

Aus der Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und
Geburtshilfe Großhadern
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. Klaus Friese

Sentinel-Lymphknotenbiopsie nach neoadjuvanter
Chemotherapie beim Mammakarzinom

Dissertation zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin an der
Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Aida Kühn

aus

Teheran

2012

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Klaus Friese
Mitberichterstatter: Prof. Dr. Reinhold Tiling

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. Steffen Kahlert

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 08.03.2012

Literaturverzeichnis

1. Einleitung	4
1.1. Epidemiologie des Mammakarzinoms.....	4
1.2. Prognosefaktoren des Mammakarzinoms.....	4
1.3. Anatomie.....	5
1.3.1. Anatomie der weiblichen Brust.....	5
1.3.2. Anatomie der Lymphabflußgebiete der Brust.....	6
1.3.3. Chirurgische Einteilung.....	6
1.4. Operative Therapie des Primärtumors.....	6
1.4.1. Stellenwert der axillären Lymphonodektomie.....	8
1.4.2. Die axilläre Lymphonodektomie.....	9
1.4.3. Komplikationen der operativen Therapie.....	10
1.5. Die Sentinel-Lymphknotenbiopsie.....	11
1.5.1. Methodisches Vorgehen der Sentinel-Lymphknotenbiopsie.....	12
1.5.2. Historische Entwicklung der Sentinel-Lymphknotenbiopsie.....	12
1.5.3. Voraussetzungen zur Durchführung der Sentinel-Lymphknotenbiopsie.....	14
1.5.4. Indikationen und Kontraindikationen zur Durchführung der Sentinel-Lymphknotenbiopsie.....	14
1.6. Morbidität von axillärer Lymphonodektomie und Sentinel-Lymphknoten- biopsie im Vergleich.....	15
1.7. Neoadjuvante Chemotherapie.....	16
1.8. Sentinellymphknoten- Biopsie nach neoadjuvanter Chemotherapie.....	17
2. Fragestellung der Arbeit, Material und Methoden	18
2.1. Fragestellung der Arbeit.....	18
2.2. Patientenkollektiv, Ein- und Ausschlusskriterien	19
2.3. Methodik.....	19
2.4. Statistische Auswertung der Daten.....	21

3. Ergebnisse	22
3.1. Patientenkollektiv und Tumorcharakteristik	22
3.1.1. Alter, Primärtumorlokalisierung, Nachsorgezeit.....	22
3.1.2. Operationsverfahren und Operationszeiträume.....	23
3.1.3. Histologie des Primärtumors, Tumorstadien, Nodalstatus und Rezeptorstatus.....	26
3.1.4. Art der adjuvanten Therapie.....	32
3.1.5. Gesamtüberleben (Overall Survival).....	32
3.2. Detektionsrate des Sentinellymphknotens	36
3.3. Genauigkeit der Sentinel-Lymphknotenbiopsie zum Axillastaging	39
3.4. Untersuchung des Einflusses der neoadjuvanten Chemotherapie auf Tumorgröße und Nodalstatus	40
3.5. Kollektiv der Patientinnen mit alleiniger Sentinel-Lymphknotenbiopsie in Bezug auf die Größe des Primärtumors und den Nodalstatus	46
3.6. Kollektiv der Patientinnen mit Tumorrezidiven (lokale Rezidive und Fernmetastasen)	51
3.6.1. Inzidenz von Tumorrezidiven.....	51
3.6.2. Art des Tumorrezidivs.....	51
3.6.3. Tumorrezidiv nach Sentinel-Lymphknotenbiopsie und Axilladisektion im Vergleich.....	53
3.6.4. Kollektiv der Patientinnen mit dem falsch negativen Sentinellymphknotenstatus...55	55
3.6.5. Gesamtüberleben (Overall Survival).....	57
3.6.6. Tumorfrees Überleben (Disease-free Survival).....	57
4. Diskussion	58
5. Zusammenfassung	67
6. Literaturverzeichnis	69

1. Einleitung

1.1. Epidemiologie des Mammakarzinoms

Das Mammakarzinom ist weltweit der häufigste bösartige Tumor der Frau mit über einer Million Neuerkrankungen pro Jahr (Parkin et al., 2001).

In Deutschland erkranken bereits seit 1998 jährlich über 57000 Frauen an Brustkrebs. Das Mammakarzinom ist für 27.8% aller Krebserkrankungsfälle bei Frauen und damit für mehr als ein Viertel aller Krebserkrankungen bei Frauen verantwortlich. (Gesellschaft epidemiologischer Krebsregister in Deutschland et al. 2008).

Auch bezüglich der krebssbedingten Mortalität ist das Mammakarzinom in Deutschland die häufigste Todesursache. Für das Jahr 2005 wird von 17 455 Sterbefällen aufgrund eines Mammakarzinoms berichtet (Engel et al., 2007).

Die Mortalitätsrate ist in Deutschland seit Mitte der 1990er Jahre rückläufig. In England wird seit 1990er Jahre ein Rückgang der Mortalität von über 20 % beobachtet. Dieser bezieht sich auf die Früherkennung und die adjuvante Therapie des Mammakarzinoms (Blanks et al., 2000).

1.2. Prognosefaktoren des Mammakarzinoms

Die Bestimmung von Prognosefaktoren spielt für die genaue Abschätzung des Krankheitsverlaufs eine große Rolle.

Zu den Prognosefaktoren mit klinisch gesicherter Relevanz gehören das Ausbreitungsstadium des Tumors (pTNM-Status), sein Wachstumsmuster (Grading, histologischer Typ, peritumorale Lymphgefäßinvasion) und das Vorhandensein von Steroidhormonrezeptoren (Östrogenrezeptor, Progesteronrezeptor). Weitere Prognosefaktoren sind unter anderem die Überexpression des Her-2/neu-Onkoproteins, tumorassoziierte Proteolysefaktoren (Plasminogenaktivator vom Urokinasetyp und sein Inhibitor PAI-1) und der immunzytochemische Nachweis disseminierter epithelialer Tumorzellen im Knochenmark (vgl.: Rack et al., 2007).

Der axilläre Lymphknotenstatus ist der wichtigste Prognosefaktor des Mammakarzinoms und spielt für die adjuvante Therapieentscheidung eine wichtige Rolle. Zwei Langzeitstudien zeigten eine klare Korrelation zwischen der Überlebensrate und dem Tumorbefall in axillären Lymphknoten (Cabanès et al., 1992; Veronesi et al., 1981). Außerdem besteht eine positive Korrelation zwischen dem axillären Lymphknotenbefall und der Tumorgroße (Oertli 2007).

1.3. Anatomie

1.3.1 Anatomie der weiblichen Brust

Die Milchdrüse bedeckt ein Areal, das von der 3. bis 6. Rippe und von der Parasternal- bis zur vorderen Axillarlinie reicht. Sie besteht aus Drüsen-, Fett- und Bindegewebe und liegt der Fascia pectoralis verschieblich auf.

Die Brustdrüse besteht aus einem weißlichen Drüsenkörper (Parenchym) mit zugehörigem Milchgangsystem, den von einem gelblichen Fettkörper umgeben wird. Der Drüsenkörper ist in 15-24 durch Bindegewebe voneinander getrennte Lappen (Lobi) unterteilt. In jedem Lappen befindet sich ein Ausführungsgang (Ductus lactiferus), der sich unter der Brustwarze zum Milchsäckchen, Sinus lactiferus, erweitert und dann in der Spitze der Brustwarze mündet. Jeder Lappen wird wiederum durch Bindegewebe in kleinere Läppchen (Lobuli) gegliedert, deren Gänge (Ductuli lactiferi) in den Hauptausführungsgang einmünden. Jedes Läppchen besteht aus einer Vielzahl von alveolären Drüsenstücken (Azini), die das sekretorische Organ bilden. Unter dem Einfluss des Hormons Prolaktin erfolgt die Milchsekretion.

Alveolen und Milchgänge sind von Myoepithelzellen zwischen Epithel und Membrana Propria umgeben, die sich unter der Wirkung von Oxytocin kontrahieren und so den Milchabfluss fördern.

Die Brustwarze (Papilla mammae) enthält eine glatte Muskulatur, die eine Erektion der Brustwarze und ebenso den Saugakt ermöglicht. 12-15 Milchgänge münden in der Warzenspitze, die als feine Vertiefungen zu sehen sind. Der Warzenhof (Areola mammae) wird von einer pigmentreichen Haut bedeckt und auf seiner Oberfläche befinden sich 10-15 Höckerchen. Es handelt sich hier um apokrine Duftdrüsen (Glandulae areolares), die für die Befeuchtung der Haut der Areola mammae und damit für den Saugakt notwendigen luftdichten Abschluss zuständig sind (vgl.: Waldeyer et al., 1986).

1.3.2. Anatomie der Lymphabflußgebiete der Brust

Die Lymphbahnen der Brustdrüse haben im Zusammenhang mit dem Mammakarzinom eine große Bedeutung. Die Brust besitzt ein reiches Netz von Lymphgefäßen, die sich in ein oberflächliches sowie in ein tiefes Bündel unterteilen und durch mehrfache Anastomosen mit einander in Verbindung stehen.

Der Hauptlymphabfluss erfolgt zur Achselhöhle zuerst zu den am unteren Rand des Musculus pectoralis major gelegenen Nodi lymphatici pectorales. Von dort fließt die Lymphe weiter zu den Nodi lymphatici axillares centrales, sowie Nodi lymphatici infraclaviculares und anschließend in den Interkostalräumen nach dorsal zu den Nodi lymphatici intercostales und mediastinales posteriores. Durch den Musculus pectoralis major verläuft die Abflussbahn direkt zu den Nodi lymphatici apicales und supraclaviculares. Der mediale Lymphabfluss führt entlang der Vena thoracica interna durch die Brustwand zu den Nodi lymphatici parasternales. Es bestehen teilweise auch Verbindungen zur Gegenseite (vgl.: Waldeyer et al., 1986).

In der Literatur wird beschrieben, dass die axillären Lymphknoten zuerst und am häufigsten von Tumorzellen befallen sind. Meist über die axillären Lymphknoten werden die supraclaviculären und infraclaviculären Lymphknoten metastasiert. Außerdem wird gezeigt, dass auch Tumoren der inneren Quadranten häufig in die axillären Lymphknoten metastasieren, obwohl sie eher die Lymphknoten der Mammaria-interna-Kette befallen könnten (vgl.: Diedrich et al., 2007)

1.3.3. Chirurgische Einteilung

Die Einteilung der axillären Lymphknoten erfolgt in drei Level. Als Level I bezeichnet man den Bereich lateral und kaudal des Musculus pectoralis major. Im Level II befinden sich alle Lymphknoten zwischen lateralem und medialem Rand des Musculus pectoralis minor und Level III liegt medial und kranial des Musculus pectoralis minor (vgl.: Kaufmann et al., 2003).

1.4. Operative Therapie des Primärtumors

Das operable Mammakarzinom wird in der Regel zuerst chirurgisch behandelt. Das Ausmaß des operativen Eingriffes ist abhängig vom diagnostischen und histopathologischen Befund und dem Wunsch der Patientin. Die zwei möglichen Vorgehensweisen sind die brusterhaltende Therapie

mit Tumorexzision, Entfernung der Sentinellymphknoten oder Axilladisektion und anschließender Bestrahlung, Mastektomie mit Sentinellymphknoten-Entfernung oder die modifiziert radikale Mastektomie mit simultanem oder sekundärem Wiederaufbau.

Die brusterhaltende Therapie stellt heutzutage das operative Standardverfahren dar. Das Ziel der Operation besteht in einer vollständigen Entfernung des Karzinoms mit einem tumorfreien Resektionsrand und einem mikroskopisch gemessenen Sicherheitsabstand zwischen Tumor und Resektionsrand.

Wichtig für die brusterhaltende Therapie ist die richtige Indikationsstellung, wie z.B. günstiges Verhältnis der Tumorgröße zum Brustvolumen, sowie das Nichtvorhandensein von Infiltrationen der Haut und Muskulatur durch den Tumor. Bei ausgedehnten intraduktalen Karzinomen kann diese Therapie dann durchgeführt werden, wenn eine vollständige Entfernung des Tumors gesichert werden kann. Demnach zählen zu den Kontraindikationen für die brusterhaltende Therapie ungünstige Relation von Tumorgröße zu Brustvolumen, inkomplette Tumorentfernung auch nach Nachresektion, multizentrisches oder inflammatorisches Karzinom und Kontraindikationen für eine Bestrahlung (vgl.: Funke et al., 2007).

Bei der radikalen Mastektomie handelt es sich um eine komplette Resektion von dem Brustdrüsenkörper, sowie dem Pektoralmuskel. Die ipsilateralen axillären Lymphknoten und das axilläre Fettgewebe werden ebenfalls mit entfernt. Diese Methode stellte bis vor Jahren das klassische Standardverfahren zur Therapie des operablen Mammakarzinoms dar, wird aber heutzutage nicht mehr durchgeführt (vgl.: Stauber et al., 2007).

Um die Komplikationen hervorgerufen durch die radikale Mastektomie, wie z.B. Bewegungseinschränkungen von Schulter und Arm sowie Lymphödeme, zu minimieren, wurde die modifiziert radikale Mastektomie eingeführt.

Die modifiziert radikale Mastektomie beinhaltet die Entfernung der gesamten Brustdrüse inklusiv der Pektoralisfaszie, sowie der axillären Lymphknoten der Level I und II. Besteht eine Infiltration der Pektoralisfaszie durch den Tumor, wird der Muskel teilweise mit entfernt (vgl.: Funke et al., 2007).

1.4.1. Stellenwert der axillären Lymphonodektomie

Wie bereits erwähnt, ist der axilläre Lymphknotenstatus der wichtigste prognostische Faktor des invasiven Mammakarzinoms (Himsl et al., 2005).

Während bei negativem Lymphknotenstatus das relative Fünf- und Zehnjahresüberleben noch 96,1 % und 90,3 % beträgt, werden bei zehn und mehr befallenen Lymphknoten nur noch 49,5% und 30,7 % erreicht (Engel et al., 2007).

Um den Lymphknotenstatus genau beurteilen zu können, sollten mindestens 10 axilläre Lymphknoten reseziert und untersucht werden (Krakousis et al., 1990). In einer Studie von Kretschmer et al. konnte mittels axillärer Lymphonodektomie der Level I und II bei 97% der Patientinnen ein korrektes Staging erreicht werden (Kretschmer et al., 2001).

Der axilläre Nodalstatus spielt in der adjuvanten Therapieentscheidung ebenfalls eine wichtige Rolle. Nodalpositive Patientinnen sind einem erhöhten Metastasierungsrisiko ausgesetzt. Deshalb wird bei diesen Patientinnen großzügiger und aggressiver eine Systemtherapie durchgeführt.

Auch wenn keine Lymphknotenmetastasierung festzustellen ist, kann im Zusammenhang mit anderen Prognosefaktoren eine adjuvante Therapie empfohlen werden.

Die axilläre Lymphonodektomie ermöglicht neben der Bestimmung des axillären Nodalstatus die operative Sanierung von möglicherweise befallenen Lymphknoten und reduziert das axilläre Rezidivrisiko.

Bei Tumoroperationen ohne Axillarevision muss mit einer höheren Rate an regionären Tumorrezidiven in der Axilla gerechnet werden. Baxter et al. beschrieben in einer Studie an 112 Patientinnen eine 10-Jahres-Rezidivrate von 28% in der Axilla nach Tumorsektion ohne Axilladissektion (Baxter et al., 1996).

In einer Studie von Greco et al. wurde nach einer mittleren Beobachtungszeit von 5 Jahren für prognostisch günstige Primärtumore eine Rezidivhäufigkeit von 6,7% beobachtet (pT1a und pT1b je um 2%) (Greco et al., 2000).

Einige Autoren sind der Meinung, dass die axilläre Lymphonodektomie keine therapeutische Bedeutung hat. Dies bewiesen die Daten aus der NSABP-B04-Studie. In dieser prospektiv randomisierten Studie wurden die Gesamtüberlebensrate sowie das tumorfreie Überleben bei klinisch nodal negativen Mammakarzinom-Patientinnen nach erweiterter Mastektomie, einfacher Mastektomie und einfacher Mastektomie mit anschließender Strahlentherapie untersucht und miteinander verglichen. Diesbezüglich wurde nach 10 Jahren kein signifikanter Unterschied

zwischen den Patientinnen, die sich einer Axilladisektion unterzogen, und denjenigen ohne Axilladisektion festgestellt (Fischer et al., 1985).

Andererseits berichten einige Autoren über den positiven Effekt der Axilladisektion auf das Überleben (Cabanes et al., 1992; Graversen et al., 1988).

In einer randomisierten Studie von Cabanes et al. mit 658 Patientinnen zeigten die Patientinnen mit Tumorektomie und Axilladisektion mit Bestrahlung der Restbrustdrüse im 5-Jahres-Überleben einen signifikanten Vorteil ($p=0,014$) gegenüber den Patientinnen mit Tumorektomie und Bestrahlung der Restbrustdrüse ohne Axilladisektion (Cabanes et al., 1992).

1.4.2. Die axilläre Lymphonodektomie

Die axilläre Lymphonodektomie im Level I und II stellt bei klinisch und/oder sonographisch befallenen Lymphknoten oder bei Nachweis tumorbefallener Sentinellymphknoten der operative Standard dar (vgl.: I. Funke et al., 2007). Eine Lymphadenektomie im Level III ist nur bei fraglichem Befund mit verhärteten oder vergrößerten Lymphknoten notwendig.

Nur in Einzelfällen, wie z.B. bei sehr kleinen Tumoren ($< 2\text{mm}$), oder bei sehr hohem Alter der Patientin (>70 Jahre) mit klinisch unauffälliger Axilla, kann auf eine axilläre Lymphonodektomie verzichtet werden (vgl.: Diedrich et al., 2007; Kaufmann et al., 2003).

Der operative Zugang zur Axilla erfolgt im Rahmen der erweiterten Mastektomie über die Brustwunde, bei brusterhaltender Therapie über einen gesonderten Schnitt in der Axilla, der längs, quer oder bogenförmig verlaufen kann. Nach der Präparation des tieferen Blattes der Axillarfaszie am lateralen Rand des Musculus pectoralis minor wird die Vena axillaris aufgesucht. Die Präparation erfolgt dann auf den Unterrand der Vena axillaris mit der vollständigen Entfernung von axillären Lymphknoten und dem Fettgewebe (vgl.: Kaufmann et al., 2003). Bei der Präparation muss besonders auf die Erhaltung des Nervus pectoralis lateralis geachtet werden, da sonst eine Verletzung dieses Nerven zu einer sichtbaren Atrophie der lateralen Anteile des Musculus pectoralis major führen kann.

Außerdem ist die Schonung des thorakodorsalen Gefäß-Nerven-Bündels und des Nervus thoracicus longus von großer Bedeutung. Es sollte nach Möglichkeit die Erhaltung mindestens einer der Nervi Intercostobrachiales angestrebt werden. Dadurch lassen sich Hyp- und Hyperästhesien im dorsomedialen Bereich des Oberarmes reduzieren (vgl.: Oertli, 2007).

1.4.3. Komplikationen der operativen Therapie

Wie bereits erwähnt, gilt die brusterhaltende Therapie mit anschließender Bestrahlung bei kleinen Mammakarzinomen als Standardtherapie. Hier wird angestrebt, das intakte Erscheinungsbild und normale Konsistenz der Brust so weit wie möglich zu erhalten.

Die Entfernung eines großen Teils des Drüsengewebes kann ungünstige kosmetische Ergebnisse, wie z.B. Hauteinziehungen, Verziehungen des Mamillen-Areola-Komplexes und Asymmetrie zur Folge haben. Durch die Möglichkeiten der plastischen Brustchirurgie kann die besagte Problematik korrigiert werden und demzufolge ästhetisch annehmbare Ergebnisse erlangt werden (vgl.: Funke et al., 2007).

Eine weitere Komplikation nach der operativen Therapie ist die hohe Morbidität hervorgerufen durch die Axilladisektion.

Häufigkeit und Schweregrad der Komplikationen beruhen auf der Ausweitung der Axilladisektion.

Die häufigen Komplikationen, die im Armbereich bedingt durch eng neben einander verlaufende Nerven und Gefäße in der Axilla auftreten können, sind Schmerzen, Sensibilitätsstörungen, sowie Lymphödem, Schultersteifigkeit und Einschränkung der Schulterbeweglichkeit.

Durch die Verletzung interkostobrachialer Nerven können Taubheitsgefühl und Dysästhesien an der dorsomedialen Seite des Oberarms verursacht werden (vgl.: Oertli 2007).

In einer prospektiven Studie wurde bei 63% der Patientinnen ein Taubheitsgefühl und bei 17,7% eine Minderung der Armkraft beobachtet (Hack et al., 1999).

Das postoperative Lymphödem gilt als schwerste Komplikation nach axillärer Lymphonodektomie. Paskett et al. berichten über das Auftreten von Lymphödemen nach Axilladisektion bei 54% der Patientinnen (Paskett et al., 2007). Andere Autoren beschreiben das Auftreten von postoperativen Lymphödemen in 25% der Fälle (Erikson et al., 2001; McKenzie et al., 2003).

Die Morbidität bedingt durch die Axilladisektion gab Anstoß, nach weniger invasiven Methoden zu suchen, um den Nodalstatus zu bestimmen, ohne die Genauigkeit des Stagings zu vermindern. Etwa 65% der Mammakarzinom-Patientinnen sind bei der Erstdiagnose nodal negativ und werden durch die Ausräumung der axillären Lymphknoten übertherapiert und demzufolge mit dem Nachteil einer erhöhten Schulter-Arm-Morbidität konfrontiert (Funke et al., 2007).

Die Sentinel-Lymphknotenbiopsie beim primären Mammakarzinom stellt die Möglichkeit dar, diesen Patientinnen die Morbidität durch die Axilladissektion zu ersparen.

1.5. Die Sentinel-Lymphknotenbiopsie

Bei der Sentinel-Lymphknotenbiopsie (Sentinel-Node-Biopsie, SNB) handelt es sich um ein minimal-invasives Operationsverfahren, mit dem das Vorliegen der axillären Lymphknotenmetastasen und dadurch der Nodalstatus beurteilt werden kann.

Der Sentinellymphknoten ist der erste Lymphknoten im Lymphabflussgebiet eines Mammakarzinoms mit der höchsten Wahrscheinlichkeit für eine Metastasierung. Der Befall dieses Lymphknotens weist darauf hin, dass nachgeschaltete Lymphknoten ebenfalls betroffen sein können. Andererseits ist bei einem negativen Befund der metastatische Befall anderer Lymphknoten weniger wahrscheinlich.

Das Konzept der Sentinel-Lymphknotenbiopsie basiert auf der Vorstellung, dass die lymphogene Metastasierung beim Mammakarzinom geordnet abläuft, ohne Überspringen einzelner Lymphknotenstationen. Diese Methode ermöglicht durch selektive Entnahme und Untersuchung eines Sentinellymphknotens, den korrekten Lymphknotenstatus zu bestimmen. So kann bei nodal negativen Patientinnen auf eine vollständige Axillausräumung verzichtet und damit die operationsbedingte Morbidität reduziert werden (vgl.: Bembenek et al. 2003).

Zakaria et al. berichten in einer Studie mit 1.197 Patientinnen über die Identifikation der positiven Sentinellymphknoten - in 100% der Fälle - durch die Entfernung der ersten 4 Lymphknoten (Zakaria et al., 2007).

Auch andere Autoren sind übereinstimmend der Meinung, dass die Entfernung von mehr als 4 Sentinellymphknoten überflüssig ist und die Genauigkeit der Sentinel-Lymphknotenbiopsie dadurch nicht signifikant verbessert wird (Low et al., 2006; McCarter et al., 2001; Schrenk et al., 2006).

Abgesehen davon verlängert sich bei Dissektion einer größeren Zahl von Sentinellymphknoten die Operationszeit, Pathologiekosten steigen an.

1.5.1. Methodisches Vorgehen der Sentinel-Lymphknotenbiopsie

Bei der Anwendung der Farbstoffmethode wird ca. 10 Minuten vor der Sentinelpräparation 2 bis 5 ml blauer Farbstoff (Isosulfanblau 1% oder Patentblau V) peritumoral und subdermal injiziert und anschließend 5 Minuten einmassiert.

Die Markierung mit einem radioaktiven Tracer (Technetium-99m-markierte Kolloide) erfolgt am Tag vor der Operation. Dabei wird 2 bis 4 ml radioaktiver Tracer mit einer Aktivität von 40-70 MBq peritumoral und subdermal injiziert. Bei nichtpalpablen Tumoren muss die Injektion sonographisch oder mammographisch gesteuert durchgeführt werden. Im Anschluss an die Injektion soll eine Lymphabflussszintigraphie durchgeführt werden (vgl.: Köchli et al., 2005).

Die Sentinellymphknoten werden im Regelfall vor der Exzision des Primärtumors dargestellt und entnommen. Die Präparation der Lymphknoten beginnt mit einer max. 4 cm langen Längsinzision am lateralen Rand des Musculus pectoralis major. Bei der Farbstoffmarkierung werden alle blaugefärbten Lymphknoten oder diejenigen, die eine identifizierbare gefärbte Lymphbahn aufweisen, reseziert und zu einer Schnellschnittdiagnostik gesandt.

Unter Verwendung der Handsonde wird die Axilla zuerst auf radioaktive Lymphknoten abgesucht. Im Bereich des höchsten Aktivitätssignals erfolgt unter wiederholtem Einsatz der Handsonde die Identifizierung und möglichst atraumatische Resektion der radionuklid-speichernden Lymphknoten. Nach der Entnahme werden die Sentinellymphknoten außerhalb des Operationsfeldes im Rahmen einer Ex-vivo-Kontrolle mit der Handsonde auf Radioaktivität überprüft. Bei Bestätigung der Nuklidspeicherung werden sie nach der Dokumentation der Countzahl asserviert und zur Schnellschnittdiagnostik geschickt.

Um das Risiko übersehender radionuklidspeichernder Lymphknoten zu minimieren, muss nach der Lymphknotenresektion die Axilla wiederholt auf Restaktivität kontrolliert werden (vgl.: Kuehn et al., 2003).

Das weitere Procedere richtet sich dann nach dem histopathologischen Befund. Bei Befall der Sentinellymphknoten wird die Ausräumung der Level I und II durchgeführt (Veronesi et al., 2001). Sind diese jedoch tumorfrei, werden keine weiteren Lymphknoten entfernt.

1.5.2. Historische Entwicklung der Sentinel-Lymphknotenbiopsie

Erstmals wurde die Sentinel-Lymphknotenbiopsie 1977 von Cabanas für das Peniskarzinom beschrieben (Cabanas 1977). Die Methode wurde dann 1992 durch Morton bei Patienten mit malignen Melanomen weitgehend durchgesetzt. Morton et al. beschrieben in der Erstpublikation eine Sensivität von 95% und eine Detektionsrate von 82% (Morton et al., 1992).

Krag et al. gehören zu den ersten, welche 1993 das Sentinel-Lymphknoten-Prinzip als erste bei Mammakarzinom-Patientinnen angewendet hat ((Krag et al., 1993)).

Während Krag et al. die Radiokolloidmethode zur Identifikation der Sentinel-Lymphknoten verwendeten (Krag et al., 1993), setzte Giuliano Farbstoff zur Markierung ein (Giuliano et al., 1994). Durch die Kombination beider Techniken kann die Identifikation der Sentinel-Lymphknoten am präzisesten erreicht werden (Cox et al., 2006).

In den folgenden Jahren wurden zahlreiche Studien zur Sentinel-Lymphknotenbiopsie durchgeführt, die die Wertigkeit der Methode belegen.

In einer Metaanalyse wurden die Detektionsraten sowie die Falsch-Negativ-Raten der Sentinel-Lymphknotenbiopsie bei 8059 primär operierten Patientinnen aus 69 Studien untersucht. Sie ergab eine Detektionsrate von 96% und eine Falsch-Negativen-Rate von 7,3% (Kim et al., 2006). In einer multizentrischen Studie wird von einer Sensivität von 91,8% und einer Spezifität von 100% berichtet (Kuehn et al., 2004).

Im Rahmen der Sentinel-Lymphknotenbiopsie kann der tumorfreie Sentinellymphknoten trotz metastatisch befallener Non-Sentinellymphknoten zu falschen bzw. negativen Ergebnissen führen. Dabei ist zu erwähnen (vgl.: Querci della Rovere et al., 2006):

- Skip-Metastasen, wo eine Lymphknotenstation übersprungen wird und trotz negativen Level I und II der Level III befallen ist.
- Resektion und Untersuchung von einem einzigen Sentinellymphknoten.
- Unzureichend intensive histopathologische Aufarbeitung des Sentinellymphknotens.

Angesichts der Daten aus großen Studien, die die Sicherheit der Methode aufwiesen, wurde die Sentinel-Lymphknotenbiopsie in der Konferenz von St. Gallen 2003 als „akzeptierte Methode“ eingestuft. Am 11.5.2003 wurde von der Deutschen Gesellschaft für Senologie (DGS) ein interdisziplinärer Konsens zur Durchführung der Sentinel-Lymphknotenbiopsie beim Mammakarzinom erarbeitet und veröffentlicht. Die Empfehlungen des internationalen Konsensusmeetings in Philadelphia 2001 wurden als Grundlage und Orientierungshilfe angewendet (vgl.: Kuehn et al., 2003).

1.5.3. Voraussetzungen zur Durchführung der Sentinel-Lymphknotenbiopsie

Anhand zahlreicher Studien, die sich mit dem Thema „Sentinel-Lymphknotenbiopsie“ auseinandergesetzt haben, wurde der Status der Sentinel-Lymphknotenbiopsie in der klinischen Routine folgendermaßen bewertet:

Unter der Voraussetzung einer geeigneten Patientinnenselektion sowie einer standardisierten und qualitätsgesicherten Durchführung stellt die Sentinel-Lymphknotenbiopsie eine geeignete Alternative für das axilläre Staging beim Mammakarzinom dar. Zielsetzung ist die Reduktion der operationsbedingten Morbidität im Schulter-Arm-Bereich ohne Verminderung der Staginggenauigkeit (Kuehn et al., 2003).

Eine gute Zusammenarbeit zwischen Operateur, Nuklearmediziner und Pathologen, Möglichkeit der radioaktiven Markierung und der Lymphoszintigraphie, Vorhandensein einer Gammasonde und regelrechte Durchführung der histopathologischen Untersuchungen zählen zu den wichtigen Voraussetzungen für die Durchführung der Sentinel-Lymphknotenbiopsie. Außerdem sollten die eigenen Daten protokollgerecht dokumentiert und ausgewertet werden.

Die Operateure sollten die konventionelle Axilladissektion beherrschen und möglichst 50 Mammakarzinome pro Jahr operieren. Sie sollten nach der Absolvierung der Einarbeitungs- und Implementierungsphase mindestens 20 Sentinel-Lymphknotenbiopsien pro Jahr durchführen (vgl.: Kuehn et al., 2003).

Nach den Empfehlungen von American Society of Breast Surgeons sollten die Detektionsrate, d.h. Anteil der Detektionen, bei denen mindestens ein Sentinel-Lymphknoten entdeckt wurde, bei 85% und die Falsch-Negativ-Rate unter 5% liegen (vgl.: Neumayer et al., 2007).

1.5.4. Indikationen und Kontraindikationen zur Durchführung der Sentinel-Lymphknotenbiopsie

Die Sentinel-Lymphknotenbiopsie ist bei Mammakarzinom-Patientinnen mit einer Tumorgöße bis 3 cm und klinisch negativem Nodalstatus indiziert.

Derzeit kommen auch größere Tumoren als mögliche Indikationen in Frage. Der Grund dafür ist, dass über 30% der Patientinnen mit Mammakarzinomen größer als 4cm keine axillären Lymphknotenmetastasen nachweisen und dadurch von einer Axilladissektion nicht profitieren.

Als weitere Indikation für die Sentinel-Lymphknotenbiopsie ist das Duktale Carcinoma in situ mit Mikroinvasion zu erwähnen (vgl.: Filippakis et al., 2007).

Auch im Fall einer präoperativ unsicheren Bestimmung der Malignität eines Tumors kann beim Karzinomverdacht eine Sentinel-Lymphknotenbiopsie geplant werden. Vorausgesetzt ist eine intraoperative Durchführung einer Schnellschnitthistologie.

Die Tumorlokalisation, das Alter der Patientin sowie der Operationstyp (z.B. BET oder Mastektomie) sind dagegen nicht von Bedeutung (vgl.: Kuehn et al., 2003).

Als Kontraindikationen für Sentinel-Lymphknotenbiopsie gelten klinisch positive axilläre Lymphknoten, eine Allergie gegen Radiokolloid und Farbstoff.

Zu den weiteren Kontraindikationen gehören multizentrische und inflammatorische Karzinome, sowie Schwangerschaft und vorangegangene Operationen in der Brust oder Axilla (Filippakis et al., 2007).

Vor dem Eingriff sollten Patientinnen über die Neuartigkeit des Verfahrens und mögliche Komplikationen der axillären Lymphknotenentfernung und ebenso über die Anwendung des radioaktiven Materials aufgeklärt werden.

Außerdem sollte auf das individuelle Risiko eines Lymphknotenbefalles sowie die möglichen Konsequenzen einer falsch negativen histologischen Schnellschnittuntersuchung hingewiesen werden (vgl.: Kuehn et al., 2003).

1.6. Morbidität von axillärer Lymphonodektomie und Sentinel-Lymphknotenbiopsie im Vergleich

Wie bereits erwähnt, ist die axilläre Lymphonodektomie mit zahlreichen Komplikationen und hoher Morbidität verbunden. Mit Hilfe des weniger invasiven Verfahrens der Sentinel-Lymphknotenbiopsie wird es versucht, die Morbidität bedingt durch die klassische Axilladissektion so weit wie möglich zu minimieren.

In einigen Studien werden die Komplikationen nach der axillären Lymphonodektomie und nach der Sentinel-Lymphknotenbiopsie mit einander verglichen.

In einer Studie von Temple et al. entwickelten die Patientinnen nach der Sentinel-Lymphknotenbiopsie 50% weniger Sensibilitätsstörungen als diejenigen, die sich einer axillären Lymphonodektomie unterzogen haben. Auch weitere Komplikationen wie z.B. Armschmerzen

und Bewegungseinschränkungen waren nach Sentinel-Lymphknotenbiopsie eindeutig seltener (Temple et al., 2002).

Mansel et al. berichten über das Auftreten eines Lymphödems nach der Sentinel-Lymphknotenbiopsie in 5% der Fälle, nach der Axilladissektion bei 13% der Patientinnen. Außerdem zeigten 62% der Patientinnen nach der Axilladissektion Sensibilitätsstörungen, bei den Patientinnen mit der Sentinel-Lymphknotenbiopsie waren es 18% (Mansel et al., 2006). Auch andere Studien weisen auf ähnliche Resultate hin (Rietman et al., 2004; Veronesi et al., 2003).

1.7. Neoadjuvante Chemotherapie

Durchführung einer medikamentösen Therapie nach der histologischen Diagnose eines Mammakarzinoms vor der Tumoroperation wird als neoadjuvante Chemotherapie bezeichnet. Das Ziel der Therapie besteht darin eine Verkleinerung des Tumors zu erreichen und dadurch die Operabilität zu verbessern.

Die primär systemische Therapie wurde früher nur bei primär inoperablen und inflammatorischen Karzinomen eingesetzt.

Als Indikationen für die primäre Chemotherapie kommen derzeit Tumoren mit einer Größe über 2 cm oder Tumoren mit einer ungünstigen Tumorbiologie in Frage. Neben der Möglichkeit einer In-vivo-Chemosensivitätstestung, mit deren Hilfe bei Nichtansprechen der Patientin eine Therapie ohne Benefit erspart wird, kann mittels neoadjuvanter Chemotherapie die Rate an brusterhaltenden Therapien durch Verkleinerung des Primärtumors erhöht werden.

Dies bewiesen die Ergebnisse der Studie von Cox et al., in der bei 30% der Patientinnen anstelle von ursprünglich geplanter Mastektomie eine Lumpektomie durchgeführt wurde (Cox et al., 2006). Auch in Rahmen der ECTO-Studie konnte eine Zunahme der Anzahl der brusterhaltenden Therapien nach der primär systemischen Therapie (65% versus 34%) beobachtet werden (Gianni et al., 2005).

Weiteres ermöglicht die Tumorsprechrates den weiteren Krankheitsverlauf zu beurteilen und korreliert signifikant mit der Prognose (Wolmark et al., 2001).

1.8. Sentinel-Lymphknotenbiopsie nach neoadjuvanter Chemotherapie

Wie bereits erwähnt, kann mit Hilfe der neoadjuvanten Chemotherapie die Rate an brusterhaltenden Therapien durch die Verkleinerung des Primärtumors erhöht werden.

Die Resultate zweier Studien von Cox et al. und Khan et al. zeigten, dass bei Frauen, die eine neoadjuvante Systemtherapie erhalten, ein Downstaging des Nodalstatus von 27% und von 33% zu erreichen ist (Cox et al., 2006; Khan et al., 2005).

Daraufhin könnte möglicherweise einem Teil der primär nodalpositiven Patientinnen durch die Durchführung einer Sentinel-Lymphknotenbiopsie eine axilläre Lymphonodektomie erspart werden.

Die Ergebnisse einiger Studien weisen darauf hin, dass die Falsch-Negativ-Rate der Sentinel-Lymphknotenbiopsie nach neoadjuvanter Chemotherapie sehr unterschiedlich ist und von 0-33% variiert (Nason et al. 2000, Breslin et al., 2000; Tafra et al., 2001; Julian et al., 2002; Brady et al., 2002).

In der großen Studie NSABP-B27 wurde bei 428 Patientinnen nach der primären Systemtherapie die Sentinel-Lymphknotenbiopsie durchgeführt. Diese ergab eine Detektionsrate von 84,8% und eine Falsch-Negativ-Rate von 10,7% (Mamounas et al., 2005).

Kim et al. berichten in ihrer Studie über eine Falsch-Negativ-Rate von 7,3% bei Patientinnen, die primär eine Sentinel-Lymphknotenbiopsie erhalten haben (Kim et al., 2006). Im Vergleich dazu liegt die von Mamounas et al. beschriebene Falsch-Negativ-Rate von 10,7% eindeutig höher.

Infolgedessen muss bei Patientinnen, die sich einer neoadjuvanten Chemotherapie unterzogen haben, mit einer höheren Rate an nodal positiven und dementsprechend mit einer höheren Falsch-Negativ-Rate gerechnet werden.

Aufgrund dieser Daten wird die Zuverlässigkeit der Sentinel-Lymphknotenbiopsie nach neoadjuvanter Chemotherapie als unsicher eingestuft. Daher soll bei allen Patientinnen, die primär systemische Therapie erhalten, die axilläre Lymphonodektomie im Level I und II eingesetzt werden (vgl.: Bauerfeind et al., 2007).

2. Fragestellung der Arbeit, Material und Methoden

2.1. Fragestellung der Arbeit

Die Sentinel-Lymphknotenbiopsie hat sich als Standardverfahren zur Bestimmung des axillären Lymphknotenstatus bei Mammakarzinom-Patientinnen in den meisten Brustzentren etabliert.

Das Konzept der Sentinel-Lymphknotenbiopsie beinhaltet die exakte Evaluation des Nodalstatus mit einer weniger invasiven Methode als die axilläre Lymphonodektomie. Bei negativem Sentinellymphknoten wird auf die komplette Axilladisektion verzichtet und die dadurch bedingte Morbidität den Patientinnen erspart.

Heutzutage ist die neoadjuvante Chemotherapie nicht nur bei der Behandlung fortgeschrittener inoperabler Mammakarzinomen indiziert, sondern diese Therapie wird inzwischen zunehmend zur Behandlung operabler Tumore eingesetzt.

Wie bereits erwähnt, kann mittels neoadjuvanter Chemotherapie die Rate an brusterhaltenden Therapien erhöht werden. Außerdem kann bei einem Teil von Patientinnen ein Downstaging des axillären Nodalstatus erreicht werden und somit werden diese Patientinnen, die nach der neoadjuvanten Chemotherapie histologisch einen negativen Nodalstatus nachweisen, durch die axilläre Lymphonodektomie übertherapiert.

Derzeit gibt es keine ausreichende Evidenz für den Einsatz der Sentinel-Lymphknotenbiopsie nach neoadjuvanter Chemotherapie.

Das Ziel dieser Arbeit war:

1. Die Untersuchung der Zuverlässigkeit der Methode der Sentinel-Lymphknotenbiopsie allgemein in unserem Kollektiv.
2. Der Einfluss der neoadjuvanten Chemotherapie auf ein Downstaging des Primärtumors und des Nodalstatus.
3. Die Untersuchung der Genauigkeit und Durchführbarkeit der Methode der Sentinel-Lymphknotenbiopsie nach der neoadjuvanten Chemotherapie.
4. Die Analyse der Rate an brusterhaltenden Therapien und Rezidiven.

2.2. Patientinnenkollektiv, Ein- und Ausschlusskriterien

Im Zeitraum zwischen Juli 1999 und Juli 2007 haben 256 Patientinnen mit invasivem Mammakarzinom in der Frauenklinik, Klinikum Großhadern in München, eine neoadjuvante Chemotherapie erhalten und wurden operiert.

Die Patientinnen- und Operationsdaten sowie die Nachsorgebefunde wurden prospektiv in einer Datenbank erfasst. Die Daten dienen als Grundlage für die Auswertung in der vorliegenden Arbeit.

In die Datenbank wurden Patientinnen aufgenommen, die die folgenden Kriterien erfüllten:

- Histologisch gesichertes primäres Mammakarzinom.
- Operation fand in der Frauenklinik, Klinikum Großhadern in München, statt.
- Zeitpunkt der Operation : zwischen 01.01.2000 und 26.07.2007

Die Indikation zur Sentinel-Lymphknotenbiopsie war unabhängig vom Alter der Patientin, dem Menopausenstatus, sowie der Lokalisation des Tumors oder dem geplanten operativen Vorgehen.

Von der Untersuchung ausgeschlossen wurden Patientinnen mit primär metastasiertem Mammakarzinom und ebenso Patientinnen, die in einer auswärtigen Klinik oder in einem anderen Zeitraum operiert worden waren.

2.3. Methodik

Zur Datenerhebung wurden die Ergebnisse der präoperativen Anamnese, Diagnostik, Operation, Histologie und des postoperativen Verlaufs von den behandelnden Klinikärzten dokumentiert.

Die gewonnenen Patientinnen- und Operationsdaten wurden danach mithilfe der elektronischen Datenbank prospektiv erfasst.

Folgende Patientinnen-, Operations- und Nachsorgedaten waren für die vorliegende Auswertung relevant:

- Alter zum Operationszeitpunkt
- Primärtumorlokalisation
- Klinischer Nodalstatus und Größe des Primärtumors vor neoadjuvanter Chemotherapie

- Klinischer Nodalstatus und Größe des Primärtumors nach neoadjuvanter Chemotherapie
- Operationsdatum
- Operationsverfahren
- Durchführung einer Sentinel-Lymphknotenbiopsie
- ypT-Stadium (TNM-Tumorklassifikation)
- ypN-Stadium (TNM-Tumorklassifikation)
- Postoperativer Histologiebefund
- Hormonrezeptorstatus
- Art der neoadjuvanten Therapie
- Datum der letzten Tumornachsorge
- Status „Progression des Tumors“
- Lokalisation der Progression
- Zeitpunkt der Progression
- Status: lebt/tot
- Ursache des Todes
- Datum des Todes

Es wurden insgesamt 256 Patientinnen im Alter zwischen 23 und 77 Jahren mit invasivem Mammakarzinom in drei Kohorten unterteilt. Von Jahr 2000 bis 2002 erhielten alle Patientinnen eine komplette Axilladissektion, darunter auch zwei Frauen, die nach Sentinelmethode operiert wurden. In den Jahren 2003 bis 2004 wurde die Sentinel-Lymphadenektomie bei neoadjuvant therapierten Frauen etabliert. In dieser Lernphase wurde die Axilladissektion direkt im Anschluss an die Sentinel-Lymphknotenbiopsie durchgeführt. Nach der Lernphase von 64 Patientinnen mit einer Sensitivität von 84% und einer Falsch-Negativ-Rate von 16% wurde bei Patientinnen mit negativem Sentinellymphknoten im Zeitraum von 2005 bis 2007 unter definierten Voraussetzungen auf eine Axilladissektion verzichtet.

Die Tumorgöße und der klinische Nodalstatus wurden vor der Durchführung der neoadjuvanten Chemotherapie und der Operation bestimmt. Die Remission wurde analog der RECIST-Kriterien durchgeführt. Eine klinisch nachweisbare Rückbildung des Tumors über 30% wurde als partielle Regression bezeichnet. Eine Reduktion der Tumorgöße unter 30% wurde als stabile Erkrankung und eine Zunahme der Tumorgöße um mehr als 10% als Progression definiert. Tumore, die klinisch keine objektive Regression oder Progression zeigten, wurden als stabile Karzinome angesehen.

Die Patientinnen, bei denen nach der Operation histopathologisch kein invasives Mammakarzinom mehr nachweisbar war, wurden als Patientinnen mit histologisch kompletter Regression in Betracht gezogen.

Die Sentinel-Lymphknotenbiopsie zum Axillastaging erfolgte bei 103 Patientinnen nach der Durchführung der neoadjuvanten Chemotherapie. Das geschah nur in dem Fall eines klinisch negativen Nodalstatus nach dem Erhalt der neoadjuvanten Chemotherapie. Andererseits wurde beim klinischen Nachweis des Lymphknotenbefalls die komplette Axilladisektion eingesetzt.

Neun Patientinnen erhielten die Sentinel-Lymphknotenbiopsie vor der Durchführung der neoadjuvanten Chemotherapie.

Wichtig für die statistische Analyse waren die Auswertung der Falsch-Negativ-Rate und die Detektionsrate für die Methode der Sentinel-Lymphknotenbiopsie.

Als falsch negativer Sentinellymphknoten bezeichnet man tumorfreie Sentinellymphknoten, obwohl ein oder mehrere Non-Sentinellymphknoten metastatisch befallen sind.

Die Detektionsrate gibt die Rate der erfolgreichen Sentinellymphknoten-Detektionen wieder, d.h. den Anteil der Detektionen, bei denen mindestens ein SLN gefunden wurde (in %).

Die postoperative Rate der Gesamthäufigkeit der lokalen und/oder systemischen Tumorprogression und das tumorfreie Überleben nach Mammakarzinomoperationen wurden bei den Patientinnen von Juli 1999 bis April 2008 unter Berücksichtigung der erhaltenen neoadjuvanten und adjuvanten Therapieoptionen analysiert.

Die Tumorprogression ist definiert als Auftreten von Lokalrezidiven, kontralateralen Karzinomen, Axillarezidiven, Fernmetastasen.

Tumorfreies Überleben ist als tumorfreie Zeit seit dem Beginn der Untersuchungen bis zum Therapieversagen beschrieben.

Beim Gesamtüberleben sind als Zielereignis alle tumorabhängigen und tumorunabhängigen Todesfälle berücksichtigt.

2.4. Statistische Auswertung der Daten

Zur statistischen Datenanalyse wurden in der vorliegenden Arbeit die zur Verfügung gestellten Patientendaten in eine elektronische Datenbank auf der Basis des SPSS-Programms in der Version 15 überführt. Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit Microsoft Excel 2007.

3. Ergebnisse

3.1. Patientenkollektiv und Tumorcharakteristik

3.1.1. Alter, Primärtumorlokalisation, Nachsorgezeit

Im Zeitraum zwischen Januar 2000 und Juli 2007 wurden 256 Patientinnen mit invasivem Mammakarzinom nach dem Erhalt neoadjuvanter Chemotherapie in der Frauenklinik, Klinikum Großhadern in München, operiert.

Das Alter der Patientinnen wurde zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des Mammakarzinoms erhoben. Das mittlere Alter zum Zeitpunkt der Diagnose betrug 49 Jahre, wobei die jüngste Patientin 23 Jahre und die älteste Patientin 77 Jahre alt waren.

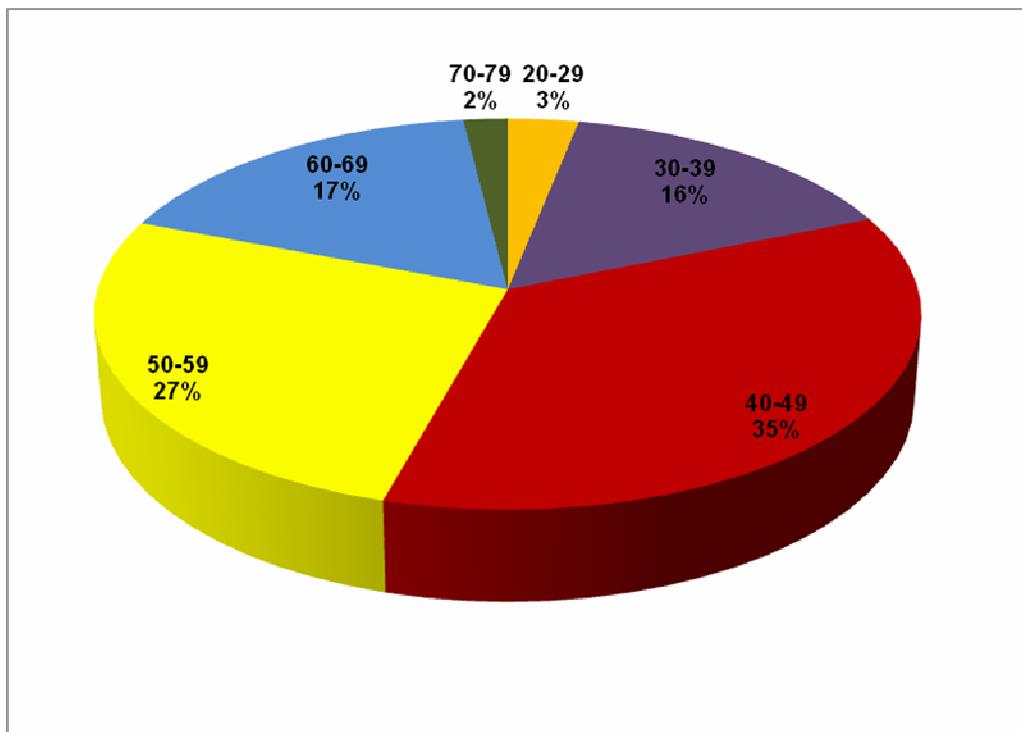


Abbildung 1 Alter der Patientinnen zum Zeitpunkt der Diagnose

In den meisten Fällen lag der Tumor im oberen äußeren Quadranten (65%). Bei 15 Patientinnen lag ein bilaterales Mammakarzinom vor. In 10 Fällen wurden multizentrische und in 49 Fällen

multifokale Karzinome diagnostiziert. Keine genaue Angabe über die Lokalisation des Tumors lag in 19% der Fälle vor.

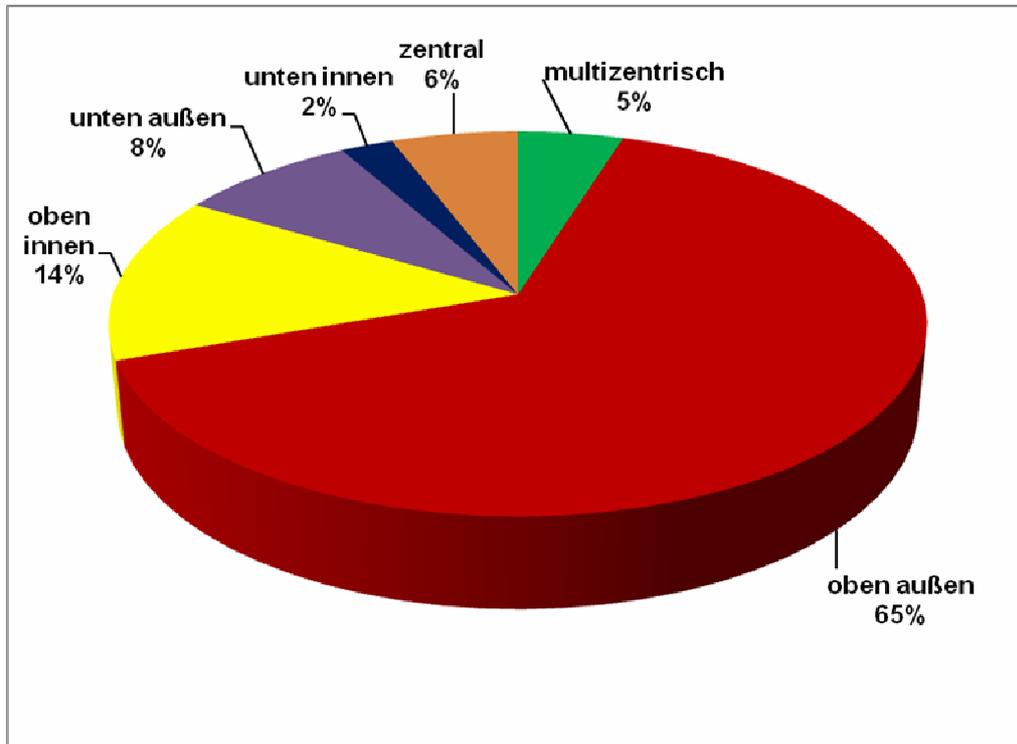


Abbildung 2 Lokalisation des Primärtumors

Für die beobachteten Patientinnen wurden die vorliegenden Nachsorgeergebnisse bis zum April 2008 analysiert. Die mediane Beobachtungszeit des gesamten Patientenkollektivs lag bei 28 Monaten und bei Überlebenden bei 31 Monaten.

3.1.2. Operationsverfahren und Operationszeiträume

Im Beobachtungszeitraum wurde bei allen Patientinnen in unserer Klinik eine neoadjuvante Chemotherapie durchgeführt. Insgesamt erfolgten 159 brusterhaltende Operationen (62%). In 38% der Fälle wurde eine Mastektomie durchgeführt. 23 Patientinnen (9%) haben sich einer rekonstruktiven Operation unterzogen.

Die Anzahl und der prozentuale Anteil der durchgeführten Operationen sind in der Tabelle 1 erfasst.

Tab. 1 Art der operativen Therapie

Operationsart	Patientenzahl	Häufigkeit (%)
Brusterhaltende Therapie	159	62%
Mastektomie	97	38%

Der beschriebene Zeitraum zwischen Januar 2000 und Juli 2007 wurde in drei Operationszeiträume unterteilt: 2000 bis 2002, 2003 bis 2004 und 2005 bis 2007.

Die Art und die Anzahl der durchgeführten Operationen im jeweiligen Operationszeitraum wurden in der Tabelle 2 beschrieben.

Tab. 2 Die Art und die Anzahl der durchgeführten Operationen in den jeweiligen Zeiträumen

Operations- zeitraum	Anzahl der Patienten mit brusterhaltender Therapie	Häufigkeit (%)	Anzahl der Patienten mit Mastektomie	Häufigkeit (%)
2000-2002	35	48%	38	52%
2003-2004	49	65%	27	35%
2005-2007	75	70%	32	30%
Gesamtanzahl	159	62%	97	38%

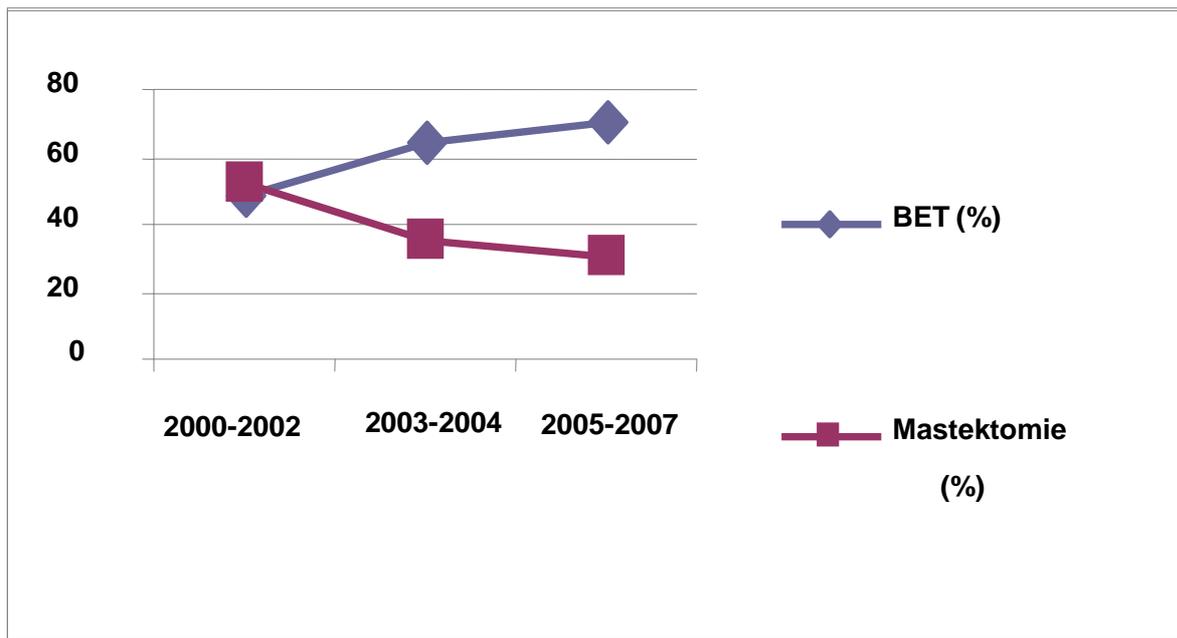


Abbildung 3 Die Art und die Anzahl der durchgeführten Operationen in den jeweiligen Zeiträumen im Vergleich

3.1.3. Histologie des Primärtumors, Tumorstadien, Nodalstatus und Rezeptorstatus

Hinsichtlich der Histologie des Primärtumors wurden bei 89,5% der Patientinnen (N=229) ein invasiv duktales Mammakarzinom, bei 7% ein invasiv lobuläres Mammakarzinom und in 10 Fällen sonstige Tumore beobachtet.

Tab. 3 Histologie des Primärtumors

Histologie des Primärtumors	Patientenzahl	Häufigkeit (%)
Invasiv duktal	229	89%
Invasiv lobulär	17	7%
Invasiv duktal + lobulär	2	1%
Muzinös	5	2%
Papillär	1	0*
Sonstige Tumore	2	1%

*(aus Formatierungsgründen abgerundete Zahlen)

In unserem Patientenkollektiv befanden sich die meisten Primärtumore (N=105) in Tumorstadien ypT0-ypT1 und waren bis 2 cm groß. In 22% der Fälle lagen fortgeschrittene Stadien ypT3 und ypT4 vor.

In 3 Fällen war kein genaues Tumorstadium angegeben.

Tab. 4 Tumorstadienverteilung

Tumor-Stadium	Patientenzahl	Häufigkeit (%)
ypT0	31	12%
ypT1	74	29%
ypT2	77	30%
ypT3	51	20%
ypT4	5	2%
ypTis	15	6%
ypTX	3	1%

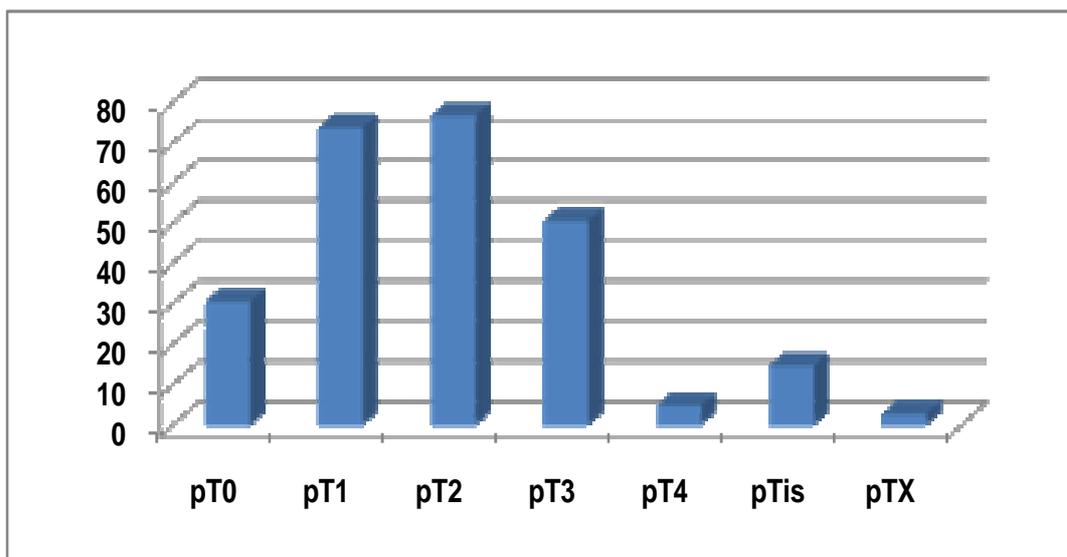


Abbildung 4 Tumorstadienverteilung

Es wurden durchschnittlich 13 Lymphknoten untersucht (min. 1 Lymphknoten, max. 30 Lymphknoten). Der Nodalstatus war in 51% der Fälle (N=130) tumorfrei. Die Axilla war zu 49% befallen (N=126).

Tab. 5 Nodalstatus (histologisch)

Nodalstatus	Patientenzahl	Häufigkeit (%)
Negativ	130	51%
Positiv	126	49%

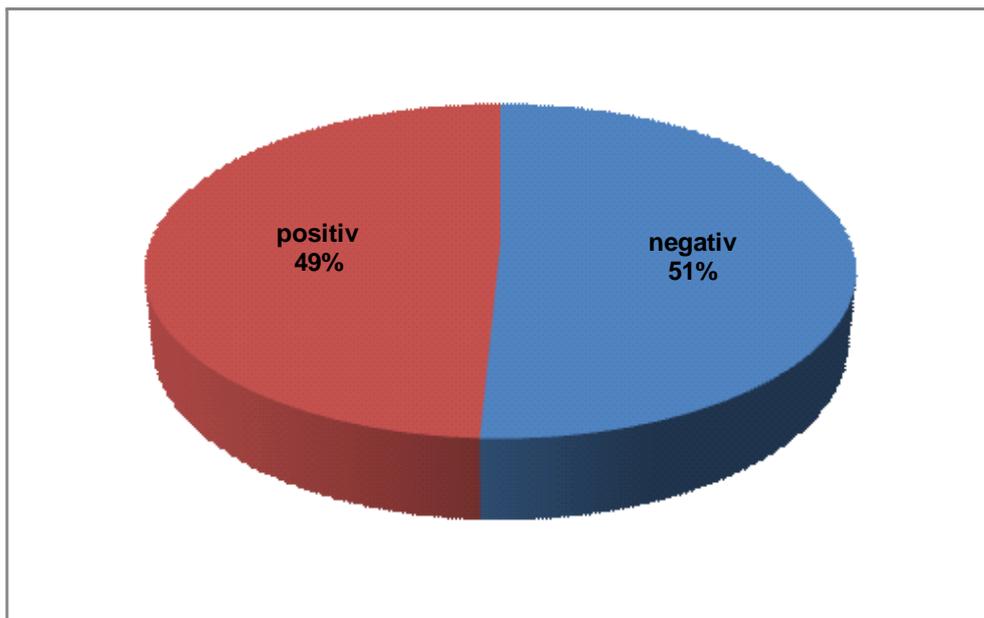


Abbildung 5 Prozentualer Anteil der Patientinnen mit und ohne Befall der Lymphknoten (histologisch)

In 31% der Fälle waren 1-3 Lymphknoten befallen. Bei 19 Patientinnen (7%) wurden mehr als 10 befallene Lymphknoten histologisch nachgewiesen.

Tab. 6 Anzahl der befallenen Lymphknoten

Anzahl der befallenen Lymphknoten	Patientenzahl	Häufigkeit (%)
0 LK	130	51%
1-3 LK	78	31%
4-9 LK	29	11%
10+ LK	19	7%

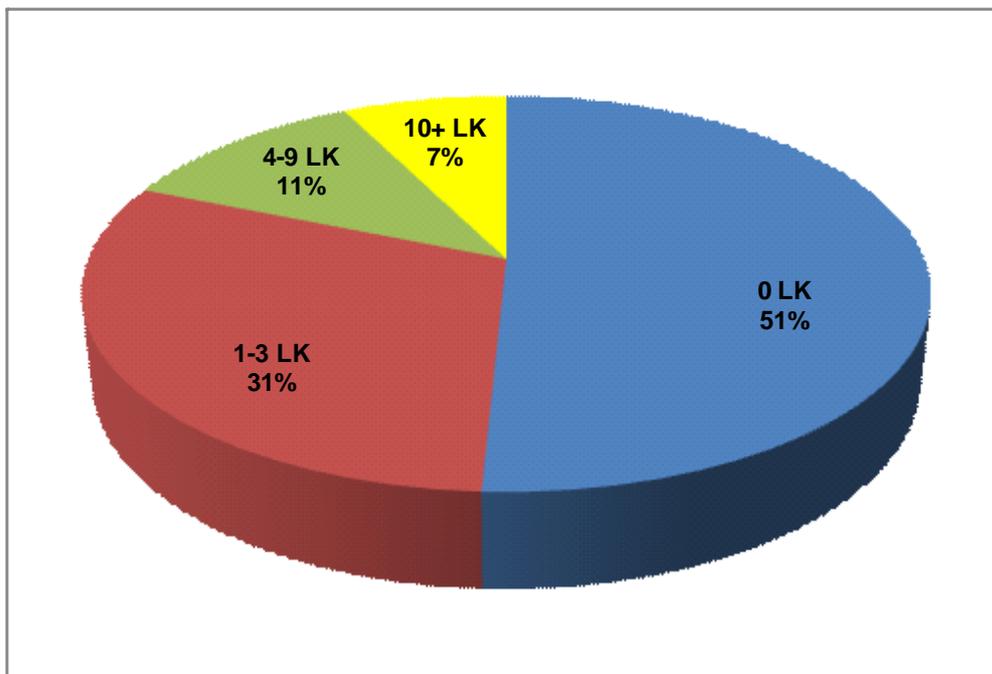


Abbildung 6 Prozentualer Anteil der befallenen Lymphknoten.

In Bezug auf den Rezeptorstatus wurde bei 67% der Patientinnen (N=172) ein positiver Rezeptorstatus nachgewiesen. In 14% der Fälle war nur der Östrogenrezeptorstatus und in 3% der Fälle nur der Progesteronrezeptorstatus positiv. 50% der Patientinnen zeigten sowohl einen positiven Östrogenrezeptorstatus als auch einen positiven Progesteronrezeptorstatus auf. In 4 Fällen lagen keine Angaben zum Rezeptorstatus vor.

Der Rezeptorstatus ist in der Tabelle 7 und 8 genau beschrieben.

Tab. 7 Rezeptorstatus

Rezeptorstatus	Patientenzahl	Häufigkeit (%)
Positiv	172	67%
Negativ	80	31%
Nicht durchgeführt oder nicht sinnvoll	4	2%

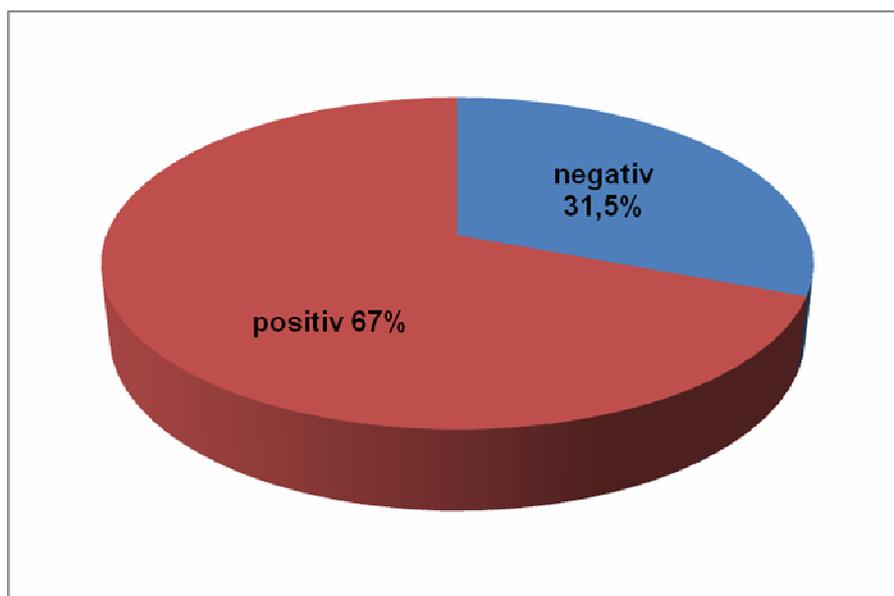


Abbildung 7 Rezeptorstatus

Tab. 8 Prozentualer Anteil der Patientinnen mit positiven Östrogen- oder Progesteronrezeptorstatus

Rezeptorstatus	Patientenzahl	Häufigkeit (%)
Nur Östrogenrezeptorstatus positiv	37	14%
Nur Progesteronrezeptorstatus positiv	8	3%
Progesteron- und Östrogenrezeptorstatus positiv	127	50%

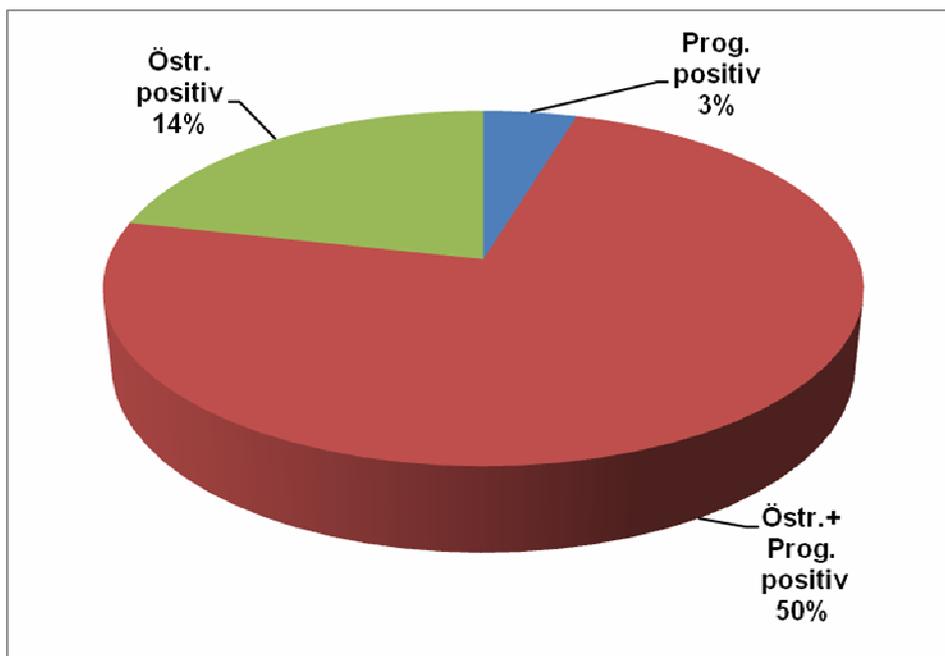


Abbildung 8 Prozentualer Anteil der Patientinnen mit positiven Östrogen- oder Progesteronrezeptorstatus

3.1.4. Art der adjuvanten Therapie

Bei 232 Patientinnen (90%) wurde eine Strahlentherapie durchgeführt. Eine Patientin lehnte die Strahlentherapie ab. 175 Patientinnen haben sich sowohl einer Chemotherapie, als auch einer Hormontherapie unterzogen. Insgesamt wurden bei 91% der Patientinnen eine Strahlentherapie sowie eine Systemtherapie durchgeführt.

Tab. 9 Art der adjuvanten Therapie

Art der adjuvanten Therapie	Patientenzahl	Häufigkeit (%)
Chemotherapie +Bestrahlung	68	27%
Chemotherapie ohne Bestrahlung	13	5%
Chemotherapie +Hormontherapie +Bestrahlung	164	64%
Chemotherapie +Hormontherapie ohne Bestrahlung	11	4%

3.1.5. Gesamtüberleben (Overall Survival)

Nach der Kaplan-Meier-Analyse liegt die 5-Jahres-Überlebensrate der Patientinnen nach Mammakarzinom-Operationen bei 75%.

Für 254 Patientinnen unseres Kollektivs (N=256) lagen krankheitsspezifische Überlebensdaten zur Auswertung vor. So zeigten Patientinnen, bei denen nur eine Sentinel-Lymphknotenbiopsie durchgeführt wurde, signifikante Überlebensvorteile gegenüber Patientinnen mit kompletter Axilladisektion. Die krankheitsspezifische 5-Jahres-Überlebensrate für Patientinnen mit Sentinel-Lymphknotenbiopsie lag bei 95%, während sie bei Patientinnen mit kompletter Axilladisektion 70% betrug.

Der Unterschied liegt zum größten Teil in der unterschiedlich langen Beobachtungszeit begründet.

Tab. 10 Gesamtüberleben des Gesamtkollektivs

Gesamtkollektiv	Patientenzahl	Häufigkeit (%)
Überlebende Patientinnen	220	86%
Patientinnen ohne Überlebensdaten	2	1%
Verstorbene Patientinnen	34	13%

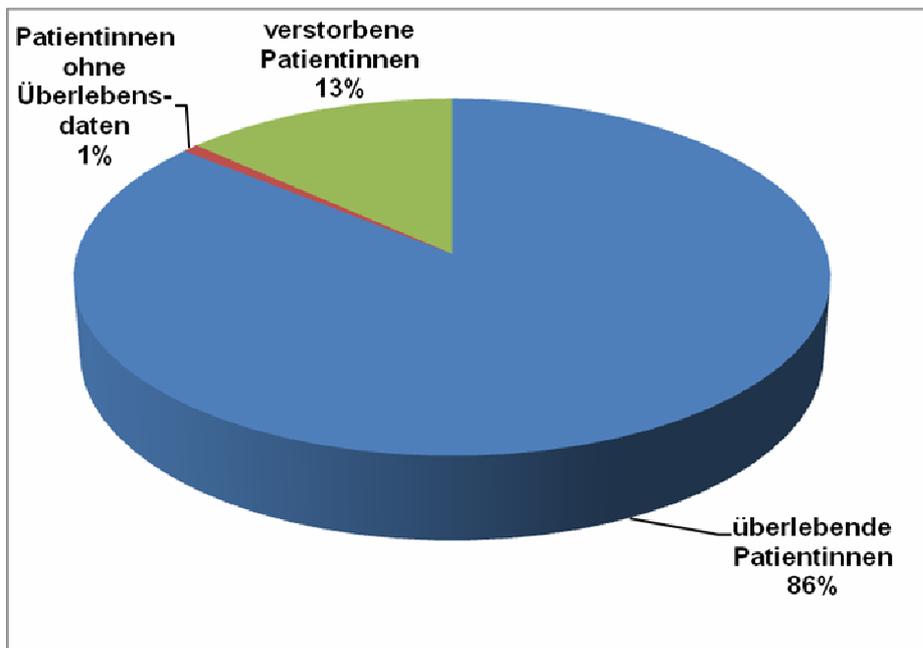


Abbildung 9 Gesamtüberleben des Gesamtkollektivs

Tab. 11 Gesamtüberleben bei Patientinnen mit kompletter Axilladisektion

Patientinnen mit kompletter Axilladisektion	Patientenzahl	Häufigkeit (%)
Überlebende Patientinnen	111	77%
Patientinnen ohne Überlebensdaten	2	1%
Verstorbene Patientinnen	31	22%
Gesamtanzahl	144	100%

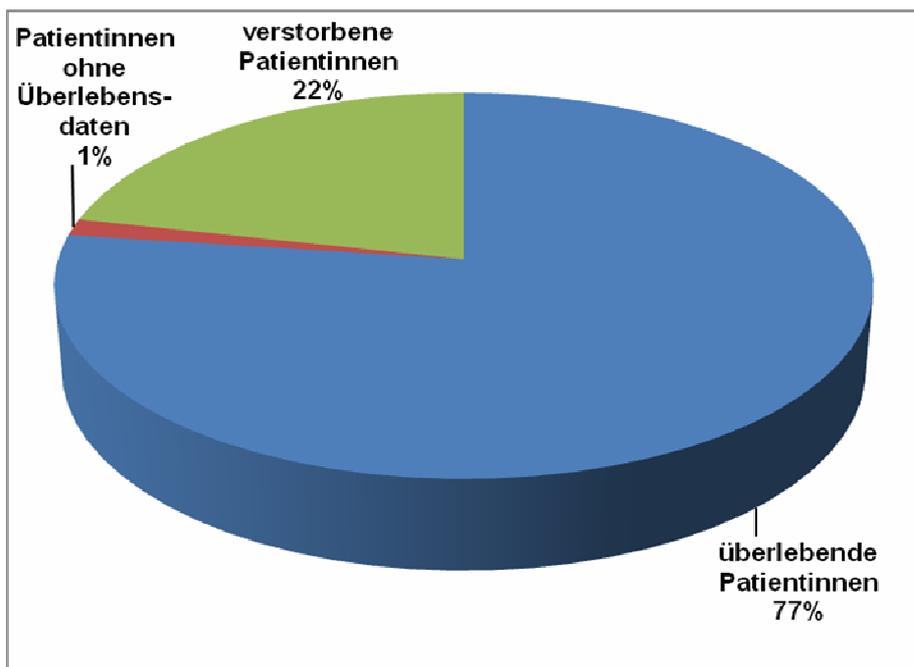


Abbildung 10 Gesamtüberleben bei Patientinnen, die sich einer kompletten Axilladisektion unterzogen haben.

**Tab. 12 Gesamtüberleben bei Patientinnen mit Sentinel-Lymphknotenbiopsie
(mit oder ohne Axilladissektion)**

Patientinnen mit Sentinel-Lymphknotenbiopsie	Patientenzahl	Häufigkeit (%)
Überlebende Patientinnen	109	97%
Patientinnen ohne Überlebensdaten	0	0
Verstorbene Patientinnen	3	3%
Gesamtanzahl	112	100%

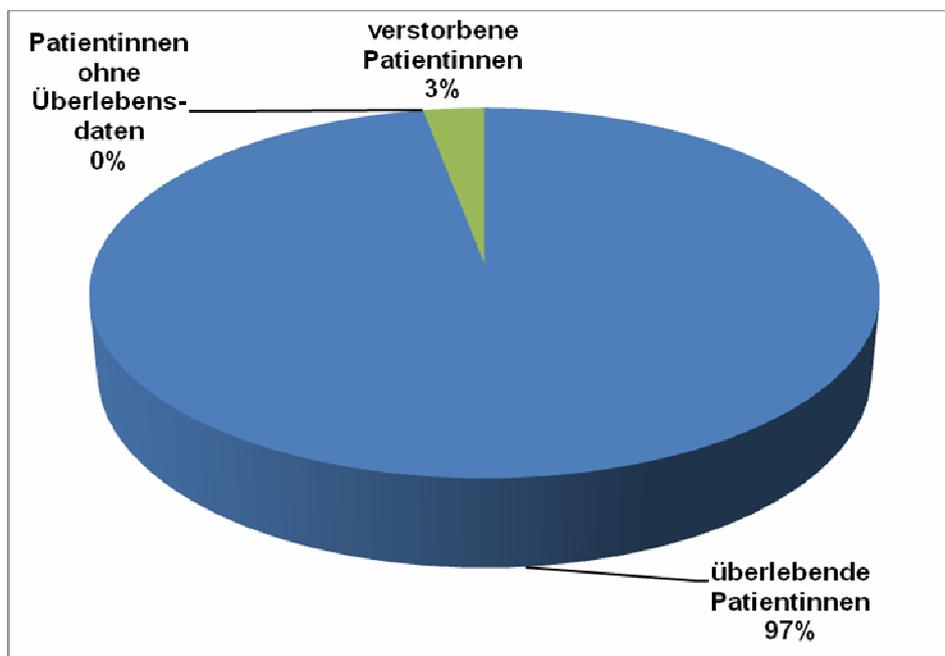


Abbildung 11 Gesamtüberleben bei Patientinnen, bei denen die Sentinellymphknoten entfernt wurden (mit oder ohne Axilladissektion)

3.2. Detektionsrate des Sentinellymphknotens

Insgesamt wurden im beschriebenen Zeitraum in unserer Klinik 112 Sentinel-Lymphknotenbiopsien durchgeführt. Bei 92% der Patientinnen (N=103) wurde die Sentinel-Lymphknotenbiopsie nach neoadjuvanter Chemotherapie eingesetzt, bei neun Patientinnen (8%) vor neoadjuvanter Chemotherapie.

Von den 112 durchgeführten Sentinel-Lymphknotenbiopsien konnte in 109 Fällen der Sentinellymphknoten erfolgreich identifiziert werden. In 3 Fällen (3%) ließ sich kein Sentinel-Lymphknoten darstellen. Daraus resultiert eine Detektionsrate von 97%.

Durchschnittlich wurden 2 Sentinellymphknoten detektiert.

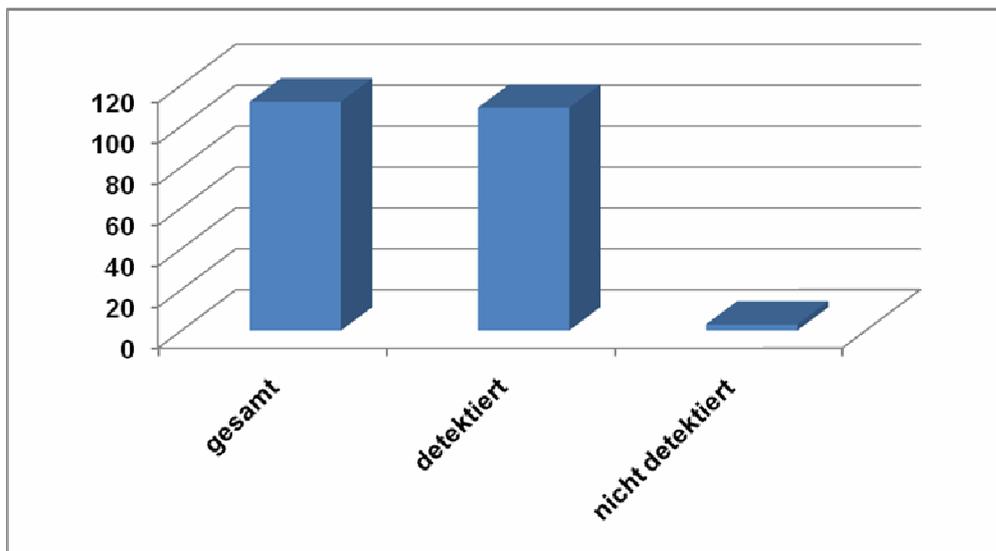


Abbildung 12 Das Verteilungsmuster der Detektionsrate

In 28 Fällen (26%) wurde nur ein Sentinellymphknoten entfernt. In 31 Fällen (28%) wurden zwei Lymphknoten, in 20 Fällen (18%) drei und in 17 Fällen (16%) vier Sentinellymphknoten reseziert.

Bei 12% der Patientinnen (N=13) wurden mehr als vier Lymphknoten entfernt.

Tab. 13 Anzahl der entfernten Sentinellymphknoten

Anzahl der entfernten Sentinellymphknoten	Patientenzahl	Häufigkeit (%)
1 Sentinellymphknoten	28	26%
2 Sentinellymphknoten	31	28%
3 Sentinellymphknoten	20	18%
4 Sentinellymphknoten	17	16%
Mehr als 4 Sentinellymphknoten	13	12%
Gesamtanzahl	109	100%

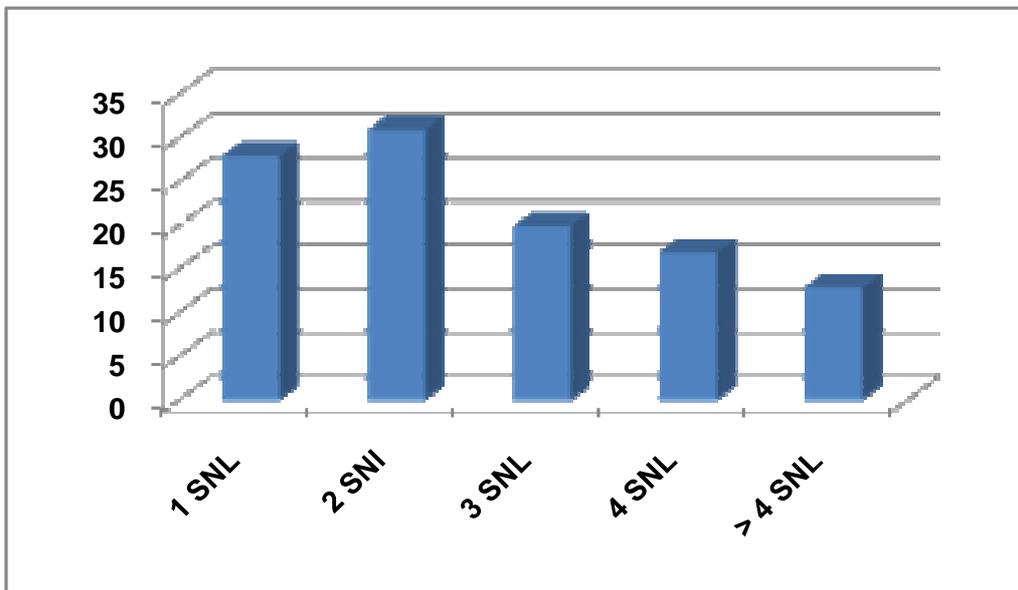


Abbildung 13 Anzahl der entfernten Sentinellymphknoten.

Die Anzahl der durchgeführten Sentinel-Lymphknotenbiopsien lag im Zeitraum von 2000 bis 2002 bei 3%. Im Zeitraum von 2003 bis 2004 wurden insgesamt 41 (55%) und im Zeitraum von 2005 bis 2007 69 (64%) Sentinel-Lymphknotenbiopsien durchgeführt.

Die Anzahl der durchgeführten Sentinel-Lymphknotenbiopsien im jeweiligen Zeitraum wurde in der Tabelle 14 beschrieben.

Tab. 14 Anzahl der durchgeführten Sentinel-Lymphknotenbiopsien im jeweiligen Zeitraum

Zeitraum des Eingriffs	Patientenzahl	Häufigkeit (%)
2000-2002		
Keine Sentinel-Lymphknotenbiopsie (komplette Axilladisektion)	72	97%
Sentinel-Lymphknotenbiopsie (mit oder ohne komplette Axilladisektion)	2	3%
2003-2004		
Keine Sentinel-Lymphknotenbiopsie (komplette Axilladisektion)	34	45%
Sentinel-Lymphknotenbiopsie (mit oder ohne komplette Axilladisektion)	41	55%
2005-2007		
Keine Sentinel-Lymphknotenbiopsie (komplette Axilladisektion)	38	36%
Sentinel-Lymphknotenbiopsie (mit oder ohne komplette Axilladisektion)	69	64%
Gesamtzahl	256	100%

3.3. Genauigkeit der Sentinel-Lymphknotenbiopsie zum Axillastaging

Von 109 Patientinnen, bei denen die Sentinellymphknoten identifiziert und entfernt werden konnten, wurde in 38 Fällen (35%) keine Axilladisektion eingesetzt. Bei 71 Patientinnen wurde die axilläre Lymphonodektomie direkt im Anschluss an die Sentinel-Lymphknotenbiopsie durchgeführt. In 32 Fällen (45%) war mindestens ein Sentinellymphknoten befallen und von diesen 32 Fällen war bei 18 Patientinnen (56%) der Sentinellymphknoten der einzig befallene Lymphknoten. In 14 Fällen (44%) waren sowohl Sentinellymphknoten als auch Non-Sentinellymphknoten metastatisch befallen. Die mediane Anzahl von positiven Sentinellymphknoten war 1 und die mediane Anzahl von positiven Non-Sentinellymphknoten war 3. Bei 39 Patientinnen mit negativem Sentinellymphknoten waren Non-Sentinellymphknoten in 33 Fällen (85%) auch negativ und bei 6 Patientinnen (15%) dagegen positiv.

Infolgedessen konnte der axilläre Nodalstatus mittels der Methode der Sentinel-Lymphknotenbiopsie in 71 Fällen - 92% der Fälle (N=65) - genau evaluiert werden, d.h. bei 32 von 38 nodal positiven Patientinnen (Sensitivität, 84%) und bei 33 von 39 Patientinnen mit negativem Sentinellymphknoten (der negative prädiktive Wert, 85%).

Die Falsch-Negativ-Rate in unserem Kollektiv lag demnach bei 16%.

Bei sechs Patientinnen mit dem falsch-negativen Sentinellymphknoten war in zwei Fällen nur ein Non-Sentinellymphknoten positiv. In drei Fällen waren zwei und in einem Fall drei Non-Sentinellymphknoten befallen.

Tab. 15 Sentinellymphknotenstatus

Sentinellymphknotenstatus	Patientenzahl	Häufigkeit (%)
Positiv	32	45%
Richtig-negativ	33	47%
Falsch-negativ	6	8%
Gesamtanzahl	71	100%

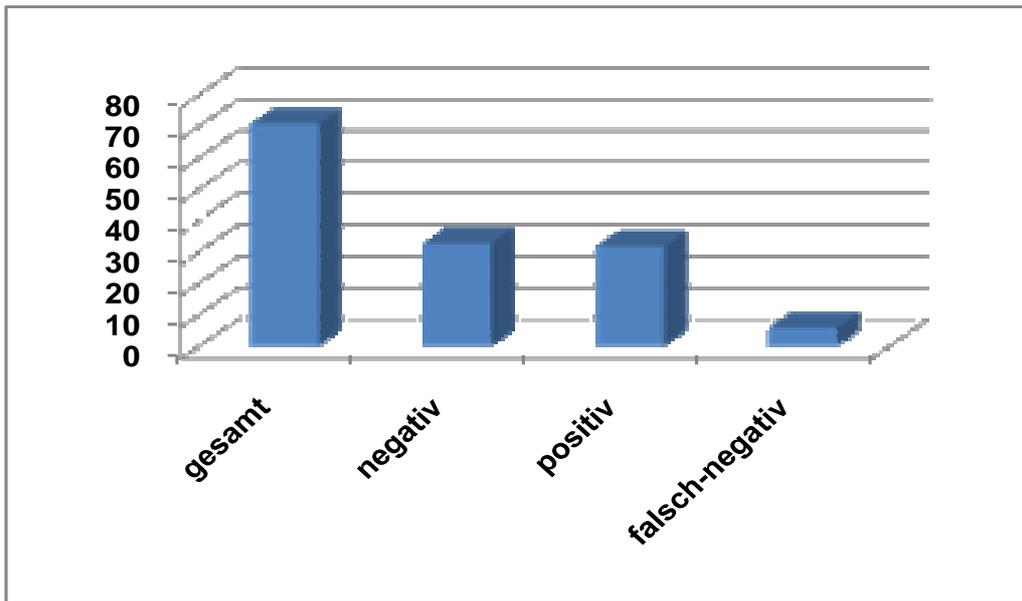


Abbildung 14 Anteil von falsch-negativen Sentinellymphknoten (die Verteilung der Schnellschnittergebnisse nach der Sentinel-Lymphknotenbiopsie)

3.4. Untersuchung des Einflusses der neoadjuvanten Chemotherapie auf Tumorgröße und Nodalstatus

Alle Patientinnen unseres Kollektivs haben sich vor der Durchführung der Mammakarzinom-Operation einer neoadjuvanten Chemotherapie unterzogen. In 30 Fällen (12%) konnte klinisch eine komplette Regression des Primärtumors und bei 132 Patientinnen (52%) eine partielle Regression festgestellt werden. In 21% der Fälle (N=54) zeigte der Primärtumor keine Regression und bei 12 Patientinnen (5%) wurde sogar eine Progression unter neoadjuvanter Chemotherapie beobachtet. In 28 Fällen (11%) war keine genaue Angabe zur Tumorregression möglich.

Anhand der histopathologischen Befunde wurde bei 18% der Patientinnen (N=46) eine histologisch komplette Regression des Primärtumors erreicht.

Tab. 16 Klinische Tumorgroße des Primärtumors vor neoadjuvanter Chemotherapie

Größe des Primärtumors	Patientenzahl	Häufigkeit (%)
<= 2 cm	11	4%
2,1 bis 5 cm	161	63%
> 5 cm	64	25%
Keine Angaben	20	8%

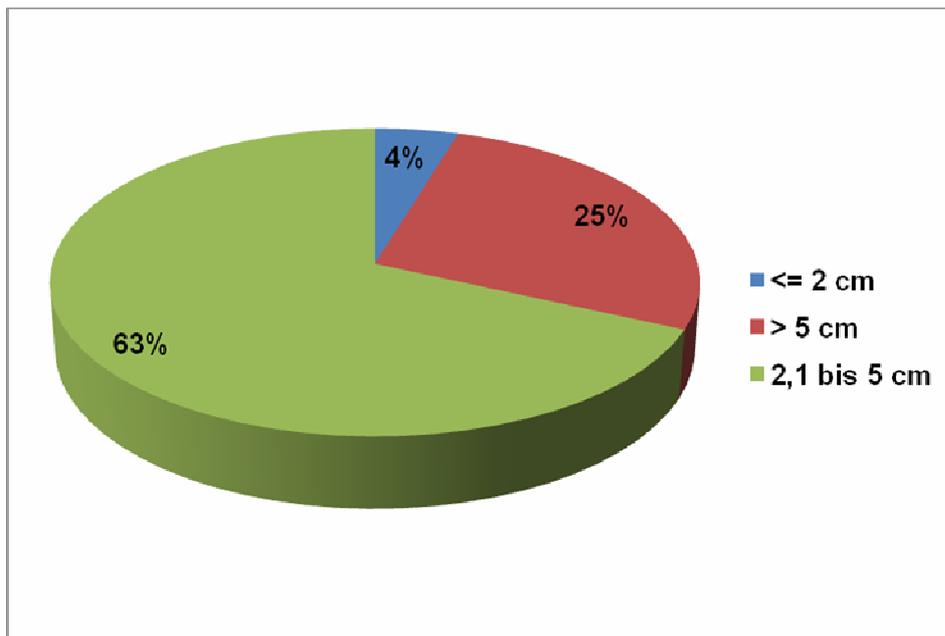


Abbildung 15 Klinische Tumorgroße des Primärtumors vor neoadjuvanter Chemotherapie

Tab. 17 Klinische Tumorgröße des Primärtumors nach neoadjuvanter Chemotherapie

Größe des Primärtumors	Patientenzahl	Häufigkeit (%)
<= 2 cm	125	49%
2,1 bis 5 cm	82	32%
>5 cm	28	11%
Keine Angaben	21	8%

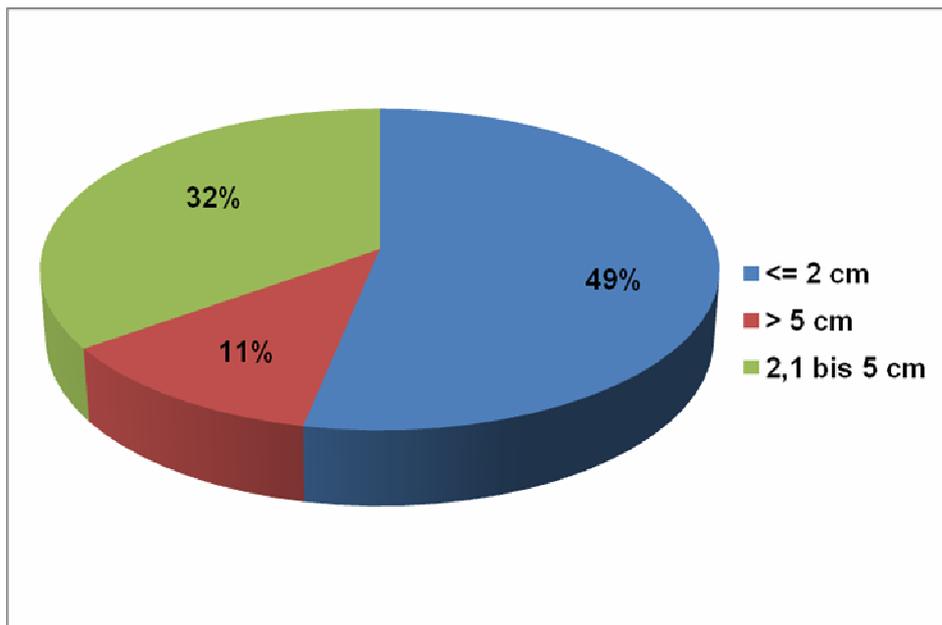


Abbildung 16 Klinische Tumorgröße des Primärtumors nach neoadjuvanter Chemotherapie

Tab.18 Klinische Tumorgröße des Primärtumors nach neoadjuvanter Chemotherapie

Größe des Primärtumors	Patientenzahl	Häufigkeit %
Komplette Regression	30	12%
Partielle Regression	132	52%
Keine Regression	54	21%
Progression	12	5%
Keine genaue Angabe	28	11%

Nach den histopathologischen Untersuchungen wurde insgesamt bei 130 Patientinnen, die eine neoadjuvante Chemotherapie bekommen haben, ein negativer Nodalstatus nachgewiesen. 49% der Patientinnen zeigten dagegen einen positiven Nodalstatus.

Vor dem Erhalt der neoadjuvanten Chemotherapie wurde allerdings in 50% der Fälle (N=128) der Nodalstatus klinisch als suspekt bewertet.

Tab. 19 Klinischer Lymphknotenstatus vor neoadjuvanter Chemotherapie

Nodalstatus	Patientenanzahl	Häufigkeit (%)
Suspekt (klinisch/sonographisch)	128	50%
Unauffällig (klinisch/sonographisch)	102	40%
Keine Angabe	26	10%

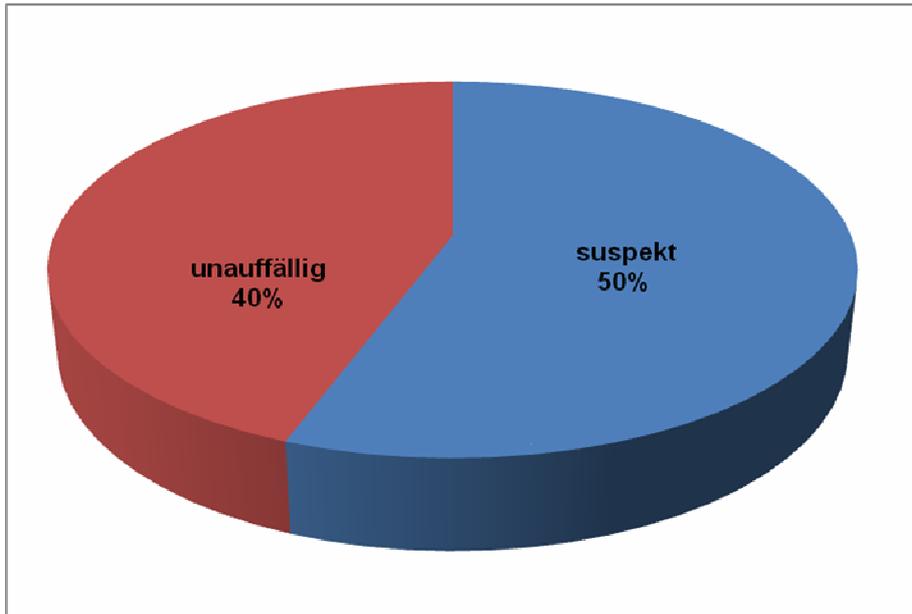


Abbildung 17 Klinischer Lymphknotenstatus vor neoadjuvanter Chemotherapie

Tab. 20 Klinischer Lymphknotenstatus nach neoadjuvanter Chemotherapie

Nodalstatus	Patientenzahl	Häufigkeit (%)
Suspekt (klinisch/sonographisch)	45	18%
Unauffällig (klinisch/sonographisch)	188	73%
Keine Angabe	23	9%

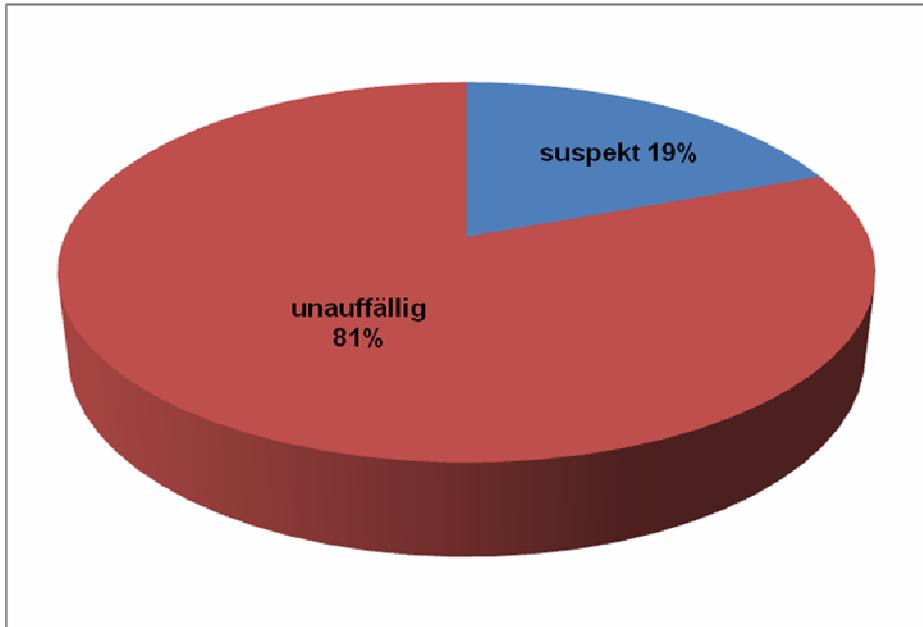


Abbildung 18 Klinischer Lymphknotenstatus nach neoadjuvanter Chemotherapie

Tab.21 Histologischer Lymphknotenstatus nach neoadjuvanter Chemotherapie

Nodalstatus	Patientenzahl	Häufigkeit (%)
Negativ	130	51%
Positiv	126	49%

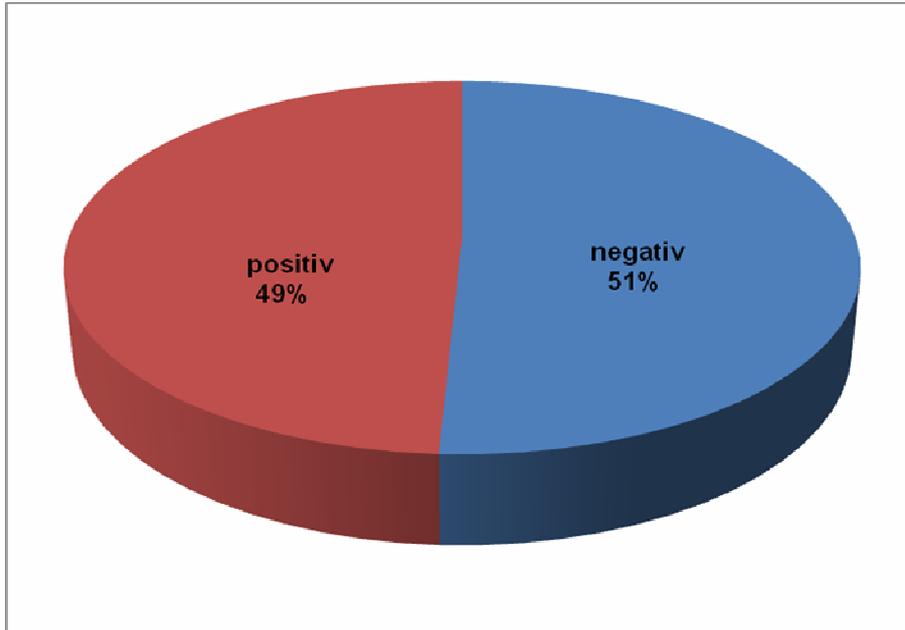


Abbildung 19 Histologischer Lymphknotenstatus nach neoadjuvanter Chemotherapie

3.5. Kollektiv der Patientinnen mit alleiniger Sentinel-Lymphknotenbiopsie in Bezug auf die Größe des Primärtumors und den Nodalstatus

Von 38 Patientinnen, bei denen nur die Sentinel-Lymphknotenbiopsie durchgeführt wurde, wiesen nur 5% der Patientinnen vor dem Erhalt neoadjuvanter Chemotherapie klinisch eine Tumorgöße von ≤ 2 cm und 63% eine Tumorgöße von 2,1 bis 5 cm auf. In 16% der Fälle wurde eine Tumorgöße von > 5 cm nachgewiesen.

Nach dem Erhalt neoadjuvanter Chemotherapie waren dagegen bei 68% der Patientinnen klinisch eine Tumorgöße von ≤ 2 cm nachweisbar. Die Tumorgöße lag in 24% der Fälle zwischen 2,1 bis 5 cm und in 3% der Fälle waren sie größer als 5 cm.

**Tab. 22 Klinische Tumorgöße des Primärtumors vor neoadjuvanter Chemotherapie
(bei Patientinnen mit alleiniger Sentinel-Lymphknotenbiopsie)**

Größe des Primärtumors	Patientenzahl	Häufigkeit (%)
<= 2 cm	2	5%
2,1 bis 5 cm	24	63%
>5 cm	6	16%
Keine Angaben	6	16%
Gesamtanzahl	38	100%

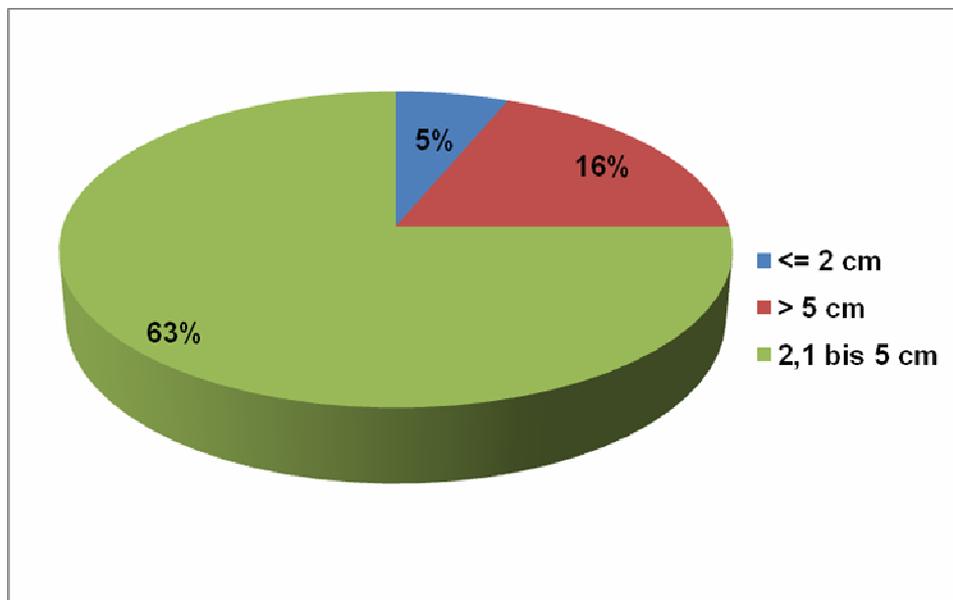


Abbildung 20 Klinische Tumorgöße des Primärtumors vor neoadjuvanter Chemotherapie (bei Patientinnen mit alleiniger Sentinel-Lymphknotenbiopsie)

Tab. 23 Klinische Tumorgroße des Primärtumors nach neoadjuvanter Chemotherapie (bei Patientinnen mit alleiniger Sentinel-Lymphknotenbiopsie)

Größe des Primärtumors	Patientenzahl	Häufigkeit (%)
<= 2 cm	26	68%
2,1 bis 5 cm	9	24%
>5 cm	1	3%
Keine Angaben	2	5%
Gesamtanzahl	38	100%

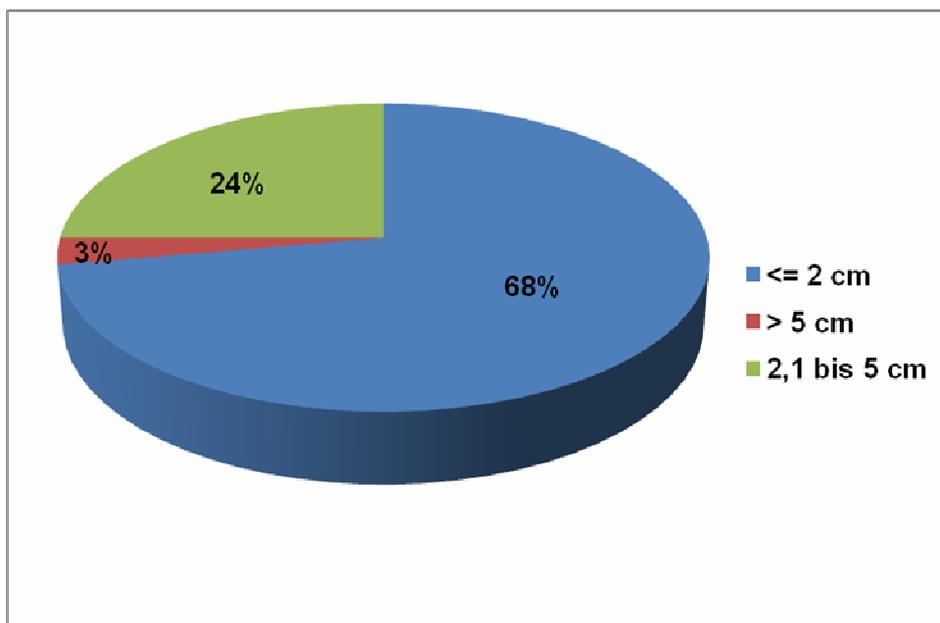


Abbildung 21 Klinische Tumorgroße des Primärtumors nach neoadjuvanter Chemotherapie (bei Patientinnen mit alleiniger Sentinel-Lymphknotenbiopsie)

Bei diesen Patientinnen wurde der Nodalstatus bei 24% der Patientinnen vor dem Erhalt der neoadjuvanten Chemotherapie klinisch als suspekt eingestuft. 58% der Patientinnen zeigten klinisch einen unauffälligen Lymphknotenstatus.

Nach neoadjuvanter Chemotherapie wurde bei 95% der Patientinnen ein unauffälliger Lymphknotenstatus nachgewiesen. In 5% der Fälle lagen keine Angaben in Bezug auf den Nodalstatus vor.

Damit wurde bei keiner Patientin mit dokumentiert suspekten Lymphknotenstatus eine alleinige Sentinel-Lymphknotenbiopsie ohne axilläre Dissektion durchgeführt.

**Tab. 24 Klinischer Lymphknotenstatus vor neoadjuvanter Chemotherapie
(bei Patientinnen mit alleiniger Sentinel-Lymphknotenbiopsie)**

Lymphknotenstatus	Patientenzahl	Häufigkeit (%)
Suspekt (klinisch/sonographisch)	9	24%
Unauffällig (klinisch/sonographisch)	22	58%
Keine Angaben	7	18%
Gesamtanzahl	38	100%

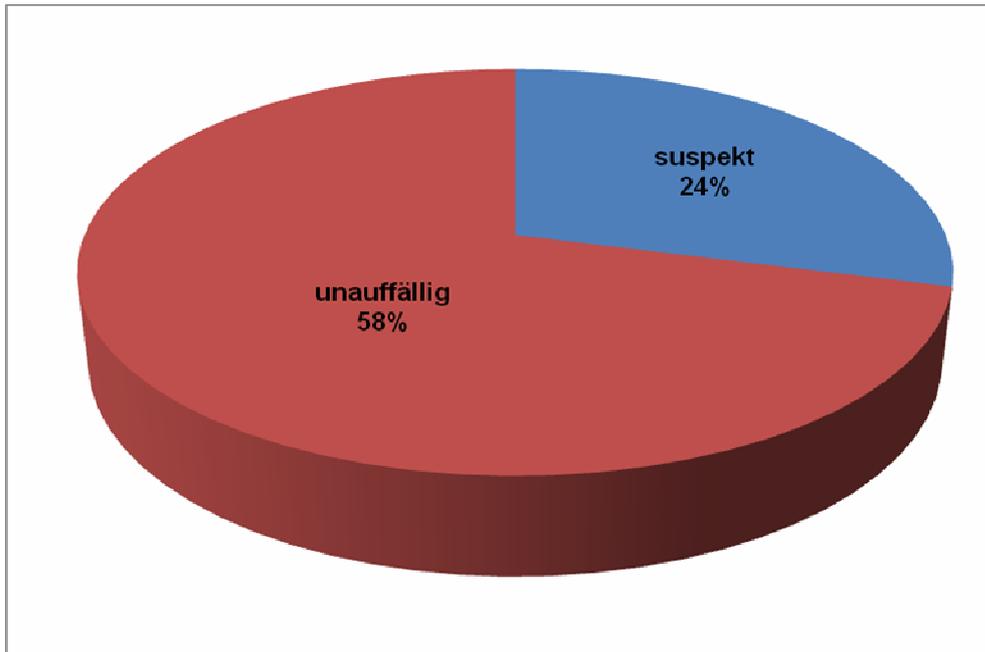


Abbildung 22 Klinischer Lymphknotenstatus vor neoadjuvanter Chemotherapie (bei Patientinnen mit alleiniger Sentinel-Lymphknotenbiopsie)

Tab. 25 Klinischer Lymphknotenstatus nach neoadjuvanter Chemotherapie (bei Patientinnen mit alleiniger Sentinel-Lymphknotenbiopsie)

Lymphknotenstatus	Patientenzahl	Häufigkeit (%)
Suspekt (klinisch/sonographisch)	0	0
Unauffällig (klinisch/sonographisch)	36	95%
Keine Angaben	2	5%
Gesamtanzahl	38	100%

3.6. Kollektiv der Patientinnen mit Tumorrezidiven (lokale Rezidive und Fernmetastasen)

3.6.1. Inzidenz von Tumorrezidiven

Von den 256 wegen eines Mammakarzinoms operierten Patientinnen haben 22% (N=57) ein postoperatives lokalregionäres und/oder systemisches Rezidiv des Tumors entwickelt. In 78% der Fälle konnte zu letztem Nachbeobachtungszeitraum kein Rezidiv nachgewiesen werden.

3.6.2. Art des Tumorrezidivs

Nach der Lokalisation des Rezidivs wurden Patientinnen in sieben Gruppen eingeteilt: Isoliert lokales Rezidiv, Fernmetastasierung ohne lokales Rezidiv, kontralaterales Karzinom, lokale und systemische Rezidive mit und ohne kontralaterales Karzinom, Fernmetastasierung oder lokales Rezidiv mit kontralateralem Karzinom.

Das lokale Rezidiv wurde abermals in intramammäres Rezidiv, Thoraxwandrezidiv und Axillarezidiv unterteilt.

Nach kurativen Mammakarzinom-Operationen entwickelte sich bei 3 % der Patientinnen (N=7) ein isoliert lokales Rezidiv ohne systemische Fernmetastasierung und kontralaterales Karzinom. 12 % der Patientinnen (N=30) erlitten eine systemische Fernmetastasierung ohne Lokalrezidiv oder kontralaterales Karzinom. In 5 % der Fälle (N=13) entwickelten die Patientinnen nach der Mammakarzinom-Operation ein Lokalrezidiv mit zusätzlicher Fernmetastasierung.

Als Lokalrezidive kamen nur intramammäre Rezidive sowie Thoraxwandrezidive vor. Sowohl intramammäre Rezidive als auch Thoraxwandrezidive traten bei 4% der Patientinnen mit dem Tumorrezidiv auf.

Tab. 26 Lokalisation des Tumorrezidivs nach kurativer Mammakarzinom-Operation

Lokalisation der Tumorrezidivs	Patientenzahl	Häufigkeit (%)
Nur Lokalrezidiv	7	3%
Nur Metastasen	30	12%
Nur kontralaterales Karzinom	2	1%
Lokalrezidiv + Metastasen	13	5%
Lokalrezidiv + kontralaterales Karzinom	0	0
Metastasen + kontralaterales Karzinom	1	0*
Lokalrezidiv + Metastasen + kontralaterales Karzinom	2	1%

*(aus Formatierungsgründen abgerundete Zahlen)

Tab. 27 Einteilung des lokalen Tumorrezidivs nach kurativer Mammakarzinom-Operation

Lokales Tumorrezidiv	Patientenzahl	Häufigkeit (%)
Intramammäres Rezidiv	10	4%
Thoraxwandrezidiv	10	4%
Axillarezidiv	0	0

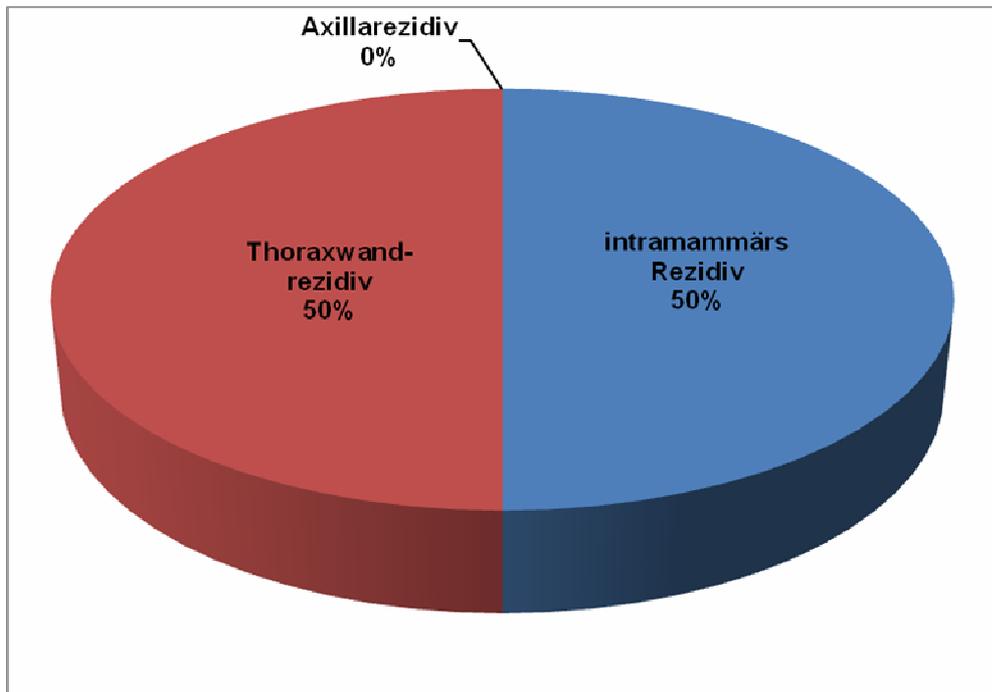


Abbildung 24 Lokalisation des lokalen Tumorrezidivs nach kurativer Mammakarzinom-Operation

3.6.3. Tumorrezidiv nach Sentinel-Lymphknotenbiopsie und Axilladisektion im Vergleich

Von 57 Patientinnen, die postoperativ Rezidive aufwiesen, wurde in 4% der Fälle eine Sentinel-Lymphknotenbiopsie ohne anschließende Axilladisektion durchgeführt. 96% der Patientinnen mit Rezidiven hatten sich einer kompletten Axilladisektion unterzogen.

Tab. 28 Prozentualer Anteil der Patientinnen mit dem Tumorrezidiv nach Sentinel-Lymphknotenbiopsie und Axilladisektion

Operationsverfahren	Patientenzahl	Häufigkeit (%)
Sentinel-Lymphknotenbiopsie	2	4%
Komplette Axilladisektion	55	96%
Gesamtanzahl	57	100%

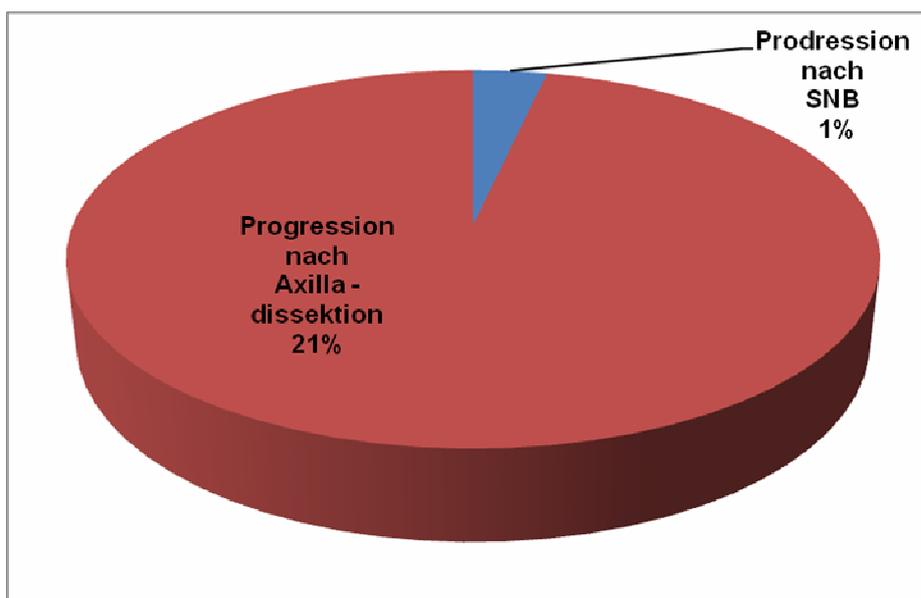


Abbildung 25 Prozentualer Anteil der Patientinnen mit Tumorrezidiv nach Sentinel-Lymphknotenbiopsie und Axilladisektion

3.6.4. Kollektiv der Patientinnen mit dem falsch negativen Sentinel-lymphknotenstatus

Von 6 Patientinnen mit dem falsch negativen Sentinellymphknotenstatus befanden sich 67% der Patientinnen im Alter von 45 bis 49 Jahren. Zwei Patientinnen waren zwischen 50 und 55 Jahre alt.

Vor dem Erhalt neoadjuvanter Chemotherapie wurde bei 5 Patientinnen eine Tumorgöße von 2,1 bis 5 cm nachgewiesen.

Die Tumorgöße war in einem Fall größer als 5 cm.

Zwei der Patientinnen wiesen nach dem Erhalt neoadjuvanter Chemotherapie eine Tumorgöße von ≤ 2 cm auf. In drei Fällen lag die Tumorgöße zwischen 2,1 und 5 cm und in einem Fall bei > 5 cm.

Bei allen 6 Patientinnen wurde klinisch vor neoadjuvanter Chemotherapie ein suspekter Nodalstatus nachgewiesen. Nach der Chemotherapie wurde der Nodalstatus bei drei Patientinnen als suspekt und bei drei als unauffällig eingestuft.

Alle 6 Patientinnen wiesen einen positiven Rezeptorstatus auf.

Bei keiner von diesen Patientinnen konnte zu letztem Nachbeobachtungszeitraum ein Rezidiv nachgewiesen werden.

Tab. 29 Eigenschaften der Patientinnen mit dem falsch negativen Sentinel-lymphknotenstatus

Patientin	A	B	C	D	E	F
Alter	50 J.	49 J.	45 J.	47J.	57 J.	46J.
Klinische TumorgroÙe vor Chemotherapie	T2 2,1-5 cm	T2 2,1-5 cm	T3 > 5 cm	T2 2,1-5 cm	T2 2,1-5 cm	T2 2,1-5 cm
Klinische TumorgroÙe nach Chemotherapie	yT1 <= 2 cm	yT0 0 cm	yT3 > 5 cm	yT2 2,1-5 cm	yT2 2,1-5 cm	yT2 2,1-5 cm
Klinischer Nodalstatus vor Chemotherapie	Suspekt	Suspekt	Suspekt	Suspekt	Suspekt	Suspekt
Klinischer Nodalstatus nach Chemotherapie	Suspekt	Suspekt	Suspekt	Unauffällig	Unauffällig	Unauffällig
Tumorregression nach Chemotherapie	-70% Partielle Regression	-100% Komplette Regression	-7% Keine Regression	-60% Partielle Regression	-44% Partielle Regression	0 Keine Regression
ypTNM-Stadium	ypT2N1M0	ypT1N1M0	ypTisN1M0	ypT2N1M0	ypT3N1M0	ypT2N1M0
Grading	3	2	2	2	2	3
Rezeptor-Status	Positiv	Positiv	Positiv	Positiv	Positiv	Positiv
Tumorrezidiv	Kein	Kein	Kein	Kein	Kein	Kein

3.6.5. Gesamtüberleben (Overall Survival)

Die bisher beobachtete Überlebenszeit nach Rezidiv des operierten Mammakarzinoms betrug im Median 39.8 Monaten. Insgesamt verstarben 33 % der Patientinnen, die nach der kompletten Axilladisektion eine Progression entwickelten. Es gab im Beobachtungszeitraum keine Todesfälle bei den beiden progredienten Patientinnen, die nur eine Sentinel-Lymphknotenbiopsie erhalten haben.

Im Beobachtungszeitraum verstarben insgesamt 34 Patientinnen (13 %) unseres Kollektivs. Bei 33 Patientinnen konnte die Todesursache ermittelt werden. 32 Patientinnen (94 %) verstarben am Tumorleiden oder an deren Folgen.

3.6.6. Tumorfrees Überleben (Disease-free Survival)

Insgesamt 57 Ereignisse traten im Beobachtungszeitraum in Form eines Lokalrezidivs, kontralateralen Karzinoms oder einer Fernmetastasierung auf.

Das mittlere tumorfrees Überleben nach Mammakarzinom-Operationen lag bei 71%.

4. Diskussion

Nach wie vor ist der axilläre Lymphknotenstatus der wichtigste Prognosefaktor in der Therapie des Mammakarzinoms (Himsl et al., 2005). Bis vor kurzem galt die axilläre Lymphonodektomie als das operative Standardverfahren zur Evaluation des Lymphknotenstatus. Aufgrund der hohen Morbidität dieser Methode wird die Sentinel-Lymphknotenbiopsie als minimal-invasives Operationsverfahren bei Patientinnen mit klinisch negativem Nodalstatus zur Beurteilung des Lymphknotenstatus angewendet. Durch dieses Verfahren wird die korrekte Bestimmung des Lymphknotenstatus ermöglicht, ohne die onkologische Sicherheit zu verringern und zugleich die operationsbedingte Morbidität den nodal negativen Patientinnen zu ersparen.

In Betracht auf zahlreiche Studien wurde die Sentinel-Lymphknotenbiopsie in der Konferenz von St. Gallen 2003 als „akzeptierte Methode“ beim primären Mammakarzinom eingestuft.

Für die lokal fortgeschrittenen und inflammatorischen Mammakarzinomstadien ist die primär systemische Therapie eine Wahlmöglichkeit. Mithilfe der neoadjuvanten Chemotherapie kann die Rate an brusterhaltenden Therapien durch Verkleinerung des Primärtumors erhöht werden.

Ziel dieser Arbeit war, die Behandlungsergebnisse im Klinikum Großhadern bei den Mammakarzinom-Patientinnen, die neoadjuvante Chemotherapie erhalten haben und danach operiert wurden, zu analysieren und zu evaluieren.

Diese Arbeit setzt sich mit der Frage auseinander, ob die Sentinel-Lymphknotenbiopsie auch nach der neoadjuvanten Chemotherapie für eine zuverlässige Evaluation des Lymphknotenstatus geeignet ist.

Des Weiteren wurde der Einfluss der neoadjuvanten Chemotherapie auf den Nodalstatus und Tumorgöße untersucht.

Zusätzlich wurden die postoperative Rate der lokalen und/oder systemischen Tumorrezidive sowie das Gesamtüberleben und das tumorfreie Überleben nach Mammakarzinom-Operationen und erhaltener neoadjuvanter Therapie analysiert.

Grundlage dieser Untersuchung war das Patientenkollektiv von 256 Frauen, die im Zeitraum von Juli 1999 bis Juli 2007 in der Frauenklinik, Klinikum Großhadern in München, aufgrund einer Brustkrebsneuerkrankung neoadjuvante Chemotherapie erhalten haben und operiert wurden.

In unserem Kollektiv setzten wir die Methode der Sentinel-Lymphknotenbiopsie bei insgesamt 112 Patientinnen ein. Dabei erzielten wir eine Detektionsrate von 97%.

In der retrospektiven Studie NSABP B-27 wurde bei einem großen Patientinnenkollektiv (428 Patientinnen) nach der neoadjuvanten Chemotherapie eine Detektionsrate von 85% beschrieben (Mamounas et al., 2005).

Andere Autoren berichteten von Detektionsraten zwischen 72% und 98% (Kang et al., 2004, Patel et al., 2004, Shimazu et al., 2004, Lang et al., 2004, Piato et al., 2003, Balch et al., 2003, Stearns et al., 2002, Tafra et al., 2001).

In unserem Patientenkollektiv konnte in Übereinstimmung mit den Daten in der oben genannten Literatur in 97% der Fälle mindestens ein Sentinellymphknoten intraoperativ identifiziert werden.

Die Erfahrung der Operateure spielt bei dem Anstieg der Detektionsraten eine wichtige Rolle.

Master beschreibt eine steigende Detektionsrate mit zunehmender Erfahrung der Operateure (McMasters et al., 2001).

Die Sentinel-Lymphknotenbiopsie wurde in unserer Klinik nur von erfahrenen Operateuren durchgeführt. Dies kann auch ein Grund für eine überdurchschnittlich hohe Detektionsrate in unserem Patientenkollektiv gewesen sein.

Veronesi et al. beschrieben in einer Studie an 163 nicht vortheraPIerten Mammakarzinom-Patientinnen eine Detektionsrate von 98%, die mit der Detektionsrate in unserer Untersuchung vergleichbar ist (Veronesi et al., 1997). In der Studie von Veronesi et al. wurden intraoperativ in 65% der Fälle einen, in 26% zwei und nur in 9% drei oder mehr Lymphknoten nachgewiesen. In unserem Kollektiv konnten dagegen in 46% der Fälle mindestens 3 Sentinellymphknoten identifiziert werden.

Woznick et al. erfassten in einer Studie an 1561 Mammakarzinom-Patientinnen 98% der nodalpositiven Patientinnen mit der Entfernung von den ersten 4 Sentinellymphknoten, d.h. die befallenen Sentinellymphknoten konnten durch die Resektion der ersten 4 axillären Lymphknoten identifiziert werden. (Woznick et al., 2006).

Andere Autoren zeigten, dass die Identifikation nodal positiver Patientinnen durch die Resektion der ersten drei Sentinellymphknoten zu 100% möglich ist (Schrenk et al., 2002, Iow et al., 2006).

Von 109 Patientinnen, bei denen Sentinellymphknoten erfasst und daraufhin entfernt werden konnte, wurde in 35% Fälle keine Axilladissektion durchgeführt. In 65% der Fälle erfolgte die axilläre Lymphonodektomie direkt im Anschluss der Sentinel-Lymphknotenbiopsie.

Insgesamt waren bei 45% der Patientinnen die Sentinellymphknoten metastatisch befallen. Bei 56% dieser Patientinnen wurde kein weiterer befallener Lymphknoten nachgewiesen.

In nur 14 Fällen waren sowohl Sentinellymphknoten als auch Non-Sentinellymphknoten metastatisch befallen.

Jene Patientinnen, bei denen der Sentinellymphknoten der einzig befallene Lymphknoten war, hätten zusammen mit den nodal negativen Patientinnen von einer alleinigen Resektion der Sentinellymphknoten profitiert. In nur 20% der Fälle (N=14) wäre demzufolge eine komplette Axilladisektion erforderlich gewesen.

Bedeutungsvoll für die Durchführung der Sentinel-Lymphknotenbiopsie bei nodal negativen Mammakarzinom-Patientinnen ist eine möglichst geringe Rate an falsch negativen Befunden. Das Risiko falsch negativer Befunde bei der Analyse der Sentinellymphknoten nimmt zu, wenn bereits präoperativ eine hohe Metastasierungswahrscheinlichkeit der axillären Lymphknoten besteht.

Eine Falsch-Negativ-Rate wird als die Rate der tumorfreien Sentinellymphknoten bezeichnet, obwohl ein oder mehrere Non-Sentinellymphknoten metastatisch befallen sind.

Kim et al. untersuchten in einer Metaanalyse die Daten von 8059 nicht vortherafierten Mammakarzinom-Patientinnen, bei denen primär in einem Zeitraum zwischen 1970 und 2003 die Sentinel-Lymphknotenbiopsie durchgeführt wurde. Sie berichteten über eine Detektionsrate von 96% (41-100%) und eine Falsch-Negativ-Rate von 7% (0-29%) (Kim et al., 2006).

In unserem Patientenkollektiv lag die Falsch-Negativ-Rate der Schnellschnittergebnisse bei 16%.

Die Falsch-Negativ-Rate von 16% in unserem Kollektiv liegt deutlich über der Rate von 7%, die von Kim et al. für primär operierte Patientinnen beschrieben wurden.

Es muss allerdings die geringe Anzahl der Patientinnen unseres Kollektivs in der statistischen Auswertung in Betracht gezogen werden. In vielen Studien bezieht sich die Falsch-Negativ-Rate auf das Gesamtkollektiv und nicht auf die als nodalpositiv eingestuften Patientinnen. Aus diesem Grund können nicht alle Daten miteinander verglichen werden.

Eine Reihe von Studien zeigen, dass die Falsch-Negativ-Raten der Sentinel-Lymphknotenbiopsie nach neoadjuvanter Chemotherapie von 0-33% variieren (Nason et al., 2000, Fernandez et al., 2001, Haid et al., 2001, Tafra et al., 2001, Miller et al., 2002, Lang et al., 2004, Kang et al., 2004).

Xing et al. hatten in einer Metaanalyse die Ergebnisse von 21 Studien an 1273 Patientinnen, die sich einer neoadjuvanten Chemotherapie unterzogen haben, ausgewertet. Die Axilladisektion wurde bei allen Patientinnen direkt im Anschluss der Sentinel-Lymphknotenbiopsie durchgeführt. Die Auswertungen ergaben eine Detektionsrate von 90%. Die Falsch-Negativ-Rate betrug 12% (Xing et al., 2006).

Bei der Interpretation dieser Daten wird deutlich, dass bei Patientinnen, die aufgrund eines fortgeschrittenen Tumors eine neoadjuvante Chemotherapie erhielten, mit einer höheren Rate an falsch negativen Sentinel-Lymphknoten gerechnet werden musste.

Daher wird die Zuverlässigkeit der Sentinel-Lymphknotenbiopsie nach neoadjuvanter Chemotherapie als unsicher eingestuft. Demgemäß sollte nach der geltenden Leitlinie bei allen Patientinnen, die primär systemische Therapie erhalten, die komplette Axilladissektion durchgeführt werden.

Es muss in Erwägung gezogen werden, dass ein erhöhtes Risiko eines falsch negativen Nodalstatus durch die Sentinel-Lymphknotenbiopsie bei klinisch nodal negativen Patientinnen nach der neoadjuvanten Chemotherapie ohne Durchführung anschließender axillärer Lymphonodektomie mit dem Vorteil einer durchaus geringeren postoperativen Morbidität abzuwägen ist.

Bauerfeind berichtet, dass bei 40% der Patientinnen, die eine neoadjuvante Chemotherapie erhalten, ein negativer Nodalstatus nachgewiesen wird. Diese Patientinnen werden durch die komplette Axilladissektion übertherapiert und müssen den Nachteil einer erhöhten postoperativen Morbidität in Kauf nehmen (vgl.: Bauerfeind et al., 2007).

In unserem Kollektiv wiesen 40% der Patientinnen vor dem Erhalt der neoadjuvanten Chemotherapie einen klinisch negativen Nodalstatus auf. Bei 50% der Frauen wurde klinisch ein positiver Nodalstatus diagnostiziert. Bei 10% der Patientinnen lagen keine Daten vor. Bei 51% der Patientinnen wurde nach der neoadjuvanten Chemotherapie histologisch ein negativer Lymphknotenstatus nachgewiesen.

In unserer Arbeit im Kollektiv erfassten wir sowohl die Patientinnen, die vor der neoadjuvanten Chemotherapie einen klinisch negativen Nodalstatus aufwiesen, als auch die Patientinnen, bei denen den Lymphknotenstatus vor der primären Chemotherapie klinisch als suspekt bewertet wurde. So kann nicht ausgeschlossen werden, dass sich die Falsch-Negativ-Rate in den beiden Gruppen unterscheidet.

Die hohen Falsch-Negativ-Befunde in unserem Patientenkollektiv lassen sich durch die neoadjuvante Chemotherapie verursachten Fibrosierungsprozesse im Bindegewebe und den dadurch beeinträchtigten funktionellen Lymphabfluss erklären.

Als weitere Ursache kommen eine zunehmende Primärtumorgröße sowie eine hohe T-Klassifikation für eine hohe Rate an falsch negativen Ergebnissen in unserem Patientenkollektiv in Frage.

Wie aus der Fachliteratur zu entnehmen ist, zeigen Patientinnen mit lokal fortgeschrittenen Tumoren ein hohes Risiko eines metastatischen Befalls der axillären Lymphknoten. Bei diesen

Patientinnen besteht eine hohe Rate an falsch negativen Ergebnissen für eine Sentinel-Lymphknotenbiopsie, da die Ausbildung von Umgehungskreisläufen und Markierung eines Non-Sentinellymphknotens, dessen Detektion eine falsche Einschätzung des Lymphknotenstatus hervorruft. Noch unklar ist, ob im Rahmen der neoadjuvanten Chemotherapie eine Tumorremission in einem komplett befallenen Lymphknoten eine Wiederaufnahme der lymphatischen Funktion bewirken kann, welche für die Aufnahme des Tracers und Markierung des Sentinellymphknotens unerlässlich ist (vgl.: Bauerfeind et al., 2007).

Andererseits können Sklerosierungsreaktionen, die im Umfeld großer Tumoren entstehen und dadurch Veränderungen des Lymphabflusses verursachen, ein Grund für erhöhte falsch negative Befunde sein.

Bei 6 Patientinnen in unserem Kollektiv wurde der Nodalstatus aufgrund der Sentinellymphknoten als falsch negativ eingestuft. Vor neoadjuvanter Chemotherapie wurde bei 5 Patientinnen eine Tumorgöße von 2,1 bis 5 cm nachgewiesen. In einem Fall war der Tumor größer als 5 cm. Nach neoadjuvanter Chemotherapie zeigten zwei Patientinnen eine Tumorgöße kleiner als 2 cm. In drei Fällen war eine Tumorgöße von 2,1 bis 5 cm nachweisbar. Eine Patientinnen wies eine Tumorgöße von > 5 cm auf.

Der Nodalstatus wurde bei allen 6 Patientinnen vor neoadjuvanter Chemotherapie klinisch als suspekt eingestuft. Nach neoadjuvanter Chemotherapie wiesen drei Patientinnen klinisch einen positiven und drei einen negativen Nodalstatus auf.

Zu letztem Nachbeobachtungszeitraum war bei keiner von den 6 Patientinnen ein Rezidiv nachweisbar.

Barone et al. analysierten in einer Studie die Daten von 213,292 Patientinnen und beschrieben ein deutlich erhöhtes Risiko für falsch negative Befunden bei Patientinnen mit größeren Tumoren (Barone et al., 2005).

Einige Autoren stellten dennoch keinen Einfluss der Tumorgöße auf Falsch-Negativ-Rate fest (McMasters et al., 2000, Wong et al., 2001, Bergkvist et al., 2005, Mamounas et al., 2005).

In unserem Gesamtkollektiv wurde bei 16% der Patientinnen vor dem Erhalt einer neoadjuvanten Chemotherapie eine Tumorgöße von > 5 cm nachgewiesen. In 63% der Fälle war der Tumor 2,1 bis 5 cm groß. Bei 5% der Frauen war ein Tumor \leq 2 cm nachweisbar.

Im Gegensatz dazu wurde bei 68% der Patientinnen nach dem Erhalt primär systemischer Therapie eine Tumorgöße \leq 2 cm nachgewiesen. In nur 3% der Fälle war eine Tumorgöße von > 5 cm nachweisbar. 24% der Frauen zeigten eine Tumorgöße von 2,1 bis 5 cm.

Insgesamt wurde bei 12% der Patientinnen nach neoadjuvanter Chemotherapie klinisch eine komplette Remission erreicht. 52% der Frauen zeigten eine partielle Remission. Bei 18% der Patientinnen wurde nach histopathologischen Untersuchungen eine histologisch komplette Regression nachgewiesen. In 21% der Fälle wurde keine Regression festgestellt. 5% der Patientinnen wiesen jedoch eine Progression des Primärtumors auf.

Die Ergebnisse zweier Studien von Gianni et al. und Bear et al. wiesen eine histologisch komplette Regression des Primärtumors nach der primär systemischen Therapie in 20-30% der Fälle auf (Gianni et al., 2005, Bear et al., 2003).

Machiavelli et al. Beschrieben in einer Studie an 148 Patientinnen histologisch eine Remission in 18% der Fälle. Eine klinisch komplette Remission wurde nur in 8% der Fälle erreicht. 63% der Patientinnen zeigten eine klinisch partielle Regression des Primärtumors (Machiavelli et al., 1998).

In einer randomisierten Studie von Powles et al. konnte nach der neoadjuvanten Chemotherapie bei 10% der Patientinnen histologisch eine komplette Tumorremission erreicht werden (Powles et al., 1995).

Im Rahmen der NSABP B-18-Studie zeigten 36% der Patientinnen klinisch eine komplette Remission des Primärtumors, 13% wiesen histologisch eine komplette Remission auf, in 89% der Fälle konnte bei nodal positiven Frauen nach einer neoadjuvanten Chemotherapie ein Downstaging des Nodalstatus erreicht werden. Bei 73% dieser Frauen zeigte klinisch und bei 44% sogar histologisch eine komplette Remission (Fischer et al., 1997).

Cox et al. und Khan et al. berichten vom Downstaging des Nodalstatus nach der neoadjuvanten Chemotherapie in 27% und 33% der Fälle (Cox et al., 2006; Khan et al., 2005).

Demzufolge weist unsere Datenanalyse im Vergleich mit publizierten Studien insgesamt vergleichbare und zugleich günstige Ergebnisse auf.

In unserem Kollektiv wurde im Zeitraum von 2000 bis 2002 bei 48% der Patientinnen eine brusterhaltende Operation und bei 52% eine Mastektomie durchgeführt. Im Zeitraum von 2003-2004 wurden 64,5% der Frauen brusterhaltend operiert. In 35,5% der Fälle wurde jedoch eine Mastektomie eingesetzt. Im Zeitraum von 2005 bis 2007 stieg die Anzahl der brusterhaltenden Operationen weiter an. Insgesamt 70% der Patientinnen erhielten brusterhaltende Operationen. Eine Mastektomie wurde hingegen in nur 30% der Fälle durchgeführt.

Im Rahmen der ECTO-Studie wurde durch die neoadjuvante Chemotherapie eine Zunahme der Anzahl der brusterhaltenden Therapien nachgewiesen (65% versus 34%) (Gianni et al., 2005).

Ebenso berichten andere Autoren über steigende Anzahl der brusterhaltende Operationen im Rahmen der neoadjuvanten Chemotherapie (Bonadonna et al., 1998, Gilles et al., 1994).

Die Resultate der Studie von Powles et al. zeigten, dass bei nur 13% der Frauen in Folge der primär systemischen Therapie eine Mastektomie durchgeführt werden musste. Im Vergleich dazu mussten 28% der Patientinnen, die nur adjuvante Chemotherapie erhalten haben, sich einer Mastektomie unterziehen (Powles et al., 1995).

Auch in einer Studie von Cox et al. wiesen die Ergebnisse darauf hin, dass bei 30% der Frauen eine Lumpektomie die geplante Mastektomie ersetzen konnte (Cox et al., 2006).

Die Rate an brusterhaltenden Therapien in unserem Kollektiv neoadjuvant therapierter Frauen erscheint auch konsistent mit den Daten der randomisierten Studien.

Dies allein bedeutet eine Reduktion der Morbidität. Ein Einsatz der Sentinelmethode bei neoadjuvanter Therapie würde die Morbidität der Therapie weiter reduzieren, wenn die onkologische Sicherheit ausreichen würde.

Von den 256, wegen eines Mammakarzinoms in der Frauenklinik Großhadern operierten Patientinnen, entwickelten nach einer medianen Beobachtungszeit von 28 Monaten 22% (N= 57) ein postoperatives Rezidiv der malignen Tumorerkrankung. Dabei waren 3% der Rezidive nur Lokalrezidive und 12% nur Fernmetastasen. Bei 1% der Patientinnen wurde nur ein kontralaterales Karzinom diagnostiziert.

5% der Patientinnen zeigten dagegen sowohl Lokalrezidive als auch Fernmetastasen. In 1% der Fälle wurden Lokalrezidive sowie Fernmetastasen und kontralaterales Karzinom nachgewiesen. Bei 0,5% der Frauen wurden Fernmetastasen und kontralaterales Karzinom festgestellt. Von 20 Patientinnen mit Lokalrezidiven wurde bei 50% ein intramammäres Rezidiv und 50% ein Thoraxwandrezidiv beobachtet. Es wurde kein Axillarezidiv nachgewiesen.

Bei 4% (N=2) von 57 Patientinnen mit Rezidiven wurde eine Sentinel-Lymphknotenbiopsie ohne anschließende axilläre Lymphonodektomie durchgeführt. Bei diesen zwei Patientinnen wurde in einem Fall ein intramammäres Rezidiv und im anderen Fall Fernmetastasen beobachtet. Bei 96% der Patientinnen, die ein Rezidiv aufwiesen, wurde in Rahmen der Primärtherapie eine komplette Axilladisektion durchgeführt.

Veronesi et al. beobachteten in einer randomisierten Studie an 516 Patientinnen nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 46 Monaten postoperative Progression bei 5% der Patientinnen (N= 25). 60% der Rezidive traten bei Patientinnen mit kompletter Axilladisektion auf und 40% bei Frauen, bei denen nur eine Sentinel-Lymphknotenbiopsie durchgeführt wurde (Veronesi et al., 2003).

In zwei Studien von Canavese et al. und Veronesi et al. wurde wie in unserem Kollektiv nach der Durchführung der Sentinel-Lymphknotenbiopsie ebenso kein Axillarezidiv erfasst (Canavese et al., 2009, Veronesi et al., 2001).

Luini et al. stellten nach einer medianen Beobachtungszeit von 12 Monaten bei 543 Patientinnen nach der Sentinel-Lymphknotenbiopsie vier axilläre Rezidive fest (Luini et al., 2005).

In einer Studie von Smidt et al. wurden Axilläre Rezidive nach einer medianen Beobachtungszeit von 26 Monaten bei zwei von 439 Patientinnen nach der Sentinel-Lymphknotenbiopsie beobachtet (Smidt et al., 2005).

In einer Studie von Groetelaers et al. traten bei 10 von 353 (3%) Patientinnen, die sich einer Sentinel-Lymphknotenbiopsie unterzogen haben, nach einer medianen Beobachtungszeit von 73 Monaten Lokalrezidive sowie Fernmetastasen auf (Groetelaers et al., 2009).

Auch in einer Studie von Heuts et al. wurde bei 344 Frauen nach der Durchführung einer Sentinel-Lymphknotenbiopsie in 0,9% der Fälle (N= 3) nach einer medianen Beobachtungszeit von 43 Monaten axilläre Rezidive diagnostiziert (Heuts et al., 2007).

Insgesamt wies in unserem Patientenkollektiv eine geringere Anzahl der Patientinnen (1%) nach Sentinel-Lymphknotenbiopsie ein Tumorrezidiv auf, als jene mit kompletter Axilladisektion (21%). Dies kann auf die unterschiedliche Beobachtungszeit der Patientinnen zurückgeführt werden. Axilläre Rezidive wurden bei keiner unserer Patientinnen beobachtet.

Im Vergleich mit der bereits erwähnten Literatur weisen auch die Ergebnisse unserer Arbeit darauf hin, dass die Methode der Sentinel-Lymphknotenbiopsie keinen Nachteil in Bezug des Tumorrezidivs gegenüber routinemäßiger kompletter Axilladisektion aufweist.

Das mittlere tumorfreie Überleben nach kurativer Mammakarzinom-Operation lag in unserem Kollektiv bei 71%.

Insgesamt starben 13% der Patientinnen unseres Kollektivs (N= 34). In 94% der Fälle (N= 32) verstarben die Patientinnen am Tumorleiden oder an seinen unmittelbaren Folgen.

Im Gesamtüberleben bestand ein signifikanter Unterschied zwischen Patientinnen nach Sentinel-Lymphknotenbiopsie und nach axillärer Lymphonodektomie.

Die 5-jahres-Überlebensrate nach kompletter Axilladisektion betrug 70%. Nach der Sentinel-Lymphknotenbiopsie lag diese bei 95%. Anhand dieser Ergebnisse fanden wir signifikante Überlebensvorteile für Patientinnen nach einer Sentinel-Lymphknotenbiopsie gegenüber Patientinnen, bei denen eine komplette Axilladisektion durchgeführt wurde.

Als möglicher Grund dafür kann eine kürzere Beobachtungszeit für die Patientinnen mit Sentinel-Lymphknotenbiopsie in Frage kommen. Auch eine günstigere Auswahl dieser Patientinnen, wie z.B. eine gute Remission des Tumors nach der neoadjuvanten Chemotherapie oder ein Primärtumor im günstigeren Stadium hat sicher eine Rolle für eine höhere Überlebensrate gespielt.

Zusammenfassend bestätigt unsere Arbeit die Tatsache, dass mittels neoadjuvanter Chemotherapien die Rate an brusterhaltenden Operationen erhöht werden kann und bei einem Teil der Frauen, die vor dem Erhalt neoadjuvanter Chemotherapie einen positiven Nodalstatus aufweisen, ein Downstaging des Lymphknotenstatus erzielt werden kann. Andererseits wird durch den Vergleich unserer Behandlungsergebnisse mit den aktuellen Publikationen deutlich, dass die Zuverlässigkeit der Methode der Sentinel-Lymphknotenbiopsie zur Beurteilung des Nodalstatus, durch eine neoadjuvante Chemotherapie beeinflusst wird und mit einer höheren Falsch-Negativ-Rate zu rechnen ist. In unserem Kollektiv wurde bei den Patientinnen, die sich vor der Durchführung der Sentinel-Lymphknotenbiopsie für eine neoadjuvante Chemotherapie entschieden haben, eine hohe Falsch-Negativ-Rate nachgewiesen. Diese Patientinnen zeigten allerdings keinen Nachteil im Bezug auf das Tumorrezidiv gegenüber den Patientinnen mit kompletter Axilladisektion. Diesen Patientinnen konnte dadurch den Nachteil einer erhöhten postoperativen Morbidität erspart werden.

Nach dem aktuellen Studienkonzept erhalten Patientinnen mit unifokalem Primärtumor und klinisch unauffälligem Nodalstatus eine Sentinel-Lymphknotenbiopsie vor der systemischen Therapie. Dadurch kann die Problematik der Veränderung der Lymphabflusswege durch die Chemotherapie und das potentielle Phänomen der unterschiedlichen Regression der Lymphknotenmetastasen (komplette Remission in Sentinellymphknoten, inkomplette Remission in Non-Sentinellymphknoten) umgangen werden. Bei negativem Sentinellymphknoten kann auf eine komplette Axilladisektion verzichtet werden. Bei Patientinnen, die vor neoadjuvanter Chemotherapie im Rahmen einer Sentinel-Lymphknotenbiopsie trotz eines klinisch unauffälligen Nodalstatus einen histologisch befallenen Lymphknoten nachweisen, wird nach der Durchführung einer neoadjuvanten Chemotherapie eine axilläre Lymphonodektomie durchgeführt.

Patientinnen, die vor einer neoadjuvanten Chemotherapie einen suspekten und danach eine unauffälligen Nodalstatus aufweisen, wird im Rahmen der Operation eine sentinel-geführte Axilladisektion eingesetzt (vgl.: Bauerfeind et al., 2007).

5. Zusammenfassung

Das Mammakarzinom ist bei den Frauen der am häufigsten vorkommende Tumor. In Deutschland erkrankt etwa jede zehnte Frau im Laufe ihres Lebens an einem Mammakarzinom. Die Methode der Sentinel-Lymphknotenbiopsie wird mittlerweile routinemäßig als Standardverfahren zur Evaluation des axillären Nodalstatus bei der Behandlung des Mammakarzinoms durchgeführt.

Das Konzept der Sentinel-Lymphknotenbiopsie basiert auf der Vorstellung, dass die lymphogene Metastasierung beim Mammakarzinom geordnet ohne Überspringen einzelner Lymphknotenstationen abläuft. Damit lässt die isolierte Untersuchung der Sentinellymphknoten eine genaue Beurteilung des axillären Lymphknotenstatus zu. Bei negativen Sentinellymphknoten kann demzufolge auf eine axilläre Lymphonodektomie verzichtet und damit den nodal negativen Patientinnen die postoperative Morbidität, bedingt durch komplette Axilladisektion, erspart werden.

Die neoadjuvante Chemotherapie wird heutzutage nicht nur bei der Therapie fortgeschrittener inoperablen Tumoren, sondern zunehmend zur Behandlung operabler Mammakarzinome eingesetzt.

Mittels neoadjuvanter Chemotherapie kann einerseits die Rate an brusterhaltenden Therapien erhöht werden, andererseits kann bei einem Teil der Patientinnen ein Downstaging der axillären Lymphknoten erreicht werden. Den Patientinnen, die nach der primär systemischen Therapie histologisch einen negativen Nodalstatus aufweisen, könnte durch die Durchführung einer Sentinel-Lymphknotenbiopsie eine komplette Ausräumung der Axilla erspart werden.

Es gibt derzeit keine ausreichende Evidenz für den Einsatz der Sentinel-Lymphknotenbiopsie nach der neoadjuvanten Chemotherapie.

Die Ergebnisse einiger Studien weisen darauf hin, dass nach neoadjuvanter Chemotherapie mit einer höheren Rate an falsch negativen Befunden zu rechnen ist. Aufgrund dieser Daten wird die Zuverlässigkeit der Methode der Sentinel-Lymphknotenbiopsie nach neoadjuvanter Chemotherapie als unsicher eingestuft. Demzufolge soll bei allen Patientinnen nach neoadjuvanter Chemotherapie Axilladisektion im Level I und II durchgeführt werden.

Die vorliegende Arbeit wertet die Behandlungsergebnisse von 256 Patientinnen aus, die aufgrund eines primären Mammakarzinoms im Zeitraum von 1999 bis 2007 in der Frauenklinik, Klinikum Großhadern in München, neoadjuvante Chemotherapie erhalten haben und operiert wurden.

Im beschriebenen Zeitraum wurden in unserem Kollektiv insgesamt 112 Sentinel-Lymphknotenbiopsien durchgeführt. Bei 92% der Patientinnen wurde die Sentinel-Lymphknotenbiopsie nach und bei 8% vor der neoadjuvanten Chemotherapie eingesetzt.

Die Detektionsrate lag im Gesamtkollektiv bei 97% (109/112).

Von 109 Patientinnen mit detektierten Sentinel-Lymphknoten wurde die axilläre Lymphonodektomie bei 71 Frauen direkt im Anschluss an die Sentinel-Lymphknotenbiopsie durchgeführt. Nach der histopathologischen Untersuchung der detektierten Sentinel-Lymphknoten war der Sentinel-Lymphknoten bei 32 Patientinnen metastatisch befallen und bei 39 Patientinnen war er negativ.

Die Falsch-Negativ-Rate in unserem Patientenkollektiv lag insgesamt bei 16% (6/32).

In der endgültigen Histologie war in 45% der Fälle (32/71) mindestens ein Sentinel-Lymphknoten metastatisch befallen. Bei 56% der Patientinnen (18/32) wurden keine weiteren axillären Lymphknotenmetastasen identifiziert. Gleichzeitig wurden in 44% der Fälle (14/32) weitere axilläre Lymphknoten nachgewiesen.

Die Ergebnisse unserer Untersuchung zur Sentinel-Lymphknotenbiopsie nach neoadjuvanter Chemotherapie bestätigen weitgehend die in der Literatur benannten Daten.

Auch in unserer Arbeit konnte gezeigt werden, dass die neoadjuvante Chemotherapie die Aussagekraft der Sentinel-Lymphknotenbiopsie beeinträchtigt und bei den Patientinnen, die sich vor der Durchführung der Sentinel-Lymphknotenbiopsie einer neoadjuvanten Chemotherapie unterziehen, mit einer höheren Rate an falsch negativen Befunden zu rechnen ist.

Unsere Daten untermauern ebenfalls die Ansicht, dass durch eine primär systemische Therapie die Rate an brusterhaltenden Operationen gesteigert werden kann und bei einem Teil der nodal positiven Patientinnen ein Downstaging des Nodalstatus erreicht werden kann. Unsere Ergebnisse bestätigen die Tatsache, dass die Methode der Sentinel-Lymphknotenbiopsie keinen Nachteil in Bezug auf das Tumorrezidiv gegenüber kompletter Axilladissektion aufweist.

Es muss in Betracht gezogen werden, dass ein erhöhtes Risiko für falsch negative Ergebnisse durch die Sentinel-Lymphknotenbiopsie bei klinisch nodal negativen Patientinnen nach primär systemischer Therapie mit dem Vorteil einer durchaus geringeren postoperativen Morbidität abzuwägen ist.

6. Literaturverzeichnis

- 1) Balch GC, Mithani SK, Richards KR, Beauchamp RD et al. (2003) Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy after preoperative therapy for stage II and III breast cancer. *Ann Surg Oncol* 10: 616-621
- 2) Barone JE, Tucker JB, Perez JM, Odom SR et al. (2005) Evidence-based medicine applied to sentinel lymph node biopsy in patients with breast cancer. *Ann Surg* 71: 66-70
- 3) Bauerfeind I, Abenhardt W, Beinert T, Harbeck N et al. (2007) Primär systemische Therapie. Manual Mammakarzinome, Tumorzentrum München, Zuckschwerdt Verlag, 11. Auflage 2007, S.128-137
- 4) Bauerfeind I, Kuehn T (2007) Stellenwert der Sentinel-Node-Biopsie im Rahmen neoadjuvanter Therapiekonzepte beim Mammakarzinom: Überblick und aktuelles Studienkonzept. *Geburtsh Frauenheilk* 67: 22-27
- 5) Baxter N, McCready D, Chapman JA, Fish E et al. (1996) Clinical behavior of untreated axillary nodes after local treatment for primary breast cancer. *Ann Surg Oncol* 3: 235-240
- 6) Bear HD, Anderson S, Brown A, Smith R et al. (2003) The effect on tumor response of adding sequential preoperative docetaxal to preoperative doxorubicin and cyclophosphamide: Preliminary results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J Clin Oncol* 21: 4165-4174
- 7) Bembenek A, Gretschel S, Ulmer C, Bayraktar S et al. (2003) Sentinel-Node-Biopsie. *Onkologie* 9: 599-610
- 8) Bergkvist L, Frisell J; Swedish Breast Cancer Group; Swedish Society of Breast Surgeons (2005) Multicentre validation study of sentinel node biopsy for staging in breast cancer. *Br Surg* 92: 1221-1224
- 9) Blanks RG, Moss SM, McGahan CE, Quinn MJ et al. (2000) Effect of NHS breast screening programme on mortality from breast cancer in England and Wales, 1990–1998: comparison of observed with predicted mortality. *BMJ* 321: 665–669
- 10) Bonadonna G, Valagussa P, Brambilla C, Ferrari L et al. (1998) Primary chemotherapy in operable breast cancer: Eight-year experience at the Milan Cancer Institute. *J Clin Oncol* 16: 93-100
- 11) Brady EW (2002) Sentinel lymph node mapping following neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *Breast J* 8: 97-100
- 12) Breslin TM, Cohen L, Sahin A, Fleming JB et al. (2000) Sentinel lymph node biopsy is accurate after neoadjuvant chemo therapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 18: 3480-3486
- 13) Cabanes PA, Salmon RJ, Vilcoq JR, Durand JC et al.(1992) Value of axillary dissection in addition to lumpectomy and radiotherapy in early breast cancer. The Breast carcinoma collaborative Group of the Institut Curie. *Lancet* 339: 1245-1248.

- 14) Cabanes PA, Salmon RJ, Vilcoq JR, Durand JC et al. (1992) Value of axillary dissection in addition to lumpectomy and radiotherapy in early breast cancer. The breast carcinoma collaborative group of the institut curie. *Lancet* 339: 1245-1248
- 15) Cabanas RM (1977) A new approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer* 39: 456-466
- 16) Calais G, Berger C, Descamps P, Chapet S et al. (1994) Conservative treatment feasibility with induction chemotherapy, surgery, and radiotherapy for patients with breast carcinoma larger than 3 cm. *Cancer* 74: 1283-1288
- 17) Canavese G, Catturich A, Vecchio C, Tomeil D et al. (2009) Sentinel node biopsy compared with complete axillary dissection for staging early breast cancer with clinically negative lymph nodes: results of randomized trial. *Ann Oncol* 20: 1001-1007
- 18) Cox CE, Cox JM, White LB, Stowell NG et al. (2006) Sentinel node biopsy before neoadjuvant chemotherapy for determining axillary status and treatment prognosis in locally advanced breast cancer. *Ann Surg Oncol* 13: 483-490
- 19) Cox C, White L, Allred N, Dickson D et al. (2006) Survival outcomes in node-negative breast cancer patients evaluated with complete axillary node dissection versus sentinel lymph node biopsy. *Ann Surg Oncol* 13: 708-711
- 20) Diedrich K, Holzgreve W, Jonat W, Schultze-Mosgau A et al. *Gynäkologie und Geburtshilfe* Springer Verlag Heidelberg 2007; s. 271
- 21) Engel J, Beinert T, Delius M, Hölzel D et al. (2007). *Epidemiologie. Manual Mammakarzinome*, Tumorzentrum München, Zuckschwerdt Verlag, 11. Auflage: 1-11
- 22) Erickson VS, Pearson ML, Ganz PA, Adams J et al. (2001) Arm edema in breast cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 93:96–111
- 23) Fernandez A, Cortes M, Benito E, Azpeitia D et al. (2001) Gamma probe sentinel node localization and biopsy in breast cancer patients treated with a neoadjuvant chemotherapy scheme. *Nucl Med Commun* 22: 361-366
- 24) Filippakis GM, Zografos G (2007) Contraindications of sentinel lymph node biopsy: Are there any really? *World Journal of Surgical Oncology* 5: 10
- 25) Fischer B, Brown A, Mamounas E, Wieand S et al. (1997) Effect of preoperative chemotherapy on local-regional disease in women with operable breast cancer: Finding from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Clin Oncol* 15: 2483-2493
- 26) Fisher B, Redmond C, Fisher ER, Bauer M et al. (1985) Ten-year results of randomized clinical trial comparing radical mastectomy and total mastectomy with or without radiation. *N Engl J Med* 312: 674-681
- 27) Funke I, Anthuber C, Bauerfeind I et al. (2007). *Operative Therapie des primären Mammakarzinoms und Rekonstruktionsverfahren. Manual Mammakarzinome*, Tumorzentrum München, Zuckschwerdt Verlag, 11. Auflage: 104-113

- 28) Gesellschaft epidemiologischer Krebsregister in Deutschland e.V. (ed) in Zusammenarbeit mit dem Robert-Koch-Institut (2008) Krebs in Deutschland 2003-2004. Häufigkeiten und Trends. 6.überarbeitete Auflage. Berlin: 54-57
- 29) Gianni L, Baselga J, Eiermann W, Guillem Porta V et al. (2005) Feasibility and tolerability of sequential doxorubicin/paclitaxel followed by cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil and its effects on tumor response as preoperative therapy. *Clin Cancer Res.* 11: 8715-8721
- 30) Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL (1994) Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg* 220:391-401
- 31) Greco M, Agresti R, Cascinelli N, Casalini P et al. (2000) Breast Cancer Patients treated without axillary surgery. Clinical Implications and biologic analysis. *Ann Surg* 232:1-7
- 32) Graversen HP, Blichert-Toft M, Andersen JA, Zedeler K (1988) Breast cancer: Risk of axillary recurrence in node-negative patients following partial dissection of the axilla. *Eur J Surg Oncol* 14: 407-412
- 33) Groetelaers RP, van Berlo CL, Nijhuis PH, Schapers RF et al. (2009) Axillary recurrences after negative sentinel lymph node biopsy under local anaesthesia for breast cancer: a follow-up study after 5 years. *Eur Surg Oncol* 35: 159-163
- 34) Hack TF, Cohen L, Katz J, Robson LS et al. (1999) Physical and psychological morbidity after axillary lymph node dissection for breast cancer. *J Clin Oncol* 17: 143-149
- 35) Haid A, Tausch C, Lang A, Lutz J et al. (2001) Is sentinel lymph node biopsy reliable and indicated after preoperative chemotherapy in patients with breast carcinoma? *Cancer* 92: 1080-1084
- 36) Himsl I, Bauerfeind I, Lenhard M, Kahlert S et al. (2005) Positive Sentinel-Node-Biopsie bei einem Rezidiv eines duktales Carcinoma in situ mit begleitender invasiver Tumorkomponente (Mikroinvasion). *Geburtsh Frauenheilk* 65: 625-628
- 37) Heuts EM, van der Ent FW, Hulsewe KW, Heeren PA et al. (2007) Incidence of axillary recurrence in 344 sentinel node negative breast cancer patients after intermediate follow-up. A prospective study into the accuracy of sentinel node biopsy in breast cancer patients. *Acta Chir Belg* 107: 279-283
- 38) Julian TB, Dusi D, Wolmark N (2002) Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *Am J Surg* 184: 315-317
- 39) Kang SH, Kim SK, Kwon Y, Kang HS et al. (2004) Decreased identification rate of sentinel lymph node after neoadjuvant chemotherapy. *World J Surg* 28: 1019-1024
- 40) Karakousis CP, Hena MA, Emrich LJ, Driscoll DL (1990) Axillary node dissection in malignant melanoma: results and complications. *Surgery* 108:10-17.
- 41) Kaufmann M, Costa SD, Scharl A, *Die Gynäkologie Springer Verlag Berlin Heidelberg* 2003; s. 21

- 42) Khan A, Sabel MS, Nees A, Diehl KM et al. (2005) Comprehensive axillary evaluation in neoadjuvant chemotherapy patients with ultrasonography and sentinel lymph node biopsy. *Ann Surg Oncol* 12: 697-704
- 43) Kim T, Giuliano AE, Lyman GH (2006) Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in early stage breast carcinoma: a metaanalysis. *Cancer* 106: 4-6
- 44) Köchli OR, Langer I, Berclaz G, Bischof T et al. (2005) Sentinel-Lymphknotenbiopsie beim Mammakarzinom. Konsensusstatements der Schweizerischen Arbeitsgruppe Sentinel beim Mammakarzinom und der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO). *Schweizerische Ärztezeitung* 86: 1
- 45) Krag DN, Weaver DL, Alex JC, Fairbank JT (1993) Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe. *Surg Oncol* 2:335-340
- 46) Kretschmer L, Preusser KP (2001) Standardized axillary lymphadenectomy improves local control but not survival in patients with palpable lymph node metastases of cutaneous malignant melanoma. *Langenbecks Arch Surg* 386: 418-425
- 47) Kuehn T, Vogel FD, Helms G, Pueckler SV et al. (2004) Sentinel-node biopsy for axillary staging in breast cancer: results from a large prospective German multi-institutional trial. *EJSO* (2004) 130: 252-259
- 48) Kuehn Th, Bembenek A, Büchels H, Decker T et al. (2003) Sentinel-Node-Biopsie beim Mammakarzinom. Interdisziplinär abgestimmter Konsensus der Deutschen Gesellschaft für Senologie für eine qualitätsgesicherte Anwendung in der klinischen Routine. *Geburtsh Frauenheilk* 63: 1-6
- 49) Lang JE, Esserman LJ, Ewing CA, Rugo HS et al. (2004) Accuracy of selective sentinel lymphadenectomy after neoadjuvant chemotherapy: effect of clinical node status at presentation. *J Am Coll Surg* 199: 856-862
- 50) Low KS, Littlejohn DR (2006) Optimal number of sentinel nodes after intradermal injection isotope and blue dye. *ANZ J Surg* 76: 472-475
- 51) Luini A, Galimberti V, Gatti G, Arnone P et al. (2005) The sentinel node biopsy after previous breast surgery: preliminary results on 543 Patients treated at the European institute of oncology. *Breast Cancer Res Treat.* 89: 159-163
- 52) Machiavelli MR, Romero AO, Perez JE, Lacava JA et al. (1998) Prognostic significance of pathological response of primary tumor and metastatic axillary lymph nodes after neoadjuvant chemotherapy for locally advanced breast carcinoma. *Cancer J Sci Am* 4: 125-131
- 53) Mamounas EP, Brown A, Anderson S, Smith R et al. (2005) Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: Results from national surgical adjuvant breast and bowel project protocol B-27. *J Clin Oncol* 23: 2694-2702
- 54) Mansel RE, Fallowfield L, Kissin M, Goyal A et al. (2006) Randomized multicenter trial of sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in operable breast cancer: The ALMANAC Trial. *J Natl Cancer Inst* 98: 599-609

- 55) McCarter MD, Yeung H, Fey J, Borgen PI et al. (2001) The breast cancer patient with multiple sentinel nodes : When to stop? J Am Coll Surg 192: 692-697
- 56) McKenzie DC, Kalda AL (2003) Effect of upper extremity exercise on secondary lymphedema in breast cancer patients: a pilot study. J Clin Oncol 21:463–466
- 57) McMasters KM, Tuttle TM, Carlson DJ, Brown CM et al. (2000) Sentinel lymph node biopsy for breast cancer: A suitable alternative to routine axillary dissection in multiinstitutional practice when optimal technique is used. J Clin Oncol 18: 2560-2566
- 58) Miller AR, Thomason VE, Yeh IT, Alrahwan A et al. (2002) Analysis of sentinel lymph node mapping with immediate pathologic review in patients receiving preoperative chemotherapy for breast carcinoma. Ann Surg Oncol 9: 243-247
- 59) Morton DL, Wen DR, Wong JH, Economou JS et al. (1992) Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. Arch Surg 127: 392-399
- 60) Nason KS, Anderson BO, Byrd DR, Dunnwald LK et al. (2000) Increased false negative sentinel node biopsy rates after preoperative chemotherapy for invasive breast carcinoma. Cancer 89: 2187-2194
- 61) Neumayer L, Meterissian S, McMasters K (2007) ASCO recommended guidelines for sentinel lymph node biopsy for early-stage breast cancer. Canadian Association of General Surgeons and American College of Surgeons Evidence Based Reviews in Surgery 23. Can J Surg 50: 482-484
- 62) Oertli D (2007). Lymphadenektomie der Axilla. Chirurg 2007, Springer Medizin Verlag 78:194-202
- 63) Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P (2001) Estimating the world cancer burden: Globocan 2000. Int J Cancer 94: 153-156
- 64) Paskett ED, Naughton MJ, McCoy TP, Case LD et al. (2007) The epidemiology of arm and hand swelling in premenopausal breast cancer survivors. Cancer epidemiology biomarkers and prevention 16: 775-782
- 65) Patel NA, Piper G, Patel JA, Malay MB et al. (2004) Accurate axillary nodal staging can be achieved after neoadjuvant chemotherapy for locally advanced breast cancer. Am Surg 70: 696-699
- 66) Piato JR, Barros AC, Pincerato KM, Sampaio AP et al. (2003) Sentinel lymph node biopsy in breast cancer after neoadjuvant chemotherapy. A pilot study. Eur J Surg Oncol 29: 118-120
- 67) Platt R, Zaleznik DF, Hopkins CC, Dellinger EP et al. (1990) Perioperative antibiotic prophylaxis for herniorrhaphy and breast surgery. N Engl J Med 322: 153-160
- 68) Powles TJ, Hickish TF, Makris A, Ashley SE et al. (1995) Randomized trial of chemo-endocrine therapy started before or after surgery for treatment of primary breast cancer. J Clin Oncol 13: 347-552
- 69) Querci della Rovere G, Benson JR (2006) A critique of the sentinel node concept.

The Breast 15: 693-697

70) Rack B, Eiermann W, Engel J, Euler U et al.(2007). Prognostische und prädiktive Faktoren beim primären Mammakarzinom. Manual Mammakarzinome, Tumorzentrum München, Zuckschwerdt Verlag, 11. Auflage : 85-91

71) Rietman JS, Dijkstra PU, Geertzen JHB, Baas P et al. (2004) Treatment-related upper limb morbidity 1 year after sentinel lymph node biopsy or axillary lymph node dissection for stage I or II breast cancer. Ann Surg Oncol 11: 1018-1024

72) Schrenk P, Rehberger W, Shamiyeh A, Wayand W (2002) Sentinel node biopsy for breast cancer: Does the number of sentinel nodes removed have an impact on accuracy of finding a positive node? J Surg Oncol 80: 130-136

73) Shimazu K, Tamaki Y, Taguchi T, Akazawa K et al. (2004) Sentinel node biopsy using periareolar injection of radiocolloid for patients with neoadjuvant chemotherapy-treated breast carcinoma. Cancer 100: 2555-2561

74) Smidt ML, Janssen CM, Kuster DM, Bruggink ED et al. (2005) Axillary recurrence after a negative sentinel node biopsy for breast cancer: incidence and clinical significance. Ann Surg Oncol 12: 29-33

75) Stauber M, Weyerstahl T, Gynäkologie und Geburtshilfe Thieme Verlag Stuttgart 2007; s. 384

76) Stearns V, Ewing CA, Slack R, Penannen MF et al. (2002) Sentinel lymphadenectomy after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer may reliably represent the axilla except for inflammatory breast cancer. Ann Surg Oncol 9: 235-242

77) Tafra L, Verbanac KM, Lannin DR (2001) Preoperative chemotherapy and sentinel-lymphadenectomy for breast cancer. Am J Surg 182: 312-315

78) Temple Lk, Baron R, Cody HS 3rd, Fey JV et al. (2002) Sensory morbidity after sentinel lymph node biopsy and axillary dissection: a prospective study of 233 women. Ann Surg Oncol 9: 654-662

79) Veronesi U, Galimberti V, Zurrada S, Pigatto F et al. (2001) Sentinel lymph node biopsy as an indicator for axillary dissection in early breast cancer. Eur J Cancer 37: 454-458

80) Veronesi U, Paganelli G, Galimberti V, Viale G et al. (1997) Sentinel node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph nodes. Lancet 349: 1864-1867

81) Veronesi U, Paganelli G, Viale G, Path FRC et al. (2003) A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. N Engl J Med 349: 546-553

82) Veronesi U, Saccozzi R, Del Vecchino M, Banfi A et al.(1981) Comparing radical mastectomy with quadrantectomy, axillary dissection, and radiotherapy in patients with small cancers of the breast. N Engl J Med 305:6-11

83) Veronesi U, Zurrada S, Mazaroll G, Viale G (2001) Extensive frozen section examination of axillary sentinel nodes of determine selective axillary dissection. World J Surg 25: 806-808

- 84) Waldeyer A, Mayet A, Anatomie des Menschen Walter de Gruyter Verlag Berlin New York 1986; s. 533-536
- 85) Wolmark N, Wang J, Mamounas E, Bryant J et al. (2001) Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer: Nine-year results from national surgical adjuvant breast and bowel project B-18. J Natl Cancer Inst Monographs 30: 96-102
- 86) Wong SL, Edwards MJ, Chao C, Tuttle TM et al. (2001) 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: 684-691
- 87) Woznick A, Franco M, Bendick P, Benitez PR (2006) Sentinel lymph node dissection for breast cancer: how many nodes are enough und which technique is optimal? Ann J Surg 191: 330-333
- 88) Xing Y, Foy M, Cox DD, Kuerer HM et al. (2006) Meta-analysis of sentinel lymph node biopsy after preoperative chemotherapy in patients with breast cancer. Br J Surg 93: 539-546
- 89) Zakaria S, Degnim AC, Kleer CG, Diehl KA et al. (2007) Sentinel lymph node biopsy for breast cancer: How many nodes are enough? Journal of Surgical Oncology 96: 554-559