Es konnte eine deutliche Abhängigkeit der Detektion bzgl. der unterschiedlichen Lympho-

grafietechniken nachgewiesen werden. So konnten mit der Kombination der Lymphoszintigrafischen und der farbstoffgesteuerten Technik im gesamten Kollektiv höhere Detektionsraten erzielt werden als mit einer Technik allein. Die Detektionsraten für die farbstoffgesteuerte Methode lagen bei 71,6 % und für die szintigrafische Methode bei 78,8%. Durch die Kombination beider Verfahren konnte eine signifikante Steigerung der Detektionsrate auf 89,6 % erreicht werden. Der Vorteil des kombinierten Vorgehens wird von vielen Autoren beschrieben und kann sicherlich als derzeit sicherstes Verfahren empfohlen werden [21, 48, 55, 57, 59].

Es zeigte sich bei der Farbstoffmethode eine signifikant bessere Detektionsrate bei einem kurzen Zeitintervall zwischen Farbstoffinjektion und Axilladissektion. Die höhere Rate identifizierter Wächterlymphknoten bei Patientinnen, bei denen die Axilladissektion vor der Tumorektomie durchgeführt wurde, liegt wahrscheinlich an der noch intakten Anatomie des Lymphabflusses. Dies lag bei uns in der Gruppe mit einem kurzen zeitlichen Abstand zwischen Injektion und SNB vor.

Bei alleiniger subdermaler Injektion des Radionuklids konnte eine Detektionsrate von 83,0 % erreicht werden. Bei peritumorale Injektion des Tracers konnte der SN in 76,1 % detektiert werden. Durch Kombination der peritumoralen und der subdermalen Injektion konnte die Detektionsrate auf 95,7 % erhöht werden ($p=0,001$). Zu einem ähnlichen Schluss kommen auch andere Studien [32, 39, 43, 48].

5.4 Validität der Sentinel-Node-Biopsie zur Prädiktion des Nodalstatus

Die onkologische Sicherheit ist durch die Rate nicht identifizierter tumorbefallener Lymphknoten definiert und wird häufig als Falsch-Negativ-Rate (FNR) bezeichnet. Eine hohe FNR würde ein erhöhtes Risiko für ein lokoregionales Rezidiv und eine nicht adäquate adjuvante Therapie zur Folge haben. Selbst im interinstitutionellen Ansatz, wie in der vorliegenden Studie, können hohe Werte für die Prädiktion des Nodalstatus, mit geringer Variabilität, erreicht werden. Allerdings scheint eine hundertprozentige Sensitivität, auch wenn einzelne Arbeitsgruppen dies veröffentlicht haben, nicht realistisch zu sein. Eine geringe Falsch-Negativ-Rate wird selbst bei optimalen Umständen nicht zu vermeiden sein. Vor dem Einsatz der Sentinel-Node-Biopsie muss geklärt werden, mit

welchen Mitteln diese Rate auf ein Minimum reduziert werden kann. Wichtig ist in jedem Fall ein intensives Screening der Axilla mittels einer Gammasonde [30], falls ein Radionuklid appliziert wurde oder die eingehende Beurteilung der Axilla auf gefärbte Lymphbahnen oder Lymphknoten. Es gibt Hinweise darauf, dass die Anzahl der entfernten Wächterlymphknoten Einfluss auf die Falsch-Negativ-Rate hat [87]. Ein ungezieltes Entnehmen eines größeren Volumens hat wohl keinen Einfluss auf die erfolgreiche Detektion [31].

Doch wird man bei diesem Verfahren immer mit einer geringen Rate falsch- negativer Ergebnisse rechnen müssen. Bei der Beurteilung der Sentinel-Node-Biopsie sollte man die erreichten Ergebnisse aber mit bislang verfügbaren Methoden vergleichen. Denn selbst die konventionelle Axilladissektion hat eine Falsch-Negativ-Rate von etwa 5 % [64, 80]. Mit einer größeren Erfahrung der Operateure und einer strengeren Patientenselektion sollte man annehmen, dass diese Rate in einen akzeptablen Bereich gebracht werden kann. Doch welcher Wert für die Falsch-Negativ-Rate als akzeptabel anzusehen ist, bleibt weiterhin Gegenstand intensiver Diskussionen [9, 47, 64].

Im Gegensatz zu den Ergebnissen von McMasters [48] zeigte die Falsch-Negativ-Rate in unserem Kollektiv eine große Unabhängigkeit gegenüber beeinflussenden Faktoren, z.B. der Lymphografiertechnik. Wie schon weiter oben, bei den Detektionsraten, genannt sollten gewisse Ausschlusskriterien bei der Sentinel-Node-Biopsie beachtet werden. Unter dieser Vorstellung sollte die FNR positiv beeinflussbar sein, durch genaue nachfolgend erläuterte Tumoreigenschaften. Abhängig von der Tumorgröße, dem histologischen Grading und dem Vorliegen einer Lymphangiosis karzinomatosa steigt, nach derzeitigen Vorstellung, das individuelle Risiko eines Falsch-Negativen-Ergebnisses. Durch andere Studien könnte geklärt werden, ob der Ausschluss von Patientinnen mit diesen Kriterien die FNR verbessert.

Das individuelle Risiko eines fehlerhaften Staging wäre nur gering ausgeprägt bei Patientinnen, bei denen die Wahrscheinlichkeit einer Invasion des Lymphsystems nur gering wäre, also Patientinnen mit kleinen, nicht metastasierten Mammakarzinomen [70].

5.5 Histologische Eigenschaften des Sentinel-Node

Bei der konventionellen Axilladissektion sollten möglichst viele Lymphknoten entnommen und histologisch untersucht werden. Da bei der SNB gezielt einzelne oder

wenige Lymphknoten entfernt werden, können diese aufwendiger aufbereitet und untersucht werden. Durch Serienschnitte und immunhistochemische Verfahren lassen sich Mikrometastasen und okkulte Tumorzellen sicherer nachweisen.

Diese Hypothese lässt sich durch unsere Studie bestätigen. So fanden wir in 5,1 % der untersuchten Lymphknoten erst durch die noch genauere histopathologische Untersuchung eine Tumordinfiltration des SN. Dies ist entscheidend, da die restlichen Lymphknoten der konventionellen Axilladisektion keinen Lymphknotenbefall zeigten. Für diese Frauen ändert sich dadurch die Prognose und damit auch die weitere adjuvante Therapie. Die lokoregionäre Rezidivrate scheint aber keinen Einfluss auf die Prognose zu haben [26, 61]. Im Vergleich zu anderen Literaturdaten [18, 58, 77] ist unsere Rate an allein durch den SN nodal-positiven Frauen niedrig. Andere Arbeitsgruppen sprechen von 7-36 %. Ursache dieser niedrigen Rate könnte sein, dass innerhalb der Studie durch das Protokoll eine sehr genaue Untersuchung aller Lymphknoten vorgeschrieben ist. Dies geschah um eine zu niedrige Falsch-Negativ-Rate auszuschließen. So werden evtl. durch das primäre Aufarbeiten der Lymphknoten Tumordinfiltrationen aufgefallen sein, die in der klinischen Routine durch die anderen Untersuchungsmethoden nicht aufgefallen wären.

Bei den invasiv-duktalem Karzinomen fanden sich in unserer Stichprobe signifikant schlechtere Detektionsraten gegenüber anderen histologischen Karzinomtypen. Dies ist ein Unterschied, der sich durch die publizierten Daten nicht bestätigen lässt. Vielleicht ist der Grund ein zufällig hoher Anteil der invasiv-duktalem Karzinome bei den Detektionsversagern, da es den häufigsten Typ in unserer Stichprobe darstellt.

5.6 Lerneffekte bei der Sentinel-Node-Biopsie

Es zeigte sich für alle Lymphografiertechniken ein deutlicher und vergleichbarer Lerneffekt in allen teilnehmenden Kliniken. Nach Zusammenfassung der Daten zu Erfahrungsgruppen konnte ein kontinuierlicher Anstieg der Detektionsrate beobachtet werden. Betrachtet man die Detektionsraten von Operateuren, die mehr als 50 Eingriffe durchgeführt haben, so kann man feststellen, dass hier die Rate zuverlässig über 90 % lag. Dieser Effekt wird von vielen Autoren beschrieben, allerdings sind bis jetzt nur wenige systematische Analysen der Lernkurven veröffentlicht worden [32, 56].

Es gibt erste Hinweise, dass die postoperative Morbidität der Sentinel-Node-Biopsie geringer ist als die der axillären Lymphnodektomie. Eine Studie von Burak et al. hat

zeigen können, dass es bei der Sentinel-Node-Biopsie zu einem geringeren Armödem kommt und bei weniger Frauen Sensibilitätsausfälle am operierten Arm auftreten [13]. Diese Ergebnisse sollten noch durch andere Untersuchungen bestätigt werden. Für eine abschließende Beurteilung der klinischen Bedeutung der Sentinel-Node-Biopsie fehlen vor allem noch prospektive Studien. In diesen sollte geklärt werden, ob sich die FNR und die Detektionsrate durch Auswahlkriterien für bestimmte Patientinnen beeinflussen lassen [67]. Genauso fehlen noch Daten über die evtl. veränderte Gesamtmortalität und lokoregionäre Rezidivrate nach SNB. Deshalb wurden Ende 2001 in den Vereinigten Staaten von Amerika drei prospektiv- randomisierte, multizentrische Studien begonnen [65]. Es liegen viel versprechende Daten vor, dass auch eine intraoperative histoimmunpathologische Untersuchung zumindest erste Hinweise liefert, ob eine Tumordinfiltration des SN vorhanden ist [52, 85]. Damit könnte evtl. die Entscheidung für eine Axilladisektion sofort gefällt werden und es würde sich dann ein einheitliches Vorgehen für einen Teil der Frauen ergeben.

6. Zusammenfassung

Das Mammakarzinom stellt sich in den heutigen Studien als eine systemische Erkrankung dar. Zur Determination des individuellen Risikos hat sich die Untersuchung von Art und Umfang des Lymphknotenbefalles als sinnvoll erwiesen. Zur Gewinnung der nötigen Informationen wurde die Sentinel-Node-Biopsie (SNB) als Alternative zur kompletten axillären Lymphnodektomie entwickelt, da die Axilladissektion eine hohe postoperative Morbidität aufweist. Bei der SNB wird der den Tumor erstdrainierende Lymphknoten mittels Farbstoff bzw. radioaktiven Tracern dargestellt, entnommen und auf lymphogene Metastasierung untersucht.

Wir führten eine Untersuchung durch um zum einen zu klären, ob dieses Verfahren auch in einem Multizenteransatz ein zuverlässiges Verfahren ist. Zum anderen sollten Detektionsraten und Sensitivität sowie deren Abhängigkeit von unterschiedlichen Lymphografietechniken untersucht werden. Hierzu wurde vom 18. August 1997 bis zum 23. Mai 2000, unter Leitung der Universitätsfrauenklinik Ulm, eine prospektive, nicht-randomisierte Studie durchgeführt, an der 20 Kliniken mit insgesamt 80 operierenden Ärzten, teilnahmen. Bei Patientinnen mit nicht metastasiertem Mammakarzinom erfolgte eine Tumorexzision, brusterhaltend oder ablativ. Außerdem wurde durch Injektion von radioaktiv markiertem Albumins bzw. eines Farbstoffes der Sentinel-Node dargestellt, entnommen und anschließend wurde eine konventionelle Axilladissektion durchgeführt. Durch den Vergleich der hierdurch gewonnenen histologischen Ergebnisse wurde die Validität der SNB evaluiert.

Es nahmen 814 Frauen an der Studie teil, die im Durchschnitt 58,2 Jahre ($\pm 12,8$ Jahre) alt waren. Am häufigsten war der Tumor im oberen äußeren Quadranten lokalisiert (43,6 %). Bei der Größenverteilung sind die Tumoren, die im Durchmesser 1-2 cm (T_{1c}) maßen (38,7%) und die Tumoren der Größe 2-5cm (T_2 , mit 40,7%) die beiden größten Gruppen. Bei den histologischen Typen fand sich das invasiv-duktales Karzinom am häufigsten (72,3%).

Die Detektionsrate der SNB betrug für das Gesamtkollektiv 84,0% und wies eine signifikante Abhängigkeit von der Lymphografietechnik (Farbstoff 71,6%, Technetium 78,8%, kombiniert 89,6%; $p = 0,001$) auf. Außerdem konnte ein signifikanter Lerneffekt auf die Detektionsrate festgestellt werden (die ersten 25 Sentinel-Node-Biopsien 77,2%, mehr als 50 Fälle 90,4%; $p = 0,001$).

Die Sensitivität lag bei 91,8% im Gesamtkollektiv und zeigt nur geringe Schwankungen sowohl im Vergleich der Lymphografietechniken, der technischen Vorgehensweise, der Zentren, sowie der Analyse der Lernkurven.

Die Methode der Diagnosesicherung hatte einen deutlichen Einfluss auf die Detektionsraten. So konnte nach Stanzbiopsie eine Rate von 87,4% erreicht werden, dem steht eine Detektionsrate von 82,2% bei Exzisionsbiopsie gegenüber ($p = 0,08$).

Wurde bei Patientinnen vor der Tumorektomie der Wächterlymphknoten entfernt konnte eine bessere Detektionsrate (94,7%) erreicht werden als bei Patientinnen bei denen erst die Tumorektomie durchgeführt wurde (82,8%; $p = 0,003$).

Die Lokalisation des Primärherdes, die Tumorgröße, der histologische Tumortyp und das Vorhandensein tastbarer axillärer Lymphknoten war ohne Einfluss auf die Detektionsrate. Bei 21 Patientinnen, bei denen ein Sentinel-Node detektiert worden ist, erbrachte die Biopsie ein falsch-negatives Ergebnis (Falsch-Negativ-Rate, FNR 8,2%). Der negativ prädiktive Wert betrug 95,3%. Die FNR zeigte nur geringe Schwankungen sowohl für die Lymphografie, die technische Durchführung, sowie der Lernkurven.

In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass die SNB auch unter Multizenteransatz eine hohe Zuverlässigkeit aufweist. Die Prädiktion des Nodalstatus durch die SNB erfolgte ausreichend genau. Obwohl beeinflussende Faktoren und der onkologische Stellenwert des Verfahrens in weiteren Studien noch eindeutig geklärt werden müssen, stellt die SNB nach unseren Daten ein geeignetes Verfahren auch für den breiten Einsatz dar.

Eine der Hauptfragen ist, wie sich die FNR minimieren lässt und welches Niveau als noch akzeptabel anzusehen ist. Bei dieser Frage sollten die durch die genauere histologische Untersuchung zusätzlich nodalpositiv erkannten Patientinnen mit einbezogen werden. Diese Arbeit könnte als Grundlage für weitere Studien dienen, da sie, auch unter einem breiteren Einsatz, ein ermutigendes Ergebnis erbrachte. Allerdings muss noch geklärt werden, ob sich z.B. durch eine genauere Patientenselektion die Detektionsrate bzw. die FNR positiv beeinflussen lässt.

7. Literaturverzeichnis

- [1] Adler LP, Faulhaber PF, Schnur KC, Al- Kasi N, Shenk RR: Axillary lymph node metastases: screening with [F- 18]2- desoxy- 2- fluoro- D- glucose (FDG) PET Radiol 203: 323-327 (1997)
- [2] Albertini J, Lyman GH, Cox C, Yeatman T, Balducci L, Ku N, Shivers S, Berman C, Wells K, Rapaport D, Shons A, Horton J, Greenberg H, Nicosia S, Clark R, Cantor A, Reintgen DS: Lymphatic mapping and Sentinel-Node biopsy in the patient with breast cancer. JAMA 276: 1818-1822 (1996)
- [3] Alex JC, Weaver DL, Fairbank JT, Rankin BS, Krag DN: Gamma- probe- guided lymph node localization in malignant melanoma. Surg Oncol 2: 303-308 (1993)
- [4] Anderson BO, Austin-Seymour MM, Gralow JR, Moe RE, Byrd DR: A Multidisciplinary Approach to Locoregional Management of the Axilla for Primary Operable Breast Cancer. Cancer Control 4: 491-499 (1997)
- [5] Andreasen PA, Kjöllner L, Christensen L, Duffy MJ: The urokinase-typ plasminogen activator system in cancer metastasis: A review. Int J Cancer 72: 1 – 22 (1997)
- [6] Avril N, Dose J, Jänicke F, Ziegler S, Römer W, Weber W, Herz M, Nathrath W, Graeff H, Schwaiger M: Assessment of axillary lymph node involvement in breast cancer patients with positron emission tomography using radiolabeled 2-Fluorine-18-fluoro-2-desoxy-D-glucose. J Nat Cancer Inst 88: 1204-1209 (1996)
- [7] Bässler R, Schnürich HG: Standards der histopathologischen Aufarbeitung des Mammakarzinoms. Gynäkologe 27: 29-36 (1994)
- [8] Bale A, Gardner B, Shende M, Fromowitz F: Can interpectoral nodes be Sentinel-Nodes? Am J Surg 178: 360-361 (1999)
- [9] Beechey-Newman N. The true Sentinel-Node by different injection techniques in breast cancer patients. Eur J Surg Oncol 26: 195-196 (2000)
- [10] Bonnema J, van Geel AN, van Ooijen B, Mali SPM, Tjiam SL, Henzen- Longmans SC, Schmitz PIM, Wiggers T. Ultrasound guided aspiration biopsy for detection of nonpalpable axillary node metastases in breast cancer patients. Word J Surg 21: 270-274 (1997)
- [11] Borgstein PJ, Meijer S, Pijpers RJ, van Diest PJ: Functional Lymphatic Anatomy for Sentinel-Node Biopsy in Breast Cancer: Echoes from the Past and the Periareolar Blue Method. Ann Surg 232: 81-89 (2000)

- [12] Bostick PJ, Giuliano AE: Vital dyes in Sentinel-Node localization. *Semin Nucl Med* 30: 18-24 (2000)
- [13] Burak WE, Hollenbeck ST, Zervos EE, Hock KL, Kemp LC, Young DC: Sentinel lymph node biopsy results in less postoperative morbidity compared with axillary lymph node dissection for breast cancer. *Am J Surg* 183: 23-27 (2002)
- [14] Cabanas R: An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer* 39: 456-466 (1977)
- [15] Cady B, Stone MD, Schuler JG, Thakur R, Wanner MA, Lavin PT: The new era in breast cancer. Invasion, Size, and nodal involvement dramatically decreasing as a result of mammographic screening. *Arch Surg*. 131: 1301-1308 (1996)
- [16] Chontos AJ, Maher DP, Ratzer ER, Fenoglio ME. Axillary lymph node dissection: is it required in T1a breast cancer? *J Am Coll Surg* 184: 493-498 (1997)
- [17] Chu KU, Giuliano AE. Potential and pitfalls of Sentinel-Node detection in breast cancer. *Recent Results Cancer Res* 157: 237-249 (2000)
- [18] Chu KU, Turner RR, Hansen NM, Brennan MB, Giuliano AE: Sentinel-Node Metastasis In Patient With Breast Carcinoma Accurately Predicts Immunohistochemically Detectable Non Sentinel-Node Metastasis. *Ann Surg Oncol* 6: 756-761 (1999)
- [19] Coleman RL, Whitten CW, O'Boyle J, Sidhu B: Unexplained decrease in measured oxygen saturation by pulse oximetry following injection of Lymphazurin 1 % (isosulfan blue) during a lymphatic mapping procedure. *J Surg Oncol* 70: 126- 129 (1999)
- [20] Cox CE, Pendas S, Cox JM, Joseph E, Shons A, Yeatman T, Ku NN, Lyman G, Berman C, Reintgen DS: Guidelines for Sentinel-Node Biopsy and Lymphatic Mapping of Patients With Breast Cancer. *Ann Surg* 227; 645-653
- [21] De Cicco C, Cermonesi M, Luini A, Bartolomei M, Grana C, Prico G, Galimberti V, Calza P, Viale G, Veronesi U, Paganelli G. Lymphoscintigraphy and radioguided biopsy of the sentinel axillary node in breast cancer. *J Nucl Med* 1998; 39: 2080-2084
- [22] De Feirtas R, Costa V, Schneider RV, Nicolau MA, Mrussi E. Accuracy of ultrasound and clinical examination in the diagnosis of axillary lymph node metastases in breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 1991; 17: 240-244 (1998)
- [23] Fentiman IS, Mansel RE: The axilla: not a no-go zone. *Lancet* 337: 221-223 (1991)
- [24] Ferrandina G, Scambia G, Bardelli F, Benedetti-Panici P, Mancuso M: Relationship

- between cathepsin-D content and disease-free survival in node negative breast cancer patients: a meta-analysis. *Br J Cancer* 76: 661-666 (1997)
- [25]Fisher B, Montague E, Redmond C, Deutsch M, Brown GR, Zauber A, Hanson WF, Wong A: Findings from NSABP Protocol No. B-04- comparison of radical mastectomy with alternative treatments for primary breast cancer. I. Radiation compliance and its relation to treatment outcome. *Cancer* 46 1-13 (1980)
- [26]Fowble B, Solin LJ, Schutz DJ: Frequency, sites of relapse and outcome of regional node failure following conservative surgery and radiation for early breast cancer. *Int J Radiat Oncol Boil Phys* 17: 703-710 (1989)
- [27]Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL: Lymphatic mapping and Sentinel-Node lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg* 220: 391-401 (1995)
- [28]Gnant MF, Blijham G, Reiner A, Reiner G, Reynders M, Schutte B, Steger G, Jakesz R: DNA ploidy and other results of DNA cytometry as prognostic factor in operable breast cancer: 10 year of a randomised study. *Eur J Cancer* 28: 711-716 (1992)
- [29]Greenwald P, Nasca PC, Lawrence CE: Estimated effect of breastself- examination and routine physician examinations on breast cancer mortality. *N Eng J Med* 299: 271 (1981)
- [30]Gulec SA, Moffat FL, Carroll RG, Krag DN: Gamma probe guided Sentinel-Node biopsy in breast cancer. *Qj Nucl Med* 41: 251-261 (1997)
- [31]Haigh PI, Hansen NM, Qi K, Giuliano AE: Biopsy method an excision volume do not affect success rate of subsequent sentinel lymph node dissection in breast cancer. *Ann Surg Oncol* 7: 21-27 (2000)
- [32]Hill AD, Tran KN, Akhurst T, yeung H, Yeh SD, Rosen PP, Borgen PI, Cody HS III: Lessons learned from 500 cases of lymphatic mapping for breast cancer. *Ann Surg* 229: 528-535 (1999)
- [33]Hirsch JI, Tisnado J, Cho SR, Beachley MC: Use of isosulfan for identification of lymphatic vessels: experimental and clinical evaluation. *Am J Roentgenol* 139: 1061-1064 (1982)
- [34]Isaacs RJ, Ford JM, Allan SG, Forgeson GV, Gallagher S: Role of computed tomography in the staging of primary breast cancer. *Br J Surg* 80: 1137 (1993)
- [35]Kamprath S, Bechler J, Kuhne-Heid R, Krause N, Schneider A: Endoscopic axillary lymphadenectomy without prior liposuction. Development of a technique and initial experience. *Surg Endosc* 13: 1226-1229 (1999)

- [36]Keramopoulos A, Tsionou C, Demetrios M, Stylianos M, Dionysios A: Arm morbidity following treatment of breast cancer with totally axillary dissection: a multivariate approach. *Oncology* 50: 445-449 (1993)
- [37]Kiricuta C, Tausch M: A mathematical model of axillary lymph node involvement based on 1946, complete axillary dissections in patients with breast carcinoma. *Cancer* 69: 2496-2501 (1992)
- [38]Koizumi M, Nomura E, Yamada Y, Takiguchi T, Takahashi K, Tada T, Saito M, Uchida K, Makita M, Yoshimoto M, Takahashi T, Sekine N, Ogata E: Sentinel-Node detection of patients with breast cancer by radionuclide method: considerations of radiation safety. *Kaku Igaku* 38: 47-52 (2001)
- [39]Krag DN, Weaver, Alex JC, Fairbank JT: Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe. *Surg Oncol* 2: 335-339 (1993)
- [40]Krag DN, Weaver DL, Ashikaga T, Moffat F, Klimberg S, Shriver C, Felman S, Kusminsky R, Gadd M, Kuhn J, Harlow S, Beitsch P: The Sentinel-Node in breast cancer. A multicenter validation study. *N Engl J Med* 339: 941-946 (1998)
- [41]Kühn T, Klauss W, Darsow M, Regele S, Flock F, Maiterth C, Dahlbender R, Wendt I, Kreienberg R: Long-term morbidity following axillary dissection in breast cancer patients- clinical assesment, significance for life quality and the impact of demographic, oncologic and therapeutic factors. *Breast Cancer Res Treat* 64: 275-286 (2000)
- [42]Kühn T, Santjohanser C, Grab D, Klauss W, Koretz K, Kreienberg R: Endoscopic axillary surgery in breast cancer. *Br J Surg* 88: 698-703 (2001)
- [43]Kuerer HM, Wayne JD, Ross MI. Anaphylaxis during breast cancer lymphatic mapping. *Surgery* 129: 119-120 (2001)
- [44]Linehan DC, Hill ADK, Akhurst T, Yeung H, Yeh SDJ, Tran KN, Borgen P, Cody III HS. Intradermal Radiocolloid and Intraparenchymal Blue Dye Injection Optimize Sentinel-Node Identification in Breast Cancer Patients. *Ann Surg Oncol* 6: 450-451 (1999)
- [45]Leong SP, Donegan E, Hefferon W, Dean S, Katz JA: Adverse reactions to isosulfan blue during selective sentinel lymph node dissection in melanoma. *Ann Surg Oncol* 7: 361-366 (2000)
- [46]Maunsell E, Brisson J, Deschenes L: Arm problems and psychological distress after

- surgery of breast cancer. *Can J Surg* 36: 315-320 (1993)
- [47] Mathiesen O, Carl J, Bonderup O, Panduro J: Axillary sampling and the risk of erroneous staging of breast cancer. An analysis of 960 consecutive patients. *Acta Oncol* 29: 721-725 (1990)
- [48] McMasters KM, Giuliano AE, Ross MI: Sentinel-Node biopsy for breast cancer. Not yet the standard of care. *N Engl J Med* 339: 990-995 (1998)
- [49] McMasters KM, Tuttle TM, Carlson DJ, Brown CM, Noyes RD, Glaser RL, Vennekotter DJ, Turk PS, Tate PS, Sardi A, Cerrito PB, Edwards MJ: Sentinel lymph node biopsy for breast cancer: A suitable alternative to routine axillary dissection in multi-institutional practice when optimal technique is used. *J Clin Oncol* 18: 2560-2566 (2000)
- [50] Moffat FL Jr, Senofsky GM, Davis KC, Robinson DS, Ketcham AS: Axillary node dissection for early breast cancer: some is good, but all is better. *J Surg Oncol* 51: 8-13 (1992)
- [51] Moore MP, Kinne DW: Is axillary lymph node dissection necessary in the routine management of breast cancer? Yes. *Important Adv Oncol* 5: 245-250 (1996)
- [52] Morton D, Wen D, Cochran A: Management of early stage melanoma by intraoperative lymphatic mapping and selective lymphadenectomy: an alternative to routine elective lymphadenectomy or "watch and wait". *Surg Oncol Clin N Am* 1: 247-259 (1992)
- [53] Motomura K, Inaji H, Komoike Y, Kasugai T, Nagumo S, Noguchi S, Koyama H: Intraoperative sentinel lymph node examination by imprint cytology and frozen sectioning during breast surgery. *Br J Surg* 87: 597-601 (2000)
- [54] Mussurakis S, Buckley DL, Horsman A: Prediction of axillary lymph node status in invasive breast cancer with dynamic contrast-enhanced MR-imaging. *Radiol* 203: 317-321 (1997)
- [55] Mustonen P, Farin P, Konsunen O: Ultrasonographic detection of metastatic axillary lymph nodes in breast cancer. *Ann Chir Gyn* 79: 15-18 (1990)
- [56] Noguchi M, Tsugawa K, Bando E, Kawahara F, Miwa K, Yokoyama K, Nakajima K, Tonami N. Sentinel-lymphadenectomy in breast cancer: identification of sentinel-lymph node and detection of metastases. *Breast Cancer Res Treat* 1999; 53: 97-104
- [57] Orr RK, Hoehn JL, Col NF: The learning curve for Sentinel-Node biopsy in breast cancer: practical considerations. *Arch Surg* 143: 764-767 (1999)

- [58]Paganelli G, De Cicco C, Chinol M: Sentinel-Node localization by lymphoscintigraphy: a reliable technique with widespread applications. *Recent Results Cancer Res* 157: 121-129 (2000)
- [59]Pendas S, Dauway E, Cox CE, Giuliano R, Ku NN, Schreiber RH, Reintgen DS: Sentinel-Node biopsy and cytokeratin staining for the accurate staging of 478 breast cancer patients. *Am Surg* 65: 500-506 (1999)
- [60]Pijpers R, Borgstein PJ, Teule GJ, Meijer S: Vital dye and radiolabelled colloids-- complement or alternative? *Recent Results Cancer Res* 157: 130-137 (2000)
- [61]Ragaz J, Jackson SM, Le N, Plenderleith IH, Spinelli JJ, Basco VE, Wilson KS, Knowling MA, Coppin CM, Paradis M, Coldman AJ, Olivotto IA: Adjuvant radiotherapy and chemotherapy in node-positive premenopausal women with breast cancer. *N Engl J Med* 337: 956-962 (1997)
- [62]Recht A, Pierce SM, Abner A: Regional nodal failure after conservative surgery and radiotherapy for early stage breast cancer. *J Clin Oncol* 155: 515-520 (1991)
- [63]Reintgen D: What Is the Role and Impact of the Sentinel-Node Sampling Technique in Breast Cancer Staging? *Cancer Control* 4: 5-8 (1997)
- [64]Rose CM, Botnick LE, Weinstein M, Harris JR, Koufman C, Silen W, Hellman S: Axillary sampling in the definitive treatment of breast cancer by radiation therapy and lumpectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 9: 339-344 (1983)
- [65]Rosen PP, Lesser MI, Kinne DW, Beattie EJ. Discontinuous or "skip" metastases in breast carcinoma: analysis of 1228 axillary dissections. *Ann Surg* 197: 276-283 (1983)
- [66]Ross MI: Sentinel-Node dissection in early- stage breast cancer: ongoing prospective randomised trials in the USA. *Ann J Surg Oncol* 8: 77 – 81 (2001)
- [67]Rozenberg S, Liebens F, Ham H: The Sentinel-Node in breast cancer: acceptable false-negative rate. *Lancet* 353: 1937-1938 (1999)
- [68]Schlag PM, Bembenek A: Specification of potential indications and contraindications of sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *Recent Results Cancer Res* 157: 228-236 (2000)
- [69]Scholl S, Bieche I, Pallud C, Champeme MH, Beuvon F, Hacene K, Gullick W, Pouillart P, Lidereau R:Relevance of multiple biological parameters in breast cancer prognosis. *The Breast* 5: 21-30 (1996)
- [70]Schrenk P, Wayand W: Sentinel-Node biopsy in axillary lymph- node staging for patients with multicentric breast cancer. *Lancet* 357: 122 (2001) (Brief an den

Herausgeber)

- [71]Shetty MR, Reimann HM jr: Tumor size and axillary metastasis, a correlative occurrence in 1244 cases of breast cancer between 1980 and 1995. *Euro J Surg* 23: 139-141 (1997)
- [72]Shin E, Takatsuka Y, Nishisho I, Fujitani K, Mishima H, Sawamura T, Hasuike Y, Kobayashi K, Tsunjinaka T, Kikkawa N: Prognostic significance of c-erb B-2 protein status using an enzyme immunoassay in breast cancer. *Int J Clin Oncol* 5: 12 (2000)
- [73]Silverstein MJ, Gierson ED, Waisman JR, Senofsky GM, Colburn WJ, Gamagami P: Axillary lymph node dissection for T1a breast carcinoma. Is it indicated? *Cancer* 73: 664-667 (1994)
- [74]Sosa JA, Diener-West M, Gusev Y, Choti MA, Lange JR, Dooley D, Zeiger M: Association between extent of axillary node dissection and survival in patients with stage I breast cancer. *Ann Surg Oncol* 5: 140-49 (1997)
- [75]Suzanne F, Emering C, Waiteiez A, Bournazeau JA, Bruhat MA, Jaquetin B: Axillary lymphadenectomy by lipo-aspiration and endoscopic picking. *Chirurgie* 122: 138-142 (1997)
- [76]Stewart KC, Lyster DM: Interstitial lymphoscintigraphy for lymphatic mapping in and resarch. *J Invest Surg* 10: 249-62 (1997)
- [77]Tate JJ, Lewis V, Archer T, Guyer PG, Royle GT, Taylor I: Ultrasound detection of axillary lymph node metastases in breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 15: 271-276 (1998)
- [78]Turner RR, Ollila DW, Stern S, Giuiliano AE: Optimal histopathologic examination of the Sentinel-Node for breast carcinoma staging. *Am J Surg Pathol* 23: 263-67 (1999)
- [79]Utech CI, Young CS, Winter PF: Prospective evaluation of fluorine- 18 fluorodesoxyglucose positron emission tomography in breast cancer. *Ann Surg* 226: 271-278 (1997)
- [80]Van der Veen H, Hoekstra OS, Paul MA, Cuesta MA, Meijer S: Gamma- probe-guided Sentinel-Node biopsy to select patients with melanoma for lymphadenectomy. *Br J Surg* 81: 1769-1770 (1994)
- [81]Van Lancker M, Goor C, Sacre R, Lamote J, Van Belle S, De Coene N, Roelstraete A, Storme G: Patterns of axillary lymph node metastasis in breast cancer. *Am J Clin Oncol* 18: 267-272 (1995)
- [82]Veronesi U, Cascinelli N, Bufalino R, Morabito A, Greco M, Galluzzo D, Delle Donne V, De Lellis R, Piotti P, Sacchini V: Risk of internal mammari lymph node metastases

- and its relevance on prognosis of breast cancer patients. *Ann Surg* 198: 681-684 (1983)
- [83]Veronesi U, Marubini E, Mariani L, Valagussa P, Zucali R: The dissection of internal mammary nodes does not improve the survival of breast cancer patients. 30-years results of a randomized trial. *Eur J Cancer* 35: 1320-1325 (1999)
- [84]Veronesi U, Paganelli G, Galimberti V, Viale G, Zurrada S, Bedoni M, Costa A, De Cicco C, Geraghty JG, Luini A, Sacchini V, Veronesi P: Sentinel-node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph-nodes. *Lancet* 349: 1864-1867 (1997)
- [85]Veronesi U, Saccozzi R, Del Vecchio M, Banfi A, Clemente C, De Lena M, Gallus G, Greco M, Luini A, Marubini E, Muscolino G, Rilke F, Salvatori B, Zecchini A, Zucali R: Comparison radical mastectomy with quadrantectomy, axillary dissection, and radiotherapy in patients with small cancers of the breast. *N Eng J Med* 305: 6-11 (1981)
- [86]Veronesi U, Zurrada S: Present and future of Sentinel-Node lymphadenectomy in breast cancer. *Recent Results Cancer Res* 157: 221-227 (2000)
- [87]Wong JH, Steinemann S, Jehoon Ko P, Wong DL: Lymphoscintigraphy in breast cancer: the value of breast Lymphoscintigraphy in breast Sentinel-Node staging. *Clin Nucl Med* 26: 502-505 (2001)
- [88]Wong SL, Edwards MJ, Chao C, Tuttle TM, Noyes RD, Carlson DJ, Cerrito PB, McMasters KM: Sentinel lymph node biopsy for breast cancer: impact of the number of Sentinel-Nodes removed on the false- negative rate. *J Am Coll Surg* 192: 684-689 (2001)

8. Anhang

Ich danke Herrn Prof. Dr. R. Kreienberg für die freundliche Überlassung des Themas und Unterstützung bis zum Abschluss der Arbeit. Ich danke folgenden Kliniken für Ihre engagierte Teilnahme an der Studie: Klinikum der Stadt Hanau (Chefarzt Prof. Dr. H.-H. Zippel), Klinikum Rosenheim (Chefarzt Prof. Dr. T. Beck), St. Marienkrankenhaus Frankfurt (Chefarzt Dr. K. Engel), St. Vinzenz- und St. Elisabethen-Krankenhaus Mainz (Chefarzt Prof. Dr. Wiest), St. Josephshospital Wiesbaden (Chefarzt Prof. Dr. Hoffmann), Kreiskrankenhaus Eggenfelden (Chefarzt Dr. W. Siebert), Gemeinschaftskrankenhaus Havelhöhe Berlin (Chefarzt Dr. Wolf), Kreisklinik Ebersberg (Chefärztin PD Dr. C. Höß), Universitätsklinikum Mannheim (Prof. Dr. F. Melchert), Barromäus Krankenhaus Leer (Dr. B. Uhl), Kreisklinik Böblingen (Priv. Doz. Dr. E. Weiss), Kreiskrankenhaus Rottweil (Chefarzt Dr. Bartzke), Evangelisches Jung-Stilling-Krankenhaus Siegen (Prof. Dr. H.-J. Künzig), Evangelische Diakonissenanstalten Karlsruhe (Prof. Dr. W. Rossmann), HELIOS Klinik Schkeuditz (Dr. med. Bernd Stubert), Stadtkrankenhaus Marktredwitz (Dr. V. Heyl), Marienkrankenhaus St. Wendel (Dr. med. E. Müller), Oberschwabenklinik GmbH Wangen (Chefarzt Prof. Dr. A. Grüneberger), Evangelisches Krankenhaus Kalk GmbH, Köln (Chefarzt Dr. W. Maurer), Caritas-Klinik St. Theresia Saarbrücken (Prof. Dr. K. J. Neis).

Außerdem möchte ich Dr. T. Kühn für die ausdauernde Betreuung danken. Natürlich möchte ich mich auch bei Dr. Santjohanser bedanken, die meine Betreuung weitergeführt hat.

Hier ist der Dokumentationsbogen der Studie in leicht geänderter äußerer Form abgebildet.

..... bitte ausfüllen; bitte ausfüllen; bitte ankreuzen (bitte immer nur 1 Kreuz pro Merkmal)

Rekrutierendes Zentrum:

Operateur:

OP-Datum:

□□.□□.□□□□

Patientin (Initialen): □. □.

Geb.-

Datum: □□.□□.□□□□

Vor- / Nachname

Menopausenstatus: prä post unbek.

Diagnostik

Mamma-Herdbefund: rechts links
 Klinische Beurteilg.: susp. non palpable Läsion Z.n. DE
 Lokalisation: ob auß. ob. inn. unt. auß. unt. innen zentral
 außen innen oben unten
 Axilla: unauff. LK palp. nicht susp. LK palp. suspekt
 Mammographie: susp. nicht susp. Größe: □□□□ mm
 Mammasono: susp. nicht susp. Größe: □□□□ mm
 Sono Axilla: susp. nicht susp. Größe: □□□□ mm
 MRT: susp. nicht susp. Größe: □□□□ mm

Diagnosesicherung: Feinnadelbiopsie Stanze
 Excisionsbiopsie
 Therapeut. Konzept: Primäroperation neoadj. Chemo präop.
 Strahlenth.
 einzeitig zweizeitig

Sentinel-Node- Biopsie

Lymphographietechnik: Lymphoszintigraphie Farbstoff kombiniert
 Farbstoff: Lymphazurin anderer
 Injektionstechnik: subdermal peritumoral (hier Mehrfachnennung möglich!)
 Injektionszeitpunkt: Datum: □□.□□.□□□□ Uhrzeit: □□:□□
 Injektionsmenge: □ x □, □ ml
 Radionuklid: Nanocoll anderes

Injektionstechnik: subdermal peritumoral (hier Mehrfachnennung möglich!)

Injektionszeitpunkt: Datum: ____ . ____ . _____ Uhrzeit: ____ : ____

Injektionsmenge: Vol: ____ x ____, ____ ml Dosis: ____, ____ Mbq

Lymphoszintigramm

Zeitpunkt der Aufnahme: 15 min. 3 Std. 16-24 Std.

Sentinel-Node detektiert: ja nein

wenn ja, nach ____ min/h (Nichtzutreffendes streichen!) Anzahl: ____

Lokalisation: axillär paraclavikulär mediastinal andere

Hautmarkierung: ja nein

Abdeckung: ja nein

Operation

Zeitpunkt Beginn Tumorektomie/Nachresektion: ____ : ____ Uhr

Zeitpunkt Beginn Axilladisektion: ____ : ____ Uhr

operativer Zugang: offen, isolierter Zugang
 offen, ausgehend vom Tumorbett
 BET
 Ablatio
 endoskopisch

verwendete

Sonde:

Sentinel-Node- Detektion

Sonde	Level			gefärbte Lymphbahn		gefärbte Lymphknoten			Gamma-	
	I	II	III	ja	nein	ja	nein	fragl.	ja	nein
SN1	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
SN2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
SN3	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
SN4	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Intraoperative

Besonderheiten:

Histologie

	Schnellschnitt			Größe (in mm)	HE-Färb		Immunhistochemie	
	pos.	neg.	nicht durchgeführt		pos.	neg.	pos.	neg.
SN1	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
SN2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
SN3	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
SN4	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Primärtumor: histolog. Typ: duktal invasiv
lobulär invasiv
mucinös
tubulär
andere

Tumorgroße _____ mm

Rezeptorstatus positiv negativ

unifokal multifokal (← bei multifokal/multizentrisch bitte Freitextangaben bei 'Bemerkungen' auf Seite 4))
multizentrisch

DCIS/CLIS ja nein
Hämangiosis ja nein
Lymphangiosis ja nein
Tu in sano entfernt ja nein

TNM-Klassifizierung: pT _____ N _____ M _____
Nodalstatus (befallene/entfernte LK): _____ / _____

<i>Lymphknoten:</i> Gesamt	Level I	Level II	Level III
Gesamtzahl entfernter Lymphknoten _____	_____	_____	_____
Gesamtzahl befallener Lymphknoten _____	_____	_____	_____
Anzahl detektierter SN _____	_____	_____	_____
Anzahl befallener SN _____	_____	_____	_____

Komplett tumordurchsetzte(r) Lymphknoten vorhanden: ja nein

Perinodale Fettgewebsinfiltration: ja nein

Übereinstimmung SN /Nodalstatus: ja nein

Bemerkungen:

Datensatz an Studienzentrale gemeldet am: ..

Unerwünschte Ereignisse:

aufgetreten am (tt.mm.jjjj)	Beschreibung	an Studienzentrale gemeldet am (tt.mm.jjjj)

Studiensekretariat
 Universitätsfrauenklinik Ulm
 Fax: 0731 / 50-25954
 Frau Saile
 „Sentinel-Node-Studie“
 Prittwitzstr. 43

Tel: 0731 / 50-27606

89075 Ulm