

Aus dem  
Institut für Pathologie des Klinikums München-Bogenhausen  
Städtisches Klinikum München GmbH  
(Leiter: Prof. Dr. A. Nerlich)

**Histopathologische Untersuchung von Sentinel-  
Lymphknoten beim Mammakarzinom und Bedeutung  
von morphologischen Prognosefaktoren für den Befall  
weiterer Lymphknoten**

**Eine retrospektive Analyse von 724 Primärtumoren und Axilladissektaten**

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

vorgelegt von  
Anna Schalmann  
aus  
Kasan/Russland

2006

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. A. Nerlich
Mitberichterstatter:	Priv. Doz. Dr. W. Janni
Mitbetreuung durch promovierten Mitarbeiter:	Dr. H. Rohrbach
Dekan:	Prof. Dr. med. D. Reinhardt

Tag der mündlichen Prüfung: 13.07.2006

## Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen

<b>LN-</b>	Lymphknoten (lymph node)
<b>SLN-</b>	Sentinel-Lymphknoten (sentinel lymph node)
<b>SNB-</b>	Sentinel-Lymphknotenbiopsie (sentinel lymph node biopsy)
<b>ITC-</b>	isolierte Tumorzellen (isolated tumor cells)
<b>LM-</b>	Lymphknotenmarkierung (Lymphatic mapping)
<b>ALND-</b>	vollständige axilläre Lymphonodektomie (axillary lymph node dissection)
<b>H&amp;E-</b>	konventionelle Routinefärbung (Haematoxylin & Eosin)
<b>TSC-</b>	99m-Technetium Sulfur Colloid
<b>IDC-</b>	invasiv ductales Karzinom (invasive ductal carcinoma)
<b>IDC+EIC-</b>	invasiv ductales Karzinom mit erhöhtem intraductalen Anteil (invasive ductal carcinoma with elevated intraductal carcinoma)
<b>IDC+PIC-</b>	invasiv ductales Karzinom mit prädominantem intraductalen Anteil (invasive ductal carcinoma with predominant intraductal carcinoma)
<b>ILC-</b>	invasiv lobuläres Karzinom (invasive lobular carcinoma)
<b>MC-</b>	Muzinöses Karzinom (mucinous carcinoma)
<b>TC-</b>	tubuläres Karzinom (tubular carcinoma)
<b>IHC-</b>	Immunhistochemie

## Inhaltsverzeichnis

<b>1.</b>	<b>Einleitung</b>	<b>6</b>
<b>2.</b>	<b>Allgemeine Betrachtungen</b>	<b>7</b>
2.1.	Historischer Rückblick, Entwicklung und Bedeutung aktueller Verfahren der Sentinellymphknoten – Biopsie	7
2.2.	Ausgangspunkt und Hintergrund der vorliegender Studie	12
2.3.	Fragestellung	14
<b>3.</b>	<b>Material und Methoden</b>	<b>15</b>
3.1.	Sentinellymphknoten (SLN)	15
3.1.1.	SLN-Definition	15
3.1.2.	SLN-Biopsie	15
3.1.3.	Indikation zur SLN-Biopsie	15
3.2.	Identifikation des/der Sentinel-Lymphknoten (SLN)	16
3.2.1.	Radiopharmaka	16
3.2.2.	Farbstoffmethode	16
3.2.3.	Injektionstechnik	16
3.2.4.	Intraoperative sonographische Darstellung der SLN	17
3.2.5.	Lymphoszintigraphie	17
3.3.	Operationstechnische Aspekte	17
3.3.1.	Farbstoffmethode	17
3.3.2.	Handsonde	18
3.4.	Pathohistologische Aufarbeitung	18
3.4.1.	Pathologische Aufarbeitung von SLN	18
3.4.2.	Indikationen der Lymphknoten Markierung (LM) und der SLN-Biopsie für lokale und systemische Therapieentscheidungen	19
3.5.	Durchführung der vorliegenden Untersuchung und ermittelte Parameter	20
3.6.	Statistische Aufbereitung und Auswertung	22
<b>4.</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>23</b>
4.1.	Untersuchungen zur Überprüfung der Repräsentativität der Untersuchungs-Stichprobe	23
4.1.1.	Histologischer Typ und Tumor-Differenzierungsgrad	23
4.1.2.	Patientenalter bei der Operation	26

4.2.	Sentinellymphknoten (SLN) - Definition der Untersuchungsgruppe und Repräsentativität der Gruppen	30
4.3.	Verbliebene Rate an Metastasen bei Patienten mit positiven/m Sentinellymphknoten (SLN)	32
4.4.	Sentinellymphknoten und Prognosefaktoren	33
4.4.1.	Sentinellymphknoten und allgemeine Tumorparameter	33
4.4.1.1.	Sentinellymphknotenbefall und Tumortyp	33
4.4.1.2.	Sentinellymphknotenbefall und Tumordifferenzierungsgrad	34
4.4.1.3.	Sentinellymphknotenbefall und Tumorgröße	35
4.4.1.4.	Sentinellymphknotenbefall und Uni-/Multifokalität	36
4.4.1.5.	Sentinellymphknoten und Lymphangiosis	38
4.4.2.	Sentinellymphknoten und immunohistochemisch bestimmte Prognosefaktoren	38
4.4.2.1.	Sentinellymphknoten und Östrogenrezeptorstatus	41
4.4.2.2.	Sentinellymphknoten und Progesteronrezeptorstatus	43
4.4.2.3.	Sentinellymphknoten und Expression des Her2-neu-Onkoproteins	44
4.4.2.4.	Sentinellymphknoten und Proliferationsrate	45
<b>5.</b>	<b>Diskussion</b>	<b>47</b>
<b>6.</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>56</b>
<b>7.</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>58</b>

# 1. Einleitung

Das Mammakarzinom stellt aktuell den häufigsten malignen Tumor der Frau dar und steht mit rund 43.000 Neuerkrankungsfällen pro Jahr derzeit an der Spitze sämtlicher maligner Tumoren (statistisches Bundesamt 2005). Dabei musste in den vergangenen Jahren eine generelle Zunahme an Erkrankungsfällen festgestellt werden. Dies ist zumindest teilweise auch durch eine deutlich verbesserte Frühdiagnostik (mit-)bedingt. Trotz der steigenden Zahlen an Neuerkrankungen ist die Rate an Todesfällen dieser Tumorform weitgehend konstant geblieben. Hierfür ist jedoch nicht nur eine frühere Erfassung von Erkrankungsfällen, sondern auch eine verbesserte Therapie verantwortlich. Zusätzlich lässt sich neben einer kontinuierlichen Verbesserung von Diagnostik und Therapie auch eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität betroffener Patientinnen verzeichnen. Hierzu zählen insbesondere die heute in den meisten Fällen angewandte, nahezu „standardmäßig“ angewandte brusterhaltende Therapieform (unter Berücksichtigung spezifischer Indikations-Kriterien), sowie die Einführung der selektiven Entfernung und Untersuchung des (bzw. der) Sentinel-Lymphknoten(s) (SLN).

Die Sentinel-Lymphknotenbiopsie (Sentinel-Node-Biopsie, SNB) stellt ein inzwischen gut etabliertes diagnostisches Verfahren dar, das zunächst bei einer Reihe anderer Tumorarten als dem Mammakarzinom – so v.a. dem malignen Melanom – angewandt wurde und dessen diagnostische Wertigkeit aus diesen vorhergehenden Untersuchungen bereits seit längerer Zeit klar ersichtlich war. Inzwischen ist die SNB auch beim Mammakarzinom ein vielfach angewandtes Verfahren, das den enormen Vorteil bietet, dass SNB-negative Fälle hochsignifikant geringere Raten an Lymphödem der betroffenen Armseite aufweisen. Dabei zeigt der Nodalstatus durch die selektive Entnahme und Untersuchung des (oder der) Sentinellymphknoten(s) als erster „Filterstation“ von lymphogen möglicherweise gestreuten Tumorzellen mit hoher Wahrscheinlichkeit das Vorliegen einer lymphogenen Metastasierung an. Somit ist es das Hauptziel der Methode, eine möglichst vollständige Erfassung der Patientinnen mit

Lymphknotenmetastasen zu ermöglichen und damit die Morbidität durch eine Axilladisektion bei nodalnegativen Frauen zu reduzieren (24).

Eine zuverlässige und erfolgreiche Anwendung der Methode bedarf eines eingespielten Teams aus verschiedenen Bereichen der Medizin, denn sie erfordert die enge und eingespielte Kooperation zwischen Gynäkologen, ggf. Nuklearmedizinern und Pathologen. Die Vorteile sind der kleinere Hautschnitt, weniger Komplikationen und die weitgehend intakten Lymphbahnen.

Bisherige Untersuchungen zeigen eine hohe Übereinstimmung zwischen dem histologischen Status des Sentinel-Nodes (SLN) und dem Status an lokal verbliebenen („übrigen“) Lymphknoten (sog. definitiver Nodalstatus) - ermittelt durch konventionelle Axilladisektion, so dass die SNB als Routineverfahren für das axilläre Staging gelten kann (24). Trotz der bereits umfangreichen Datenlage gibt es bislang nur wenige Informationen, die eine Abschätzung des Risikos von weiter befallenen Lymphknoten bei einem positiven (Sentinel-)Lymphknoten erlauben, die also eine Einschätzung zur unbedingten Notwendigkeit der erweiterten axillären Lymphknotendisektion erlauben. Die vorliegende Untersuchung hat gerade den Schluss dieser Lücke zum Ziel.

## **2. Allgemeine Betrachtungen**

### **2.1. Historischer Rückblick, Entwicklung und Bedeutung aktueller Verfahren der Sentinellymphknoten-Biopsie**

Als Sentinel-Lymph-Node (SLN, Wächterlymphknoten) bezeichnet man den (oder ggf. die) ersten im regionären Abfluss eines Tumors liegenden Lymphknoten. Dies gilt prinzipiell für jede Tumorart, ihr liegen genaue Kenntnisse der Anatomie der Lymphbahnen bzw. der Lymphdrainage zu Grunde. (Allerdings ist die Praktikabilität der Nutzung des SLN in der Praxis gerade auch durch die Zugänglichkeit der entsprechenden Lymphknotenstation begrenzt – hier ist die axilläre SNB vergleichsweise gut und einfach durchführbar). Der SLN ist – bildlich

gesehen – der „erste Filter“, in dem lymphogen metastasierende Tumorzellen „hängen bleiben können“ (22, 24). Zu bedenken ist dabei jedoch, dass diese „Filterfunktion“ keine Aussage erlaubt, ob weitere Lymphknoten (bereits) von Tumorzellen befallen sind, hingegen eine Aussage erlauben sollten, ob überhaupt lymphogen metastasierte Tumorzellen vorliegen. Kritisch ist dabei die Frage, inwieweit die Untersuchung des SLN eine eindeutige und sichere Aussage erlaubt, ob und wenn ja inwieweit es bei negativem SLN dennoch zu einer metastatischen Ausbreitung gekommen ist.

Erste Bemühungen zum Nachweis des SLN setzten – zunächst experimentell – bereits nach 1945 bei verschiedenen soliden Tumoren (Plattenepithelkarzinom des Penis, Mammakarzinom) ein. Als wesentliche Entwicklung ist insbesondere die Überprüfung des Nachweises durch Lymphographiefarbstoffen, später auch mit radioaktiven Tracern zu nennen.

Die erste klinische Anwendung der SLN-Biopsie erfolgte 1977 durch Cabanas beim Peniskarzinom. In der Mitte der 80er Jahre wurden dann ausführliche Anwendungen beim malignen Melanom durch Morton vorgenommen (24), wobei die Arbeitsgruppe bis 1992 bereits 500 Patienten in diese Nachweisteknik einschließen konnten. Die Darstellung der SLN erfolgte in den ersten Jahren der Einführung der Methode ausschließlich durch intrakutane Injektion von 0,5 bis 2 ml eines Lymphographiefarbstoffes um den Primärtumor. Diese Methode erfordert Übung und Erfahrung seitens des Operateurs, auch sind damit die axillären Lymphknoten schwieriger darstellbar als die inguinalen. Theoretisch lässt sich zwar bei jedem Melanom ein SLN darstellen, doch können technische Probleme bei der Auffindung vor allem im Kopf- und Halsbereich auftreten. Dazu kommt, dass sich die SLN in bis zu 20% aller Fälle nicht anfärben (22). Hinsichtlich der Gesamtüberlebenszeit der Patienten mit malignem Melanom durch die SLN Methode konnten noch keine gesicherte Aussage getroffen werden.

Eine besondere Bedeutung hat die SNB durch die Einführung in der Therapie des Mammakarzinoms durch verschiedene Arbeitsgruppen, wie Giuliano, Krag, Cox und anderen (7, 22, 24), erhalten, da hier schon auf Grund der großen Häufigkeit

des Mammakarzinoms und die erheblichen klinischen Konsequenzen einer kompletten Axilladisektion eine häufige und klinisch sehr bedeutsame Anwendung vorliegt.

Die Lokalisierung von SLN mit radioaktiven Markern („Tracern“) und deren Lokalisierung mit einer Hand-Held Gamma-Kamera wurden durch Alex und Krag zunächst im Tierversuch überprüft. Krag und Mitarbeiter publizierten 1993 den ersten Bericht über SNB mit dieser Technik beim Mammakarzinom (60). Sie beschrieben dabei eine Nachweis-Technik mit Injektion von unfiltriertem <sup>99m</sup>Tc-Technetium Sulfur Colloid (TCS). Diese Technik erlaubt eine präoperative Identifikation von markierten Knoten mittels der Hand-Held Gamma-Kamera im OP-Saal.

Alternativ können SLN durch präoperative Injektion mit dem Farbstoff „Isosulfan-Blau“ dargestellt werden. 1994 beschrieben Giuliano und Mitarbeiter die erste derartige Studie an 174 Patienten. In diese Studie wurde der Farbstoff „Isosulfan-Blau“ in das Brustparenchym rund um den Tumor injiziert. Nach der Injektion wurde der Farbstoff über die Lymphwege in die Axilla transportiert und konnte dort intraoperativ lokalisiert werden (7). Große Vorteile dieser Technik sind die Vermeidung eines radioaktiven Tracers mit der entsprechenden Vermeidung einer, wenn auch geringen Strahlenbelastung. Bedeutsam in diesem Zusammenhang ist aber auch die sozio-ökonomisch relevante Vermeidung aufwändiger nuklearmedizinischer Nachweisverfahren der markierten Lymphknoten. In einer weiteren Studie untersuchten McMaster und Kollegen 1998 verschiedene SLN-Nachweis-Techniken, und führten dabei insbesondere einen Vergleich zwischen radioaktiver Technik und Farbinjektion durch, der die Rate an richtig bzw. falsch positiv/negativ detektierten SLN erfasste (60).

Auf dem Boden dieser Untersuchungen stellten McMasters und Mitarbeiter fest, dass die Rate von falsch negativen SLN bei einer Anwendung von Isosulfan Blau höher ausfällt, als wenn radioaktives Kolloid verwendet worden war (11.8% vs. 5.8%) (7). Zavagno und Kollegen konnten demgegenüber im Vergleich beider Methoden nahezu identische Ergebnisse feststellen (64). Derossis und Mitarbeiter zeigten zudem in einer Studie an 500 Patienten, dass bei einer

zusätzlichen Anwendung von radioaktivem Kolloid sich die Rate von falsch-negativen SLN (im Vergleich zur alleinigen Isosulfan-Blau-Markierung) von 9% auf 3% verkleinert (28).

Mit Hinblick auf die technische Durchführung der SLN-Biopsie gibt es derzeit noch keine einhellig akzeptierten Richtlinien. So ist die Diskussion derzeit noch offen, inwieweit die Darstellung mit radioaktiven Markern oder die Farbstoffmethode einander überlegen sind. In zahlreichen weiteren Studien (Kevin M Lin, Torrenga, Zavagno, Noriaki, McMasters, Nwariaki, van der Ent, Motomura und anderen Kollegen) wurde die Anwendung von beiden Methoden untersucht und miteinander verglichen (28, 51, 60, 62, 64). Die Identifikationsrate der SLN steigt bei einer Anwendung beider Methoden (laut McMaster und Kollegen) im Vergleich zur Anwendung nur der Farbstoffmethode von 86% auf 90% (28). Allerdings ist dieses Ergebnis umstritten, zumal ein gewisses Risiko auch bei der Anwendung von radioaktiven Markern hinsichtlich nicht-entdeckter SLN besteht. So stellen sich solche Lymphknoten (zumindest zunächst) nicht dar, die erst mehreren Stunden nach der Tracer-Injektion, und damit dem initialen SLN-Nachweis szintigraphisch sichtbar werden. Auf die Entfernung von diesen Lymphknoten kann dann verzichtet werden, wenn die Lymphbahnen zu diesen Lymphknoten dem eigentlichen SLN deutlich nachgeschaltet und intraoperativ nicht angefärbt sind (22). Es besteht aber kein prinzipieller Zweifel, dass die SLN-Biopsie eine hervorragende generelle Stagingmethode darstellt (21, 22, 51).

Neben der bislang unterschiedlich diskutierten Frage, welches Nachweisverfahren die optimale Ausbeute an positiven vs. negativen SLN ergibt, besteht die weitere Frage, welche Injektionstechnik die zuverlässigste, d.h. „beste“ ist. Bis jetzt wurden – gerade für das Mammakarzinom – folgende Techniken beschrieben: periareoläre, peritumorale, subareoläre, subdermale, intratumorale Injektion (7). Als erste wurde eine peritumorale Injektionstechnik verwendet (7). Kevin und Kollegen favorisierten eine intradermale Injektionstechnik des kolloidalen Tracers als effektivste Methode (28). Derzeit werden von mehreren Autoren intradermale und subdermale Injektionstechniken benutzt (60). Die Genauigkeit der SLN Lokalisation hängt dabei von verschiedenen Faktoren ab, insbesondere der Injektionstechnik, aber auch von

der Erfahrung des Chirurgen und der apparativen Ausstattung. Vijakumar und Kollegen untersuchten in ihrer Studie die SLN-Identifikationsrate. Diese variierte zwischen 50 und 100% positiv entdeckter SLN, die falsch-negativ erfasste Rate lag zwischen 0 und 25% (60).

Offensichtlich spielt die Injektionstechnik, Tumorlokalisierung, Tumorgröße, Alter der Patientin, Multifokalität sowie entzündlicher Begleitprozesse bei der Identifizierung der SLN eine wichtige Rolle (60). Martin und Kollegen stellten fest, dass die Gesamtzahl der tumorbehafteten axillären Lymphknoten mit großer Wahrscheinlichkeit mit der Rate an falsch-negativen SLN korreliert (30).

Schließlich spielt die histologische Aufarbeitung der SLN eine erhebliche Rolle in der Nachweisbarkeit von positiven vs. negativen SLN. Derzeit ist es Standard, den SLN in Serien-Stufenschnitten aufzuarbeiten, um anhand der routinegefärbten Präparate eine mögliche Tumorf infiltration erfassen zu können. Die Einführung immunohistologischer Untersuchungen von SLN erleichtert darüber hinaus die Identifizierung von Mikrometastasen und isolierten Tumorzellen (8, 14, 20, 32, 35, 42, 47, 51). In diesen Studien wurden Metastasen als Makrometastasen (>2.0 mm), Mikrometastasen (0.2-2.0mm) oder „isolierte Tumorzellen“ (ITC, <0.2mm) definiert (20). Aus den bisherigen Analysen lässt sich ableiten, dass die Bedeutung von Mikrometastasen und ITC zunächst überschätzt wurden. Mehrere Untersuchungen weisen darauf hin, dass die prognostische Relevanz solcher kleiner Metastasen bzw. isolierter Tumorzellen für die Überlebens- und Rezidivrate bedeutungslos ist (23, 44).

Hinsichtlich der funktionellen Konsequenzen zeigt die Untersuchung der SLN Lymphknotenmarkierung (LM) eine Genauigkeit von ca. 97% erfasster Metastasen. Im Vergleich zu Patientinnen, die einer vollständigen axillären Lymphnodektomie (ALND) unterzogen wurden, entwickelten die Patienten, bei denen eine SLN-Biopsie durchgeführt wurde, keine eingeschränkte Armbewegung oder Lymphödem, die Infektionsrate liegt darüber hinaus erheblich niedriger (27).

## 2.2. Ausgangspunkt und Hintergrund der vorliegenden Studie

Die bislang praktizierte vorsorgliche „Komplett-Ausräumung“ der Achsellymphknoten (konventionelle Axilladissektion) stellt ein diagnostisches Verfahren dar, das zeitgleich überprüfen sollte, ob Lymphknotenmetastasen vorliegen und wenn ja in welchem Ausmaß dies gegeben ist. Im Falle von Lymphknotenmetastasen wurden diese gleichzeitig (therapeutisch) entfernt. In jenen Fällen jedoch, die keinen Lymphknotenbefall aufweisen, lag eine in gewissem Sinne (unvermeidbare) „Übertherapie“ vor, die durch die Folgen des Eingriffs, insbesondere Taubheitsgefühle, Schwellung, Lymphödem und vermehrt lokalen Schmerzen zu einer Begleit-Morbidität führten. Jegliches Verfahren, mit dem man auf weniger eingreifende Weise feststellen kann, welche Patientinnen bereits Lymphknotenbefall aufweisen, führen zu einer massiven Verbesserung der Lebensqualität der nicht weiter betroffenen Patientinnen und sind somit von großem Vorteil. Dies ist durch das oben dargestellte SLN-Biopsie-Verfahren eindeutig gegeben (7, 22, 24, 39).

Bis heute liegt kein eindeutiger Nachweis für die Gleichwertigkeit der SLN-Biopsie mit der konventionellen Axilladissektion (ALND) in Bezug auf rezidivfreies Überleben und Gesamtüberleben vor. Die Daten zahlreicher Uni- und Multizenterstudien, die den histologischen Status des SLN mit dem der übrigen axillären Lymphknoten verglichen haben, sowie mehrere Beobachtungsstudien nach alleiniger SLN-Biopsie führen zu folgender Bewertung der SLN:

- Unter der Voraussetzung einer geeigneten Patientenselektion sowie einer standardisierten und qualitätsgesicherten Durchführung stellt die SLN-Biopsie eine geeignete Alternative für das axilläre Staging beim Mammakarzinom dar.
- Zielsetzung ist die Reduktion der operationsbedingten Morbidität im Schulter-Arm-Bereich ohne Verminderung der Staging-Genauigkeit (3, 7, 21, 22, 24, 41, 44, 46, 51).
- Erste Resultate der Untersuchung von axillären Rezidivraten zeigen, dass sowohl die gesamte Patienten-Überlebensrate mit 98% und die lokale Rezidivrate im Bereich bisherigen Verfahren mit kompletter axillärer Lymphknotendissektion liegen (99%) (18, 51).

- In einer weiteren Studie mit 3-jähriger Verlaufsbeobachtung konnte ebenso gezeigt werden, dass die SLN-Biopsie ein Verfahren mit einer ähnlich niedrigen Rezidivrate wie nach kompletter axillärer Lymphknotenentfernung (ALND) ist, die, wenn strenge Kriterien getroffen werden, eine ALND ersetzen kann (21).
- In zahlreichen Studien wurden positive SLN durch Stufenschnitte nach konventioneller Routinefärbung (Haematoxylin & Eosin) erfasst. Wenn die H&E Schnitte keine Hinweise für Metastasen zeigten, wurden immunhistochemische Untersuchungen (z.B. monoklonaler anti-Zytokeratin Antikörper CAM 5.2) durchgeführt. (8, 14, 20, 42, 46, 47). Hierbei ergab sich jedoch, dass lediglich „Makrometastasen“, d.h. Metastasen mit einer Größe von mehr als 0,2 cm, prognostisch relevant waren, hingegen das Vorliegen von Mikrometastasen (kleiner 0,2 cm) oder von isolierten Tumorzellen keine Prognoserelevanz aufwies und somit weitere Forschungen erfordert (44). Die umfangreichen Studien deuten daraufhin, dass eine axilläre Lymphknotendisektion (ALND) möglicherweise nicht notwendig ist, wenn die SLN nur Mikrometastasen oder isolierte Tumorzellen aufweisen (8, 14, 23, 32, 47).

Trotz dieses zunehmend klaren Bildes zu Nutzen und Risiken der alleinigen SLN-Biopsie, bleibt ein – wenn auch geringes – Restrisiko bestehen, dass weitere Lymphknoten tumorbefallen sind. Nos und Kollegen untersuchten deshalb 324 Patientinnen, an denen eine SLN-Biopsie (nach Farbdarstellung) vorgenommen worden war, die von einer sofortigen kompletten axillären Lymphknoten-Dissektion (ALND) gefolgt wurde. Dabei wurden anhand der SLN sowohl das Vorliegen von Makrometastasen, wie dem von Mikrometastasen überprüft. Der makroskopische Vergleich zwischen SLN-Biopsie und ALND ergab für die SLN-Biopsie eine falsch-negative Rate von 11,1% (10 von 90). Eine routinehistologische Untersuchung der 197 makroskopisch negativen SLN senkte die falsch-negative Rate auf 5,6% (5 von 90). Anschließend wurde die falsch-negative Rate durch eine Ausweitung der histopathologischen Verfahren (Immunohistochemie) weiter verkleinert und ergab 2,2% (2 von 90) (35). In einer weiteren Studie wurde die falsch-negativen Rate durch oben genannte Verfahren von 20,5 % auf 4,6% gesenkt. (14). Auf jedem Fall erhöhte die Kombination von

beiden Methoden (H&E und Immunohistochemie) die gesamte Empfindlichkeit der SLN-Biopsie bis auf 83,7% (6).

Deshalb wäre es sehr wichtig, **zusätzlich prädiktive Faktoren** festzustellen, die eine **Abschätzung des Risikos eines Lymphknotenbefalls** auch außerhalb der Sentinel-Gruppe erlauben (9).

### 2.3. Fragestellung

Hauptziel der vorliegenden Studie war es, anhand einer Serie von Patientinnen mit invasivem Mammakarzinom, bei denen die Entfernung eines oder mehrerer Sentinellymphknoten durchgeführt worden war, die Rate an verbliebenen Lymphknotenmetastasen in axillären Lymphknoten zu bestimmen und zusätzlich zu überprüfen, ob es weitere prädiktive histopathologische Faktoren gibt, die die Wahrscheinlichkeit eines Lymphknotenbefalls vorhersagen können. Somit ergaben sich im Einzelnen folgende Fragen:

1. Wie groß die verbliebene Rate an Metastasen bei den Patientinnen mit positiven SLN?
2. Gibt es einen Zusammenhang zwischen konventionellen histopathologischen Tumor-Prognoseparametern, wie insbesondere Tumorzell-Differenzierungsgrad u.a., und der Rate an positiven SLN?
3. Gibt es ein Zusammenhang zwischen weiteren histopathologischen Prognosefaktoren, wie Hormonrezeptorstatus, Expressionsstatus des Her-2-neu-Onkoproteins und der Tumorzell-Proliferationsrate, und der Rate an positiven SLN?

## **3. Material und Methoden**

### **3.1. Sentinellymphknoten (SLN)**

#### **3.1.1. SLN – Definition**

Der (die) Sentinel-Node(s) ist (sind) der (die) erste(n) Lymphknoten im Lymphabfluss eines Mammakarzinoms mit der höchsten Wahrscheinlichkeit für einen metastatischen Befall. Der Sentinel-Lymphknoten wird lymphographisch durch radioaktive Marker („Tracer“) und/oder durch Farbstoffe markiert („lymphatic mapping“). Alle Lymphknoten, bei denen entweder eine zuführende Lymphbahn identifiziert werden kann oder die den Farbstoff, das Radionuklid oder beides aufnehmen, werden als „Sentinel-Node“ bezeichnet.

#### **3.1.2. SLN - Biopsie**

Als Sentinel-Node-Biopsie wird die Entfernung aller Lymphknoten bezeichnet, die der Definition eines „ Sentinel-Node“ entsprechen. Es werden hierfür ausschließlich markierte Lymphknoten entfernt.

#### **3.1.3. Indikation zur SLN - Biopsie**

Die Standardindikation für eine Sentinel-Node-Biopsie ist das kleine unifokale Mammakarzinom (empfohlen bis 2cm Größe) mit klinisch negativem Nodalstatus.

Grundsätzlich ist dabei eine SLN-Biopsie indiziert bei

- primärer OP
- sekundärer OP bei Z.n. Lumpektomie möglich

Als relative Indikationen ergeben sich nach individueller Abwägung:

- ausgedehntes DCIS und vermutete Mikroinvasion
- bifokale Tumoren
- Tumoren > 2cm

Eine ausnahmsweise Indikation, v.a. im Rahmen von Studienprotokollen, ist möglich bei:

- primär systemischer Therapie (vor Therapie/nach Therapie)

Hingegen ist die SLN-Untersuchung kontraindiziert bei:

- Schwangerschaft

- bekannte Unverträglichkeit der Markersubstanzen

- inflammatorischem Mammakarzinom

- Zweitkarzinom

- ausgedehnter Vor-OP in der Brust

- Vor-OP in der Axilla

- klinischem Verdacht auf fortgeschrittene Lymphknotenbeteiligung

## **3.2. Identifikation des/der Sentinel-Lymphknoten (SLN)**

### **3.2.1. Radiopharmaka**

Als Radiopharmaka werden  $^{99m}\text{Tc}$  markierte Kolloide (TSC), Teilchengröße 20-100 nm, Volumen 0,2-1,0 ml benutzt. Aktivitätsmenge: Die Aktivität ist so festzulegen, dass zum Zeitpunkt der Operation ein ausreichendes Targetsignal erreicht wird. Soll die Operation 24h post injectionem erfolgen und wird eine Sonde mit der Empfindlichkeit von 10 cps/kBq verwendet, ergibt sich eine Aktivität von 150-250 MBq. Die Halbwertszeit des TSC beträgt 6h.

### **3.2.2. Farbstoffmethode**

Die Farbstoffmethode kann alternativ zur szintigraphischen Untersuchungen eingesetzt werden und das Aufsuchen des SN ermöglichen. Als Farbstoff ist in Deutschland Patentblau V (z.B. Fa. Geurbert) zugelassen.

### **3.2.3. Injektionstechnik**

Im Bezug auf die Injektionstechnik bestehen verschiedene Optionen, die nach derzeitigem Kenntnisstand im Hinblick auf die Darstellung der axillären

Lymphknoten als gleichwertig anzusehen sind. Lin und Kollegen beschreiben die intradermale Injektion des TSC als optimale Technik in der Identifikation des SLNs (28). Die peritumorale, die intra- oder subdermale und subareoläre Injektionen des Tracers sind auch möglich. Analoges gilt für die Farbstoffmethode, wobei eine peritumorale Injektion oft die beste praktische Lösung aufweist. In den vorliegenden Untersuchungen wurde dementsprechend die peritumorale Injektionstechnik verwendet.

#### **3.2.4. Intraoperative sonographische Darstellung der SLN**

Eine zusätzliche sonographische Lokalisation des/der SLN während der Operation kann eine zuverlässige Ergänzung zur Lokalisation des SLN sein. Sie ist insbesondere hilfreich in der Entscheidung des Ausmaßes der SLN-Biopsie und des OP-taktischen Vorgehens (45). Diese wurde in der vorliegenden Studie stets angewandt.

#### **3.2.5. Lymphoszintigraphie**

Die Lokalisation des/der SLN kann zusätzlich durch eine Lymphoszintigraphie erleichtert werden, insbesondere, wenn die axillären Lymphknoten sonographisch schwer voneinander abzugrenzen sind. Empfohlen wird dann eine statische Aufnahme in mindestens 2 Ebenen, ggf. eine dynamische Lymphoszintigraphie. Lymphoszintigraphische Untersuchungen wurden in der vorliegenden Studie wegen des hohen Aufwandes, nur begrenzten Nutzens und mögliche Nebenwirkungen nicht verwendet.

### **3.3. Operationstechnische Aspekte**

#### **3.3.1. Farbstoffmethode**

Injiziert werden 2-5ml der Farbstofflösung. Als Standard gilt die peritumorale Injektion, da hierbei die geringsten kosmetischen Beeinträchtigungen durch Hauttätowierungen zu erwarten sind (24). Nach einer Wartezeit, die zur Ausbreitung der Farblösung entlang des Lymphabstromgebietes nötig ist, beginnt

die Lymphbahnpräparation bis zum farbmarkierten Lymphknoten bzw. zur Lymphknotengruppe.

### **3.3.2. Handsonde**

Die Handsonde bzw. deren Basisgerät sollte über eine verstellbare Empfindlichkeit verfügen, mit der man die Sondenempfindlichkeit der Hintergrundstrahlung anpassen kann. Die Identifizierung des SLN erfolgt zunächst transkutan durch Festlegung des maximalen Aktivitätssignals in der Axilla. Der (die) nuklidspeichernde(n) Lymphknoten sollte(n) freipräpariert und möglichst selektiv reseziert werden. Die Mitentfernung von Nicht-Sentinel-Lymphknoten kann somit minimiert werden.

Bei Anwendung der kombinierten Methode werden alle blau gefärbten oder radionuklidspeichernden Lymphknoten oder solche, die eindeutig identifizierbare gefärbte Lymphbahn aufweisen, als SLN bezeichnet und entfernt. Die SLN sollten ggf. in der Reihenfolge nummeriert und einzeln asserviert werden (24).

## **3.4. Pathohistologische Aufarbeitung**

### **3.4.1. Pathologische Aufarbeitung von SLN**

Grundsätzlich besteht die Möglichkeit zur intraoperativen Schnellschnitt-Diagnostik bei SLN, die ein weiteres intraoperatives Vorgehen hinsichtlich Erweiterung zur ALND bedingen kann. Im Regelfall ist dieses Vorgehen in Erwägung zu ziehen, wenn ein/mehrere Lymphknoten sonographisch/lymphographisch oder intraoperativ makroskopisch auffällig sind. Hierbei gilt es zu bedenken, dass ggf. die nachfolgende Diagnostik, inkl. immunhistochemischer (und ggf. molekularer) Nachweisverfahren nur eingeschränkt angewandt werden können.

Im Regelfall sollte deshalb der SLN routinemäßig in Formaldehyd fixiert, im Rahmen der pathomorphologischen makroskopischen Beurteilung in 2-3 mm-

Abständen aufgeschnitten und der Routinehistologie zugeführt werden. Die H&E-gefärbten Stufenschnitte ergeben üblicherweise eine ausreichende Grundlage zur histomorphologischen Begutachtung. Zur Erhöhung der Sensitivität des Nachweises von Mikrometastasen und disseminierten isolierten Tumorzellen (ITC) können immunhistochemische Verfahren Anwendung finden, wobei auf die Aussagefähigkeit und Problematik dieser Untersuchungsverfahren bereits zuvor (Kap. 2.1) ausführlich eingegangen worden ist. Dementsprechend ist der immunhistochemische Nachweis von Mikrometastasen und ITC aktuell kein generell empfohlenes Verfahren.

Eine weitere Steigerung der Sensitivität ist theoretisch durch molekulare Nachweisverfahren möglich. Dies wurde beispielhaft anhand des PCR-Nachweises von spezifischen Tyrosinasen gezeigt. Noch ist die biologische Bedeutung einer positiven Tyrosinase-PCR beim negativen lichtmikroskopischen Befund nicht klar. Hinweise auf eine relevante Rolle für die prognostische Abschätzung der mittleren Überlebenszeit betroffener Patientinnen (22) sind noch nicht von unabhängigen Studien bestätigt.

#### **3.4.2. Indikationen der Lymphknoten Markierung (LM) und der SLN-Biopsie für lokale und systemische Therapieentscheidungen**

Beim tumorfreien SN-Status (pN0 sn) ist keine weitere lokale Therapie notwendig, eine systemische Therapie wird nach Leitlinie entsprechend N0 durchgeführt.

Beim Stadium (pN1 sn) wird eine Axilladissektion Level I und II sowie systemische Therapie nach Leitlinie entsprechend N1 durchgeführt.

Beim Stadium (pN1 sn (mi)) wird Axilladissektion Level I und II sowie als Alternative Radiatio der Lymphabflussgebiete durchgeführt. Da die prognostische Bedeutung von Mikrometastasen bis heute ebenso wenig geklärt ist wie der therapeutischen Nutzen einer systemischen Therapie in dieser Gruppe, orientiert sich die Empfehlung an dem TNM-System sowie den aktuell geltenden Leitlinien (St. Gallen 2003, S3-Leitlinie, Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft für gynäkologische Onkologie, AGO). Bei pN0 (i+)(sn)- Sentinel-Lymphknoten mit

isolierten Tumorzellen ist keine lokale Therapie notwendig und eine systemische Therapie wird nach Leitlinie entsprechend N0 durchgeführt.

### **3.5 Durchführung der vorliegenden Untersuchung und ermittelte Parameter**

Die vorliegende Studie umfasst das Untersuchungsgut des Instituts für Pathologie, Klinikum München-Bogenhausen, im Zeitraum zwischen 1. Januar 2003 und 31. Juli 2005. In diesem 2,5 Jahre umfassenden Zeitraum wurden alle Patientinnen mit invasivem Mammakarzinom nach Operation mit Lymphknotendisektion erfasst. Diese stammen vollständig aus dem OP-Material des Brustzentrums Dachau (Leitung: Dr. De Waal / Frau PD Dr. Peschers) der AmperKliniken AG Dachau. Dabei konnte in die retrospektive Studie insgesamt 724 Frauen mit Mammakarzinom eingeschlossen werden. Grundsätzlich wurden zunächst alle primär operativ versorgten Fälle erfasst, egal ob hierbei eine SLN-Biopsie oder eine primäre ALND vorgenommen worden war. Dies erfolgte, um die Repräsentativität der Stichproben bei der weiteren statistischen Auswertung jederzeit überprüfen zu können.

Neben der Erfassung einer SLN-Biopsie und deren Ergebnisse wurden zahlreiche weitere Parameter bestimmt und statistisch aufbereitet:

Folgende Parameter wurden dabei – soweit irgend möglich - erfasst:

- Alter der Patientinnen bei der Operation
- Tumor-Typ
  - invasiv ductales Karzinom (IDC),
  - invasiv ductales Karzinom mit erhöhtem intraductalen Anteil (IDC+EIC),
  - invasiv ductales Karzinom mit prädominantem intraductalen Anteil (IDC+PIC),
  - invasives lobuläres Karzinom (ILC),
  - muzinöses Karzinom (MC),

- tubuläres Karzinom (TC),
- sonstige maligne Tumoren (nicht weiter spezifiziert)
- Multifokalität
- Lymphangiosis carcinomatosa (L0/L1)
- Hämangiosis carcinomatosa (H0/H1)
- Hormonrezeptorstatus (immunreaktiver Score nach Remmele):
  - Östrogenrezeptor-Score,
  - Progesteronrezeptor-Score,
- Her-2/neu Status,
- Proliferationsrate (Ki-67)
- Tumor-Differenzierungsgrad (G1-3 nach Broders)
- Tumorgröße (nach UICC 2002):
  - pT1**-Tumor 2 cm oder weniger in größter Ausdehnung
    - pT1 mic**- Mikroinvasion 0,1 cm oder weniger in größter Ausdehnung
    - pT1a** - Mehr als 0,1 cm, aber nicht mehr als 0,5 cm in größter Ausdehnung
    - pT1b** - Mehr als 0,5 cm, aber nicht mehr als 1 cm in größter Ausdehnung
    - pT1c** - Mehr als 1 cm, aber nicht mehr als 2 cm in größter Ausdehnung
  - pT2**- Tumor mehr als 2 cm, aber nicht mehr als 5 cm in größter Ausdehnung
  - pT3**- Tumor mehr als 5 cm in größter Ausdehnung
  - pT4**- Tumor jeder Größe mit direkter Ausdehnung auf Brustwand
- Unifokalität versus Multifokalität des Tumors
- Zahl der gesamten Sentinellymphknoten
- Zahl der befallenen Sentinellymphknoten
- Gesamtzahl der axillären Lymphknoten
- Gesamtzahl der befallenen Lymphknoten
- Perinodale Ausbreitung von Metastasen

Es erfolgte eine statistische Auswertung vom histologischen Tumortyp, mittleren Alters der Patientinnen, histologischem Tumordifferenzierungsgrad sowie die Verteilung der Sentinellymphknoten in den verschiedenen Tumorgruppen.

### **3.6. Statistische Aufbereitung und Auswertung**

Alle Daten wurden in eine Datentabelle eingetragen. Zur weiteren statistischen Auswertung wurden diese in das SPSS-Programm übertragen und mit dessen Hilfe das Signifikanz-Niveau von Unterschieden bestimmt. Hierbei wurde der Fischer-Exakt-Test, zweigeteilt, mit einem Signifikanz-Niveau von  $p < 0.05$  angewandt.

## 4. Ergebnisse

### 4.1. Untersuchungen zur Überprüfung der Repräsentativität der Untersuchungs-Stichprobe

#### 4.1.1. Histologischer Typ und Tumor-Differenzierungsgrad

Die Gesamtzahl der Patientinnen betrug 724, davon wurden bei 538 Pat. (74,3%) ein invasiv ductales Karzinom (IDC), bei 36 Pat. (4,9%) ein invasiv ductales Karzinom mit (erhöhtem) intraductalem Anteil (IDC+EIC), bei 34 Pat. (4,7%) ein invasiv ductales Karzinom mit prädominantem intraductalem Anteil (IDC+PIC), bei 86 Pat. (11,9%) ein invasives lobuläres Karzinom (ILC), bei 15 Pat. (2%) ein muzinöses Karzinom (MC), bei 13 Pat. (1,8%) ein tubuläres Karzinom (TC) und bei 2 Pat. (0,27%) ein sonstiger maligner Tumor diagnostiziert.

Von den 724 Tumoren hatten 75 (10,3%) den Tumor-Differenzierungsgrad 1 (entsprechend hoch differenziert), 474 Pat. (65,5%) einen Tumor-Differenzierungsgrad 2 und in 175 Fällen (24,2%) einen Tumor-Differenzierungsgrad 3.

Von den 538 Patientinnen mit invasiv ductalem Karzinom (IDC) wiesen 51 (9,47%) einen Tumor-Differenzierungsgrad 1 auf, 327 (60,7%) einen Tumor-Differenzierungsgrad 2, bei 160 Patienten (29,7%) lag ein Tumor-Differenzierungsgrad 3 vor. Von den 86 Patientinnen mit invasiven lobulären Karzinom hatten 84 (97,6%) einen Tumor-Differenzierungsgrad 2 und jeweils 1 (1,16%) Patient mit Tumor-Differenzierungsgrad 1 und 3. Von den 36 Patientinnen mit invasiv ductalem Karzinom mit erhöhtem intraductalem Anteil (IDC+EIC) hatten 24 (66,6%) einen Tumor-Differenzierungsgrad 2, 8 (9,3%) einen Tumor-Differenzierungsgrad 3 und 4 (11,1%) einen Tumor-Differenzierungsgrad 1.

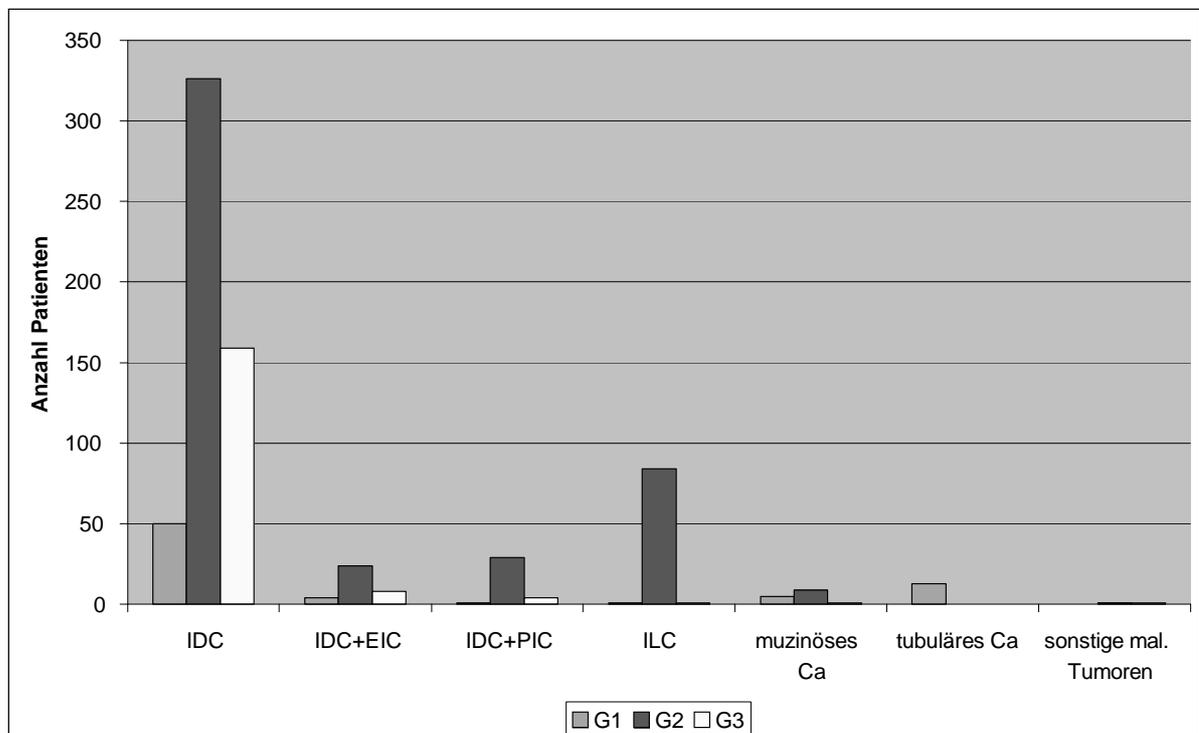
Von den 34 Patientinnen mit invasiv ductalem Karzinom mit prädominantem intraductalem Anteil (IDC+PIC) hatten 29 (85,2%) einen Tumor-Differenzierungsgrad 2, 4 (11,7%) einen Tumor-Differenzierungsgrad 3 und 1 (2,9%) einen Tumor-Differenzierungsgrad 1. Von den 15 Pat. mit muzinösem

Karzinom (MC) hatten 9 (60%) einen Tumor- Differenzierungsgrad 2, 5 (33,3%) einen Tumor- Differenzierungsgrad 1 und 1 (6,7%) einen Tumor- Differenzierungsgrad 3. Alle 13 Patientinnen mit tubulärem Karzinom (TC) hatten Tumor- Differenzierungsgrad 1. Von den sonstigen malignen Tumoren hatte je 1 Patient einen Tumor- Differenzierungsgrad 2 und 3.

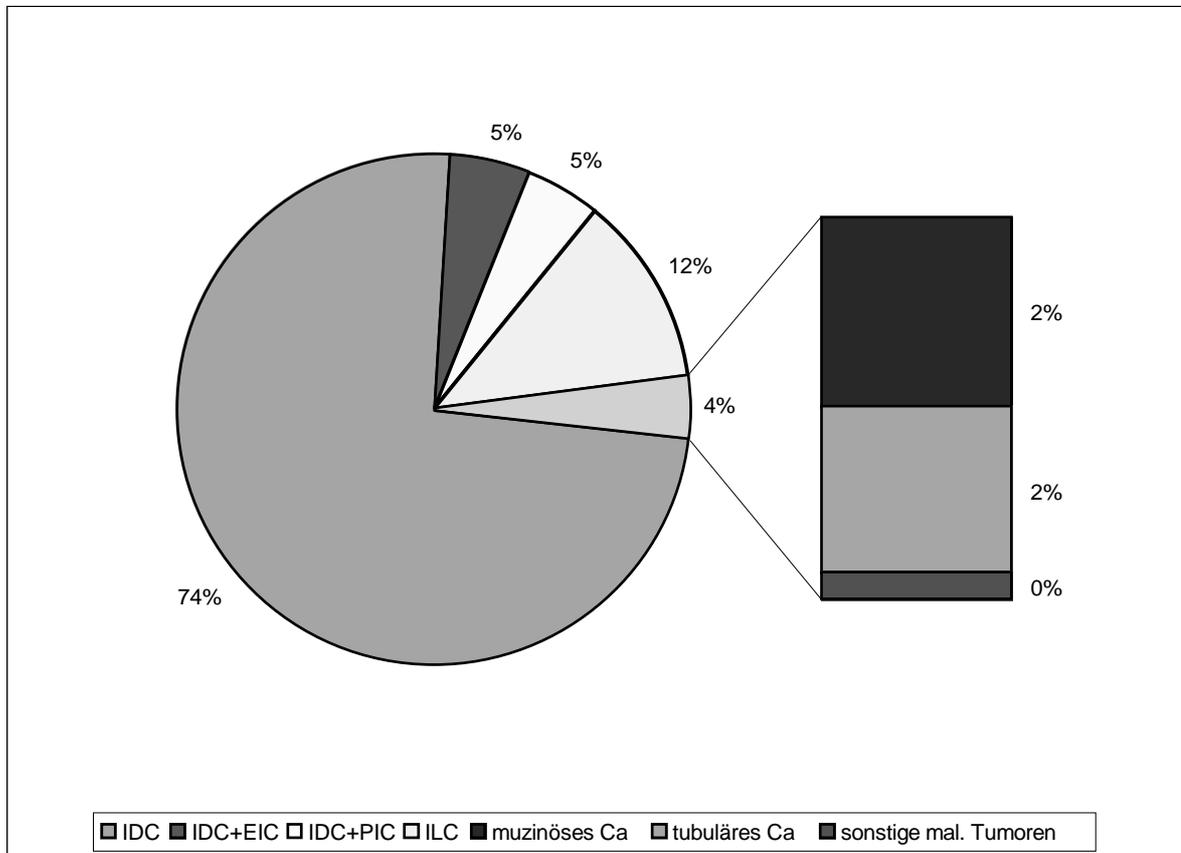
**Tab. 1 Korrelation zwischen den verschiedenen Tumortypen und Tu-Differenzierungsgrad (G1-3)**

Tumor Typ	Tu-Differenzierungs-Grad (G1-3)			Gesamtergebnis
	1	2	3	
IDC	51	327	160	538
IDC+EIC	4	24	8	36
IDC+PIC	1	29	4	34
ILC	1	84	1	86
muzinöses Ca	5	9	1	15
tubuläres Ca	13			13
sonstige mal. Tumoren		1	1	2
<b>Gesamtergebnis</b>	<b>75</b>	<b>474</b>	<b>175</b>	<b>724</b>

**Abb. 1 Korrelation zwischen den verschiedenen Tumortypen und Tu-Differenzierungsgrad (G1-3)**



**Abb. 2 Verteilung der verschiedenen Tumortypen im gesamten Patientengut**



Die Abbildung 2 zeigt, dass die Gruppe der Patientinnen mit invasiv ductalem Karzinom die größte war, sie umfasste 74%. An zweiter Stelle liegt die Gruppe der Patientinnen mit invasiv lobulärem Karzinom mit 12%. Die Gruppen der Patientinnen mit invasiv ductalem Karzinom mit erhöhtem intraductalem Anteil (IDC+EIC) sowie mit prädominantem intraductalem Anteil (IDC+PIC) beträgt jeweils 5%. Die Gruppe der Patientinnen mit muzinösem, tubulärem Karzinomen und sonstigen malignen Tumoren beträgt insgesamt 4%.

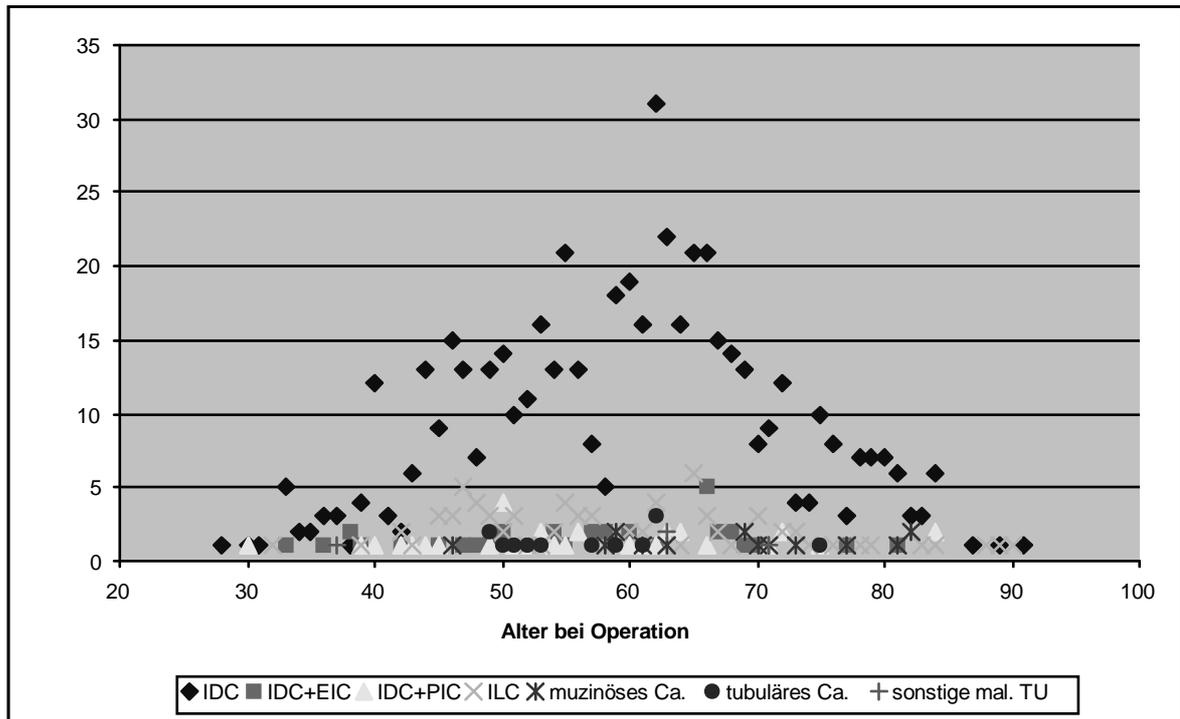
#### 4.1.2. Patientenalter bei der Operation

**Tab. 2 Vergleich der Mittelwerten des Patientenalters bei der OP bezogen auf verschiedene Tumortypen**

<b>Tumor Typ</b>		<b>Ergebnis</b>
IDC	Mittelwert – Alter bei OP	59,23
	Standardabweichung – Alter bei OP	12,49
IDC+EIC	Mittelwert – Alter bei OP	56,89
	Standardabweichung – Alter bei OP	11,94
IDC+PIC	Mittelwert – Alter bei OP	56,56
	Standardabweichung – Alter bei OP	12,51
ILC	Mittelwert – Alter bei OP	59,41
	Standardabweichung – Alter bei OP	12,17
Mucinöses Ca	Mittelwert – Alter bei OP	68,00
	Standardabweichung – Alter bei OP	10,36
Tubuläres Ca	Mittelwert – Alter bei OP	57,08
	Standardabweichung – Alter bei OP	7,49
Sonstige mal. Tumoren	Mittelwert – Alter bei OP	58,50
	Standardabweichung – Alter bei OP	14,82
<b>Gesamt: Anzahl - E-Nummer</b>		<b>724</b>
<b>Gesamt: Mittelwert - Alter der Pat.</b>		<b>59,15</b>
<b>Gesamt: Standardabweichung - Alter bei OP</b>		<b>12,38</b>

Tabelle 2 erfasste den Mittelwert und Standardabweichung des Patientenalters bei der OP bezogen auf verschiedene Tumortypen. Der Altersdurchschnitt der Patientinnen bei den Operationen lag bei 59,15 Jahre. Die Jüngste war 28 Jahre und die Älteste war 91 Jahre.

**Abb. 3 Tumortypen und Patientenalter**

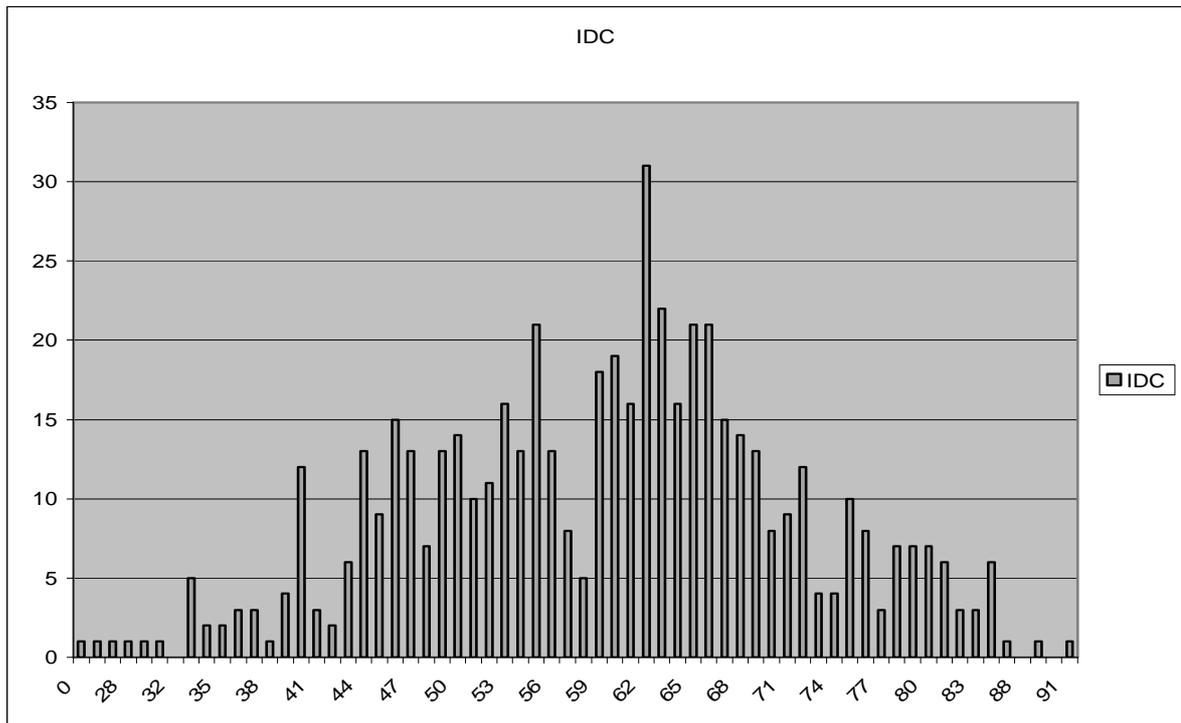


Die Abbildung. 3 zeigt eine Normalverteilung des Alters im Patientengut für die einzelnen Tumortypen.

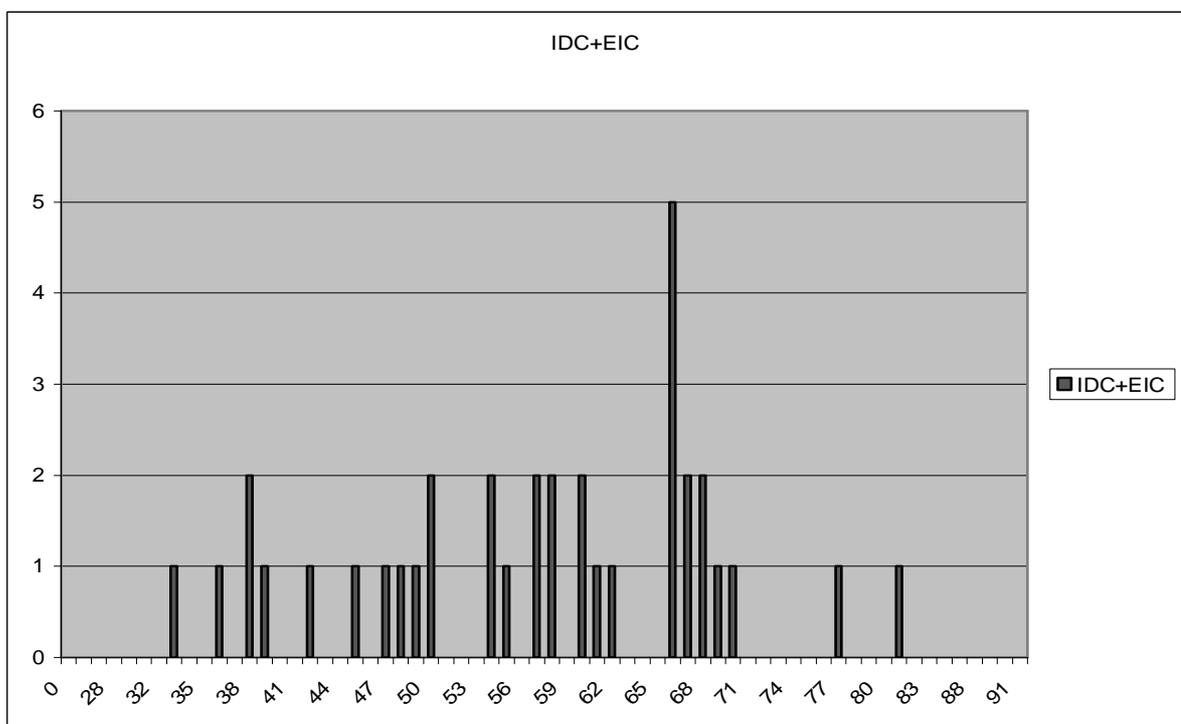
Die Abb. 4-7 zeigen in jeder einzelnen Gruppe die Altersverteilung für die Subgruppen:

- invasiv ductales Karzinom
- invasiv ductales Karzinom mit erhöhtem intraductalem Anteil
- invasiv ductales Karzinom mit prädominantem intraductalem Anteil
- invasiv lobuläres Karzinom

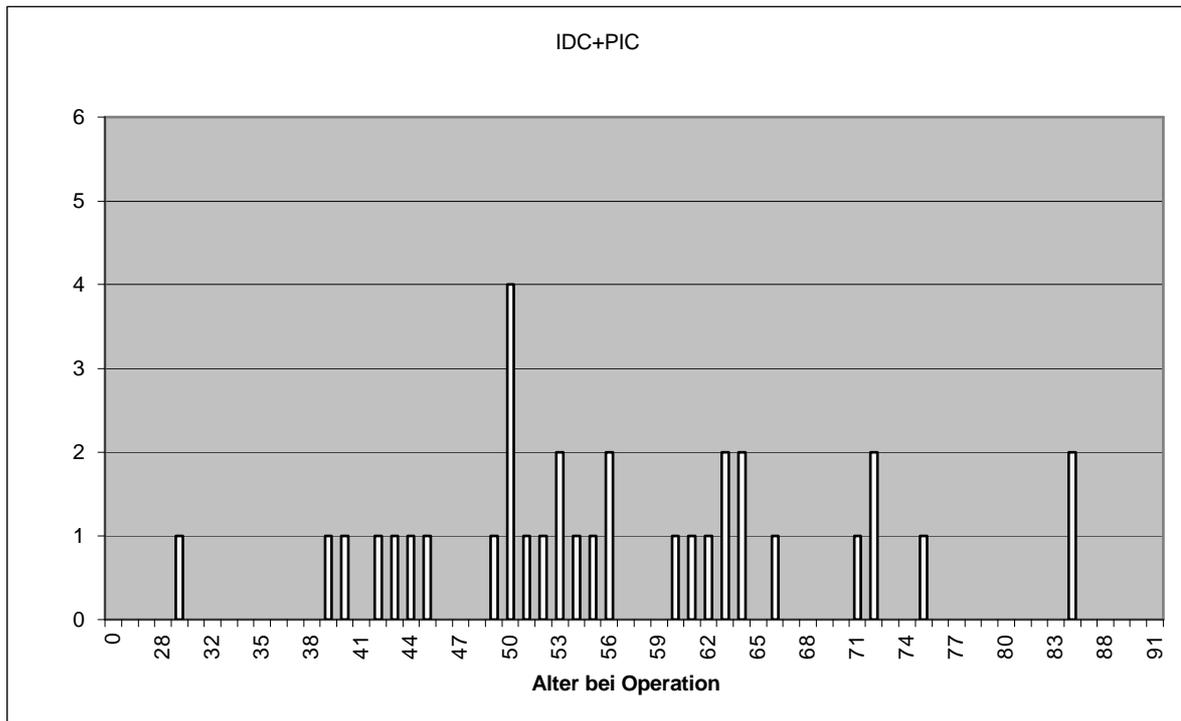
**Abb. 4 Invasiv ductales Karzinom**



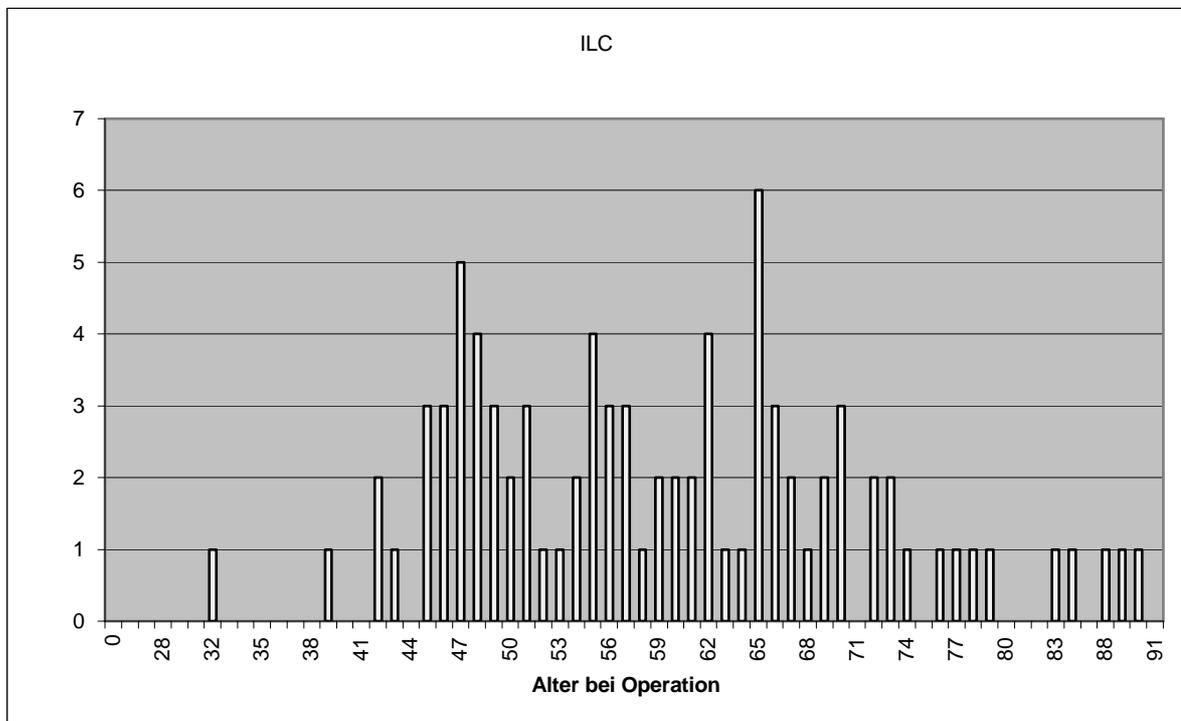
**Abb.5 Invasiv ductales Karzinom mit erhöhtem intraductalen Anteil**



**Abb. 6 Invasiv ductales Karzinom mit prädominantem intraductalen Anteil**



**Abb. 7 Invasiv lobuläres Karzinom**



## **4.2. Sentinellymphknoten – Definition der Untersuchungsgruppe und Repräsentativität der Gruppen**

Im zweiten Schritt wurde die Repräsentativität der Sub-Populationen mit und ohne Lymphknotenuntersuchung nach Sentinel-Technik (SNB) weiter abgeklärt. Hierbei zeigte sich, dass in 295 Fällen nicht nach Sentinel- Technik, sondern nach der bisherigen konventionellen kompletten Axilladisektion (ALND) vorgegangen worden war. Grund hierfür war in den Fällen aus der Anfangsperiode des Untersuchungszeitraumes die damals erst beginnende Anwendung der Sentinel-Technik, in einigen wenigen Fällen aus späteren Zeiträumen der klinische Verdacht bereits auf das Vorliegen von (mehreren) Lymphknoten-Metastasen. Dem entsprechend wurde in der vorliegenden Studie in insgesamt 429 Fällen eine Lymphknotenuntersuchung in Sentinel-Technik vorgenommen.

Die detaillierte Analyse der beiden Gruppen, SNB- und ALND-Gruppe, zeigte praktisch identische Verteilungen nach

- Patientenalter
- Tumortyp (v.a. IDC, IDC+EIC, IDC+PIC)
- TumorgroÙe
- Tumordifferenzierungsgrad
- Uni- versus Multifokalität
- Hormonrezeptorstatus (Östrogen-/Progesteron-Rezeptor)
- Expression von Her-2-neu-Onkoprotein
- Tumorzellproliferationsrate.

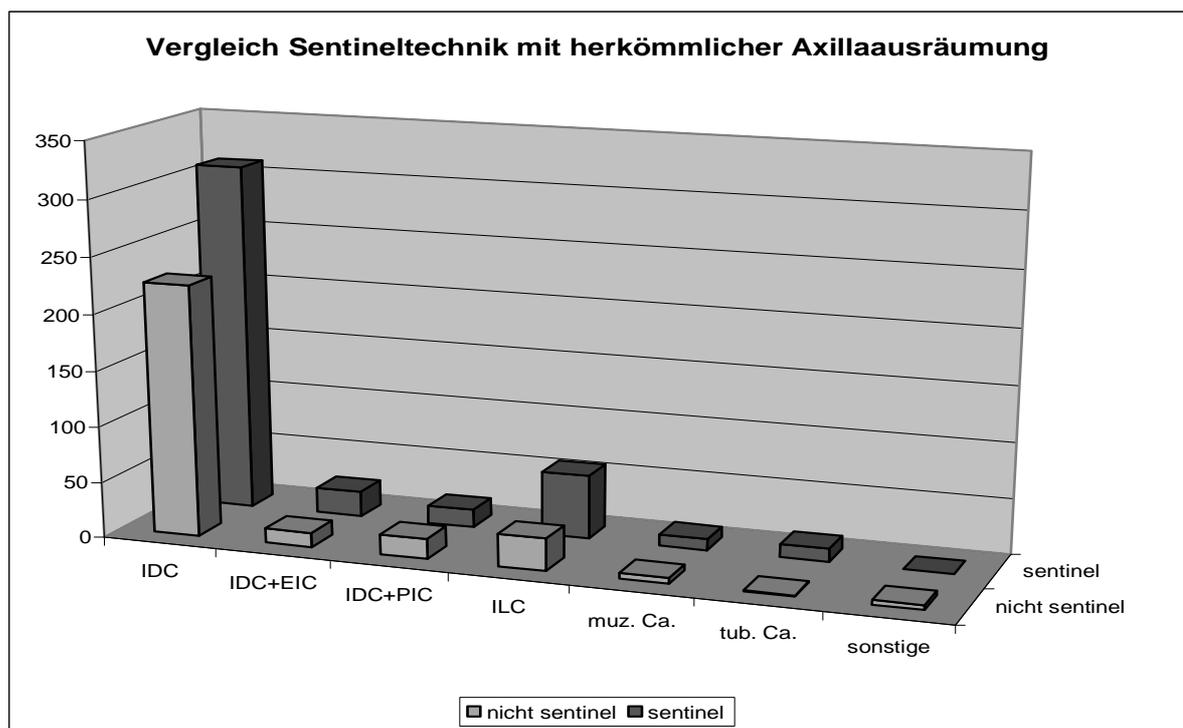
Eine statistische Analyse zeigt keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der SNB- und der ALND-Gruppe im Hinblick auf die genannten Parameter.

Zusammenfassend bedeutet dies, dass zumindest in der vorliegenden Untersuchung die Studienpopulation mit Untersuchung der axillären Lymphknoten nach Sentinel-Technik nicht grundsätzlich verschieden von der mit kompletter Lymphknoten-Dissektion war.

**Tab.3 Vergleich der SNB- zu primärer ALND -Gruppe bezogen auf verschiedene Tumortypen**

Tumortyp	ALND	SNB
IDC	225	311
IDC+EIC	13	23
IDC+PIC	18	16
ILC	29	57
Muzinöses Ca.	5	10
tubuläres. Ca.	1	12
Sonstige mal. TU	4	0
<b>Gesamtergebnis</b>	<b>295</b>	<b>429</b>

**Abb.8 Vergleich Sentineltechnik mit primärer ALND bezogen auf verschiedene Tumortypen**



Die genauere Betrachtung der Patienten mit SNB ergibt dabei folgende Beobachtungen:

Von den 429 Patientinnen mit SNB wurden bei 319 (74,3%) tumorfreie SLN gefunden. 110 Pat. (25,6%) hatten Metastasen in den SLN. Patienten mit invasiv ductalem Karzinom wiesen in 90 Fällen einen oder mehrere befallene SLN auf, bei Patientinnen mit invasiv lobulärem Karzinom waren in 11 Fällen SLN befallen.

Patientinnen mit IDC+EIC und IDC+PIC hatten jeweils in 4 Fällen tumorbefallene SLN. Patienten mit muzinösem Karzinom zeigten in 1 Fall einen tumorbefallenen SLN.

In 74 Fällen (67,2%) war 1 SLN von Tumorinfiltrat betroffen, 2 befallenen SLN lagen in 22 Patientinnen (20%), 3 betroffene SLN in 9 Patientinnen (8,1%), 4 SLN in 3 Patientinnen (2,7%), 5 bis 7 betroffene SLN in jeweils 1 Pat. (jeweils 1,3%) vor.

### 4.3. Verbliebene Rate an Metastasen bei Patienten mit positiven/m Sentinellymphknoten (SLN)

**Tab. 4 Sentinel-positive versus –negative Fälle:**

SNB+	110
SNB-	319
<b>Gesamt</b>	<b>429</b>

Nach der Aufteilung des gesamten Patientengutes (gesamt 724 Fälle) in 2 Gruppen (mit 295 Patienten, bei denen nur herkömmliche komplette Axilladisektion ohne vorherige SLN-Biopsie durchgeführt wurde und 429 Patienten mit SLN-Biopsie) wurde lediglich die zweite Gruppe mit SNB (gesamt 429 Patienten) weiter analysiert.

Von den genannten 429 Fällen hatten nur 110 Patienten tumorbefallene SLN (25,6%). In 319 Fällen (74,4%) waren die SLN tumorfrei (Gruppe 1), in diesen Fällen wurden keine weiteren LN untersucht. Von den 110 Fällen mit SNB-positivem Ergebnis wurde in 34 Fällen bereits intraoperativ eine erweiterte SNB vorgenommen (30,9%; Gruppe 2), diese waren sämtlich bei weiterer Aufarbeitung tumorfrei; in 76 Fällen (69,1%) mit SNB-positivem Erstergebnis wurde eine komplette ALND nachfolgend durchgeführt, davon waren 39 Fälle ohne weitere Metastasen (35,5 %; Gruppe 3) und hatten 37 Fälle weitere Metastasen in der ALND (33,6 %; Gruppe 4)

Diese Einteilung wurde für die nachfolgende Auswertung nach dem im Kapitel „Material und Methoden“ aufgeführten Katalog an Parametern weiter beurteilt.

Gruppe 1	SNB tumorfrei
Gruppe 2	SNB mit einem tumorbefallenen LN, erweiterte SNB dann tumorfrei
Gruppe 3	SNB mit einem oder mehreren tumorbefallenen LN, ALND dann tumorfrei
Gruppe 4	SNB mit einem oder mehreren tumorbefallenen LN, in ALND weitere LN-Metastasen vorhanden

#### 4.4. Sentinellymphknoten und Prognosefaktoren

##### 4.4.1. Sentinellymphknoten und allgemeine Tumorparameter

##### 4.4.1.1. Sentinellymphknotenbefall und Tumortyp

Zunächst wurde der Lymphknotenstatus des SLN je nach Tumortyp analysiert. Hierbei ergeben sich Unterschiede in der Rate an SNB-negativen zu SNB-positiven Tumoren dergestalt, dass

- tubuläre Karzinome (n=12) zu 100% SLN-negativ waren,
- bei muzinösen Karzinomen (n=10) 9% SLN-positive Fälle, jedoch in sämtlichen Fällen durch erweiterte SNB-Entfernung der LN-Befall bereits komplett entfernt war, so dass eine ALND vermieden werden konnte;
- ansonsten keine grundsätzlichen Unterschiede in der Rate an SLN-pos. Fällen, als auch an Fällen mit weiterem LN-Befall in der ALND vorlagen. Die statistische Analyse ergibt keine signifikanten Zusammenhänge.

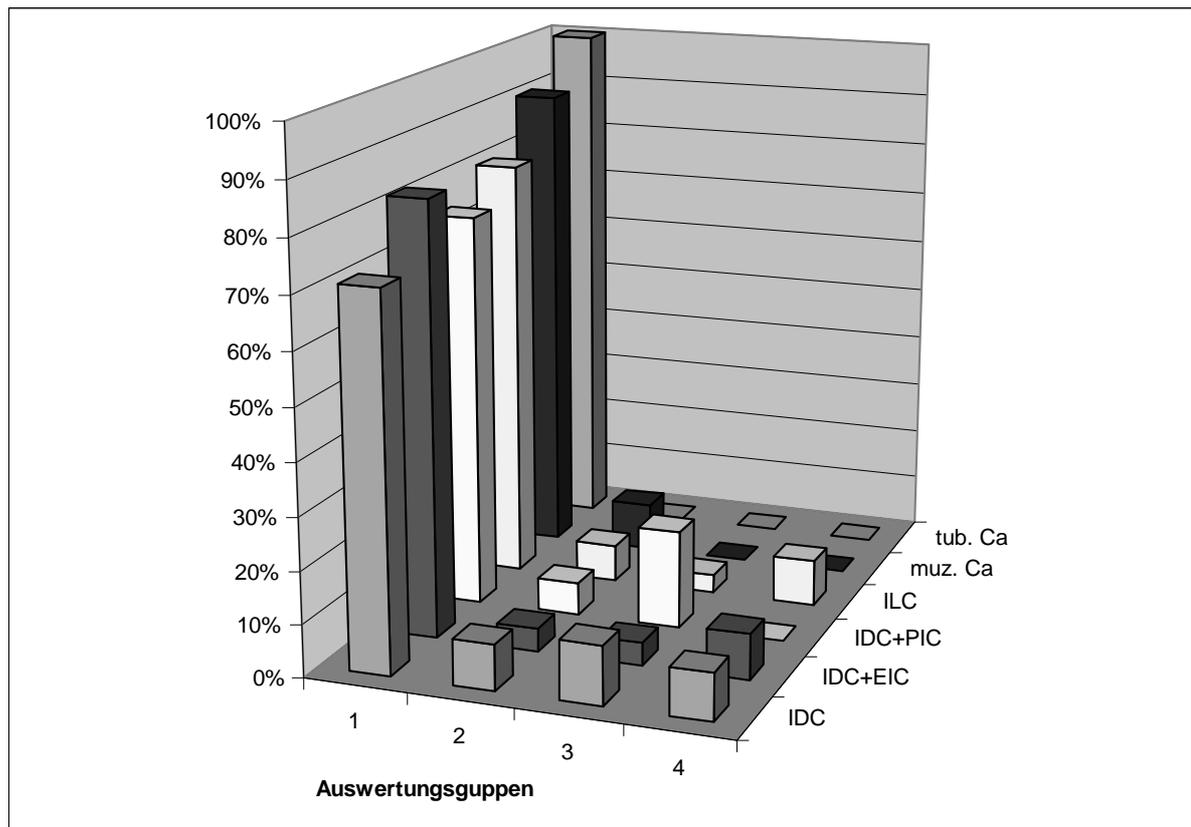
**Tab. 5 Prozentuale Verteilung der Tumortypen in den Auswertungsgruppen (1-4)**

Tumortyp	Auswertungsgruppen			
	1	2	3	4
IDC	71%	9%	11%	9%
IDC+EIC	83%	4%	4%	9%
IDC+PIC	75%	6%	19%	0%
ILC	81%	7%	4%	9%

Muz. Ca	91%	9%	0%	0%
Tub. Ca	100%	0%	0%	0%
<b>Gesamtergebnis</b>	<b>74%</b>	<b>8%</b>	<b>10%</b>	<b>8%</b>

- 1 SNB tumorfrei
- 2 SNB mit einem tumorbefallenen LN, erweiterte SNB dann tumorfrei
- 3 SNB mit einem oder mehreren tumorbefallenen LN, ALND dann tumorfrei
- 4 SNB mit einem oder mehreren tumorbefallenen LN, in ALND weitere LN-Metastasen

**Abb. 9 Prozentuale Verteilung der Tumortypen in den Auswertungsgruppen (1-4)**



#### 4.4.1.2 Sentinellymphknotenbefall und Tumordifferenzierungsgrad

In einem zweiten Schritt wurde der Lymphknotenstatus des SLN je nach Tumordifferenzierungsgrad analysiert. Hierbei ergeben sich folgende Beobachtungen:

- Die Rate an SLN-negativen Fällen nimmt mit Abnahme des Tumorzellendifferenzierungsgrades ab; dies gilt insbesondere für G1 Tumoren gegenüber G2 und G3-Tumoren; der Unterschied zwischen G1-differenzierten Tumoren und G2 + G3-Tumoren (zusammen) ist statistisch signifikant ( $p < 0.05$ );

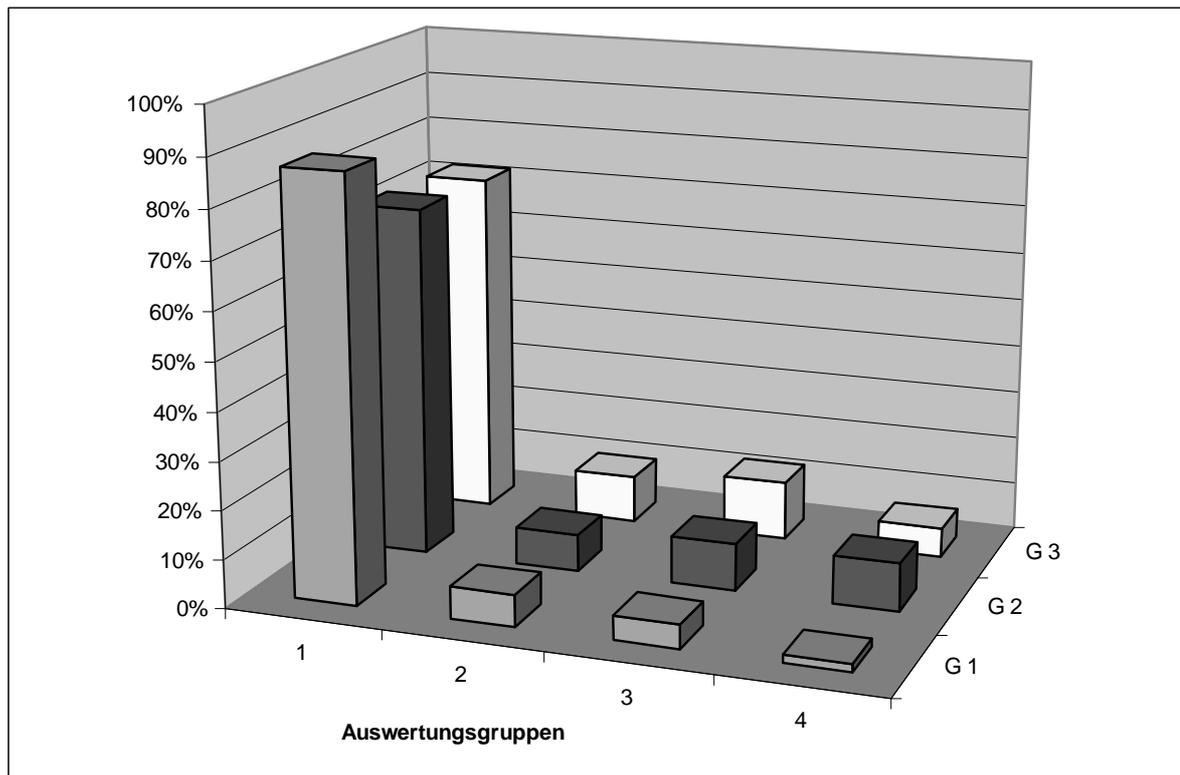
- Die Quote an SLN-positiven Fällen mit nachfolgend positiver ALND nimmt von 2% bei G1 sprunghaft auf 6 – 10% bei G2 und G3-Tumoren zu; G2 und G3-Tumoren unterscheiden sich dabei nicht.

**Tab. 6 Tumor-Differenzierungsgrad in den Auswertungsgruppen**

Tu-Diff-Grad	Auswertungsgruppen			
	1	2	3	4
G 1	87%	7%	5%	2%
G 2	73%	8%	10%	10%
G 3	72%	10%	12%	6%
<b>Gesamtergebnis</b>	<b>74%</b>	<b>8%</b>	<b>10%</b>	<b>8%</b>

Anmerkung: Gruppen wie in Tabelle 5

**Abb. 10 Tumor-Differenzierungsgrad in den Auswertungsgruppen**



#### 4.4.1.3. Sentinellymphknotenbefall und Tumorgroße

Eine Korrelation des Lymphknotenstatus des SLN mit der Tumorgroße – aufgliedert nach der üblichen Einteilung nach TNM (UICC, 2002) – ergibt im Unterschied zwischen SNB-negativen zu SNB-positiven Fällen:

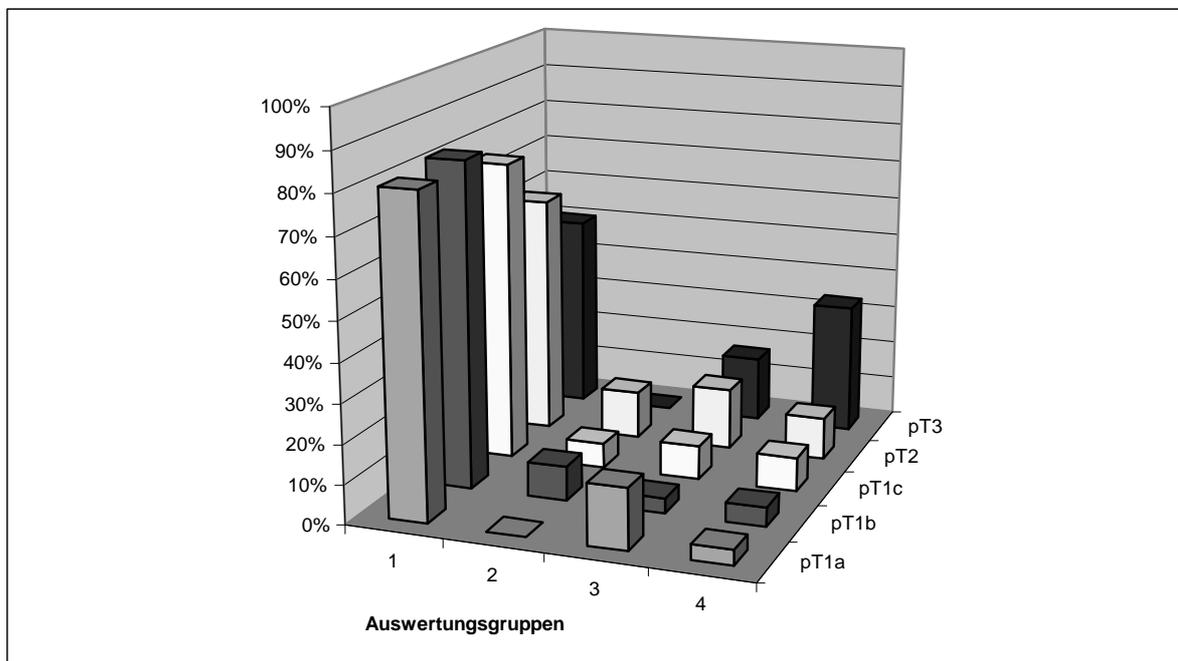
- Die Rate an SLN-negativen Tumoren nimmt mit steigender Tumorgöße signifikant ab; dabei ist insbesondere eine starke Abnahme von pT1a/b zu pT1c und den nachfolgenden Gruppen pT2 und pT3 feststellbar ( $p < 0.01$ );
- Die Rate an SLN-positiven Fällen mit LN-Metastasen im ALND nimmt mit steigender Tumorgöße massiv zu, bei pT3 wiesen ca. 2/3 der SNB-positiven Fälle weitere LN-Metastasen auf;

**Tab. 7 Verteilung der Tumorgöße in den Auswertungsgruppen**

Größen-Gruppe	Auswertungsgruppen			
	1	2	3	4
pT1a	81%	0%	15%	4%
pT1b	83%	9%	4%	5%
pT1c	76%	6%	9%	9%
pT2	61%	12%	16%	11%
pT3	50%	0%	17%	33%
<b>Gesamtergebnis</b>	<b>75%</b>	<b>8%</b>	<b>9%</b>	<b>8%</b>

Anmerkung: Gruppen wie in Tabelle 5

**Abb. 11 Tumorgöße in den Auswertungsgruppen**



#### 4.4.1.4. Sentinellymphknotenbefall und Uni-/Multifokalität

Der Lymphknotenstatus des SLN zeigt zudem eine Assoziation zu uni- versus multifokalem Tumorwachstum. Dabei wurde zusätzlich eine Abstufung der

multifokalen Tumoren in bi- und multifokale Tumoren (d.h. bei letzteren mehr als 2 Tumorherde) vorgenommen:

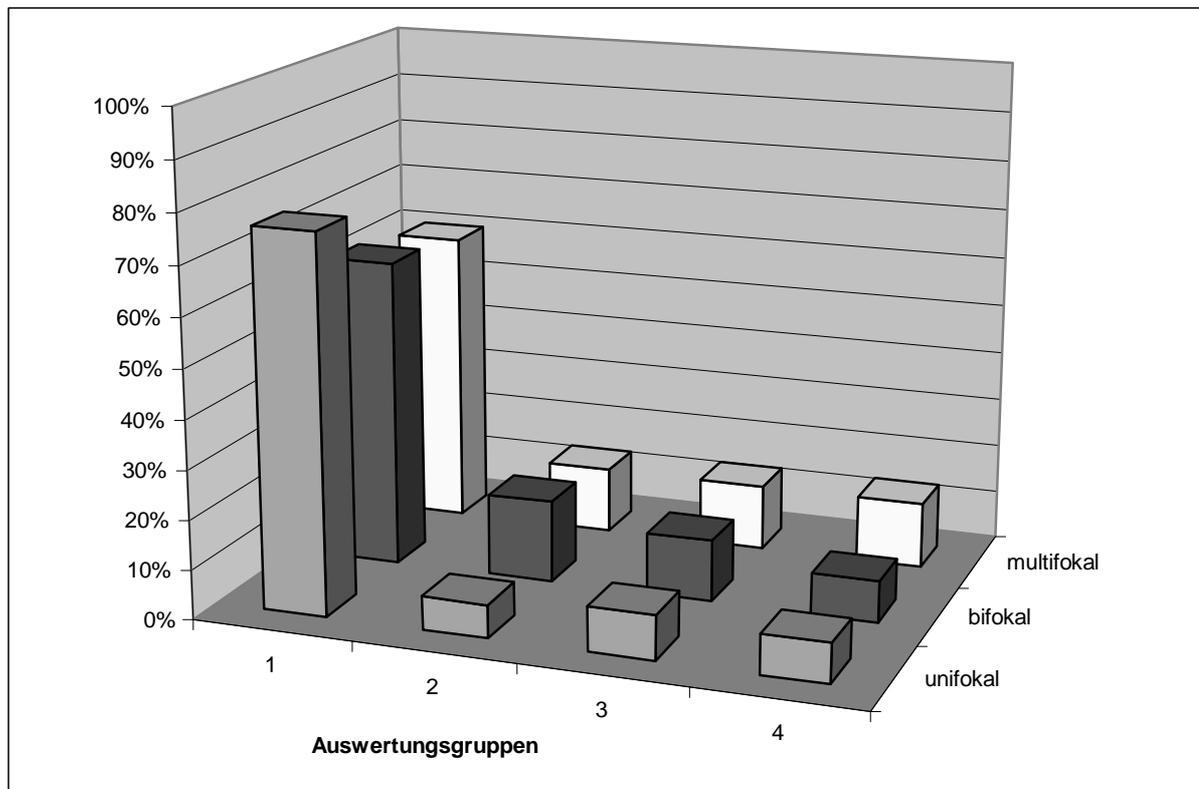
- Die Rate an SLN-negativen Tumoren nimmt mit dem Auftreten von bi- bzw. multifokalen Tumoren im Gegensatz zu unifokalem Tumorwachstum signifikant ab ( $p < 0.05$ );
- Es bestehen keine signifikanten Unterschiede zwischen bi- und multifokalen Tumoren hinsichtlich des SLN-Statuses ( $p > 0.1$ );

**Tab. 8 Multifokalität in den Auswertungsgruppen**

Multifokalität	Auswertungsgruppen			
	1	2	3	4
Unifokal	76%	7%	9%	8%
Bifokal	63%	17%	13%	8%
Multifokal	60%	13%	13%	13%
<b>Gesamtergebnis</b>	<b>75%</b>	<b>8%</b>	<b>9%</b>	<b>8%</b>

Anmerkung: Gruppen wie in Tabelle 5

**Abb. 12 Multifokalität in den Auswertungsgruppen**



#### **4.4.1.5. Sentinellymphknoten und Lymphangiosis**

Bei der Untersuchung von Lymphangiosis ergaben sich ähnliche Ergebnisse in beiden Gruppen: 7 Fälle bei Pat. mit pos. LK-Metastasen und 7 Fälle bei Pat. ohne LK-Metastasen. Somit sind keine statistisch signifikanten Unterschiede ableitbar.

#### **4.2.2. Sentinellymphknoten und immunhistochemisch bestimmte Prognosefaktoren**

Die immunhistochemisch bestimmten Prognosefaktoren für das Mammakarzinom, Östrogen- und Progesteron-Rezeptor, Her-2-neu-Onkoprotein und Proliferationsaktivität (bestimmt durch das Ki-67-Antigen, bestimmt mit Hilfe des monoklonalen Antikörpers MIB-1) wurden in die vorliegenden Untersuchungen mit aufgenommen, da diese sämtlich als anerkannte Prognose-Faktoren das weitere Wachstumsverhalten des Mammakarzinoms beeinflussen. Da die lymphogene Metastasierung als ganz wesentlicher und biologisch sehr relevanter Parameter gesehen werden muss, stellt sich die Frage, inwieweit sich die vorgenannten Prognoseparameter in der Prädiktion von LN-Metastasen widerspiegeln. Die Klassifikation der genannten Parameter erfolgte dabei anhand in der Routine üblicher und gut etablierter Kriterien, so dem immunreaktiven Score (sog. „Remmele-Score“) für Hormonrezeptoren und der HER-2-neu-Klassifikation nach DAKO-Score.

Zudem wurde bei diesen 4 Parametern nochmals genau zwischen den beiden grundsätzlichen Studiengruppen differenziert und diese in direkte Beziehung gesetzt. Hierbei ergaben sich für alle 4 Faktoren keine signifikanten Unterschiede zwischen der SNB- und der ALND-Gruppe.

Dabei wurden jeweils 2 Vergleichsgruppen gebildet. In die erste Gruppe wurden 422 Patienten mit SLN-Biopsie eingeschlossen (Sentinelgruppe), in die zweite

Gruppe 283 Patienten ohne SLN (Vergleichsgruppe). Der Mittelwert des Hormonrezeptorstatus (Östrogenrezeptor-Score (0-12) und Progesteronrezeptor-Score (0-12) wurde in beiden Gruppen ausgerechnet.

In der Sentinelgruppe lag der Mittelwert des Östrogenrezeptor-Scores bei 6,86 und in der Vergleichsgruppe (ALND) bei 6,08 (Tab.9 und 10). (Unterschied nicht signifikant).

**Tab. 9 Östrogenrezeptorscore in der Sentinelgruppe**

Östrogenrezeptorscore (0-12)	Sentinel-Tumorbefall.LK							Gesamtergebnis
	0	1	2	3	4	5	7	
0	22	7	3		1			33
1	18		1					19
2	30	4	1	2				37
3	3	1	1					5
4	25	5	1	3				34
5								0
6	51	15	7	1			1	75
7								0
8	8	2		1				11
9	97	23	4	2	1	1		128
10								0
11								0
12	59	16	4		1			80
<b>Gesamtergebnis</b>	<b>313</b>	<b>73</b>	<b>22</b>	<b>9</b>	<b>3</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>422</b>
<b>Ö-score - Mittelwert</b>	<b>6,83</b>	<b>7,34</b>	<b>6,18</b>	<b>5,33</b>	<b>7,00</b>	<b>9,00</b>	<b>6,00</b>	<b>6,86</b>

**Tab. 10 Östrogenrezeptorscore in der Vergleichsgruppe (ALND)**

Östrogenrezeptorscore (0-12)	ALND
0	33
1	17
2	30
3	3
4	18
5	
6	63
7	
8	8
9	70
10	
11	
12	41
<b>Gesamtergebnis</b>	<b>283</b>
<b>Ö - Mittelwert</b>	<b>6,08</b>

In den genannten Gruppen wurde der Mittelwert des Progesteronrezeptor-Scores ausgerechnet. In der Sentinelgruppe lag dieser bei 6,15, in der Vergleichsgruppe (ALND) bei 5,06. (Unterschied nicht signifikant) (Tab.11 und 12).

**Tab. 11 Progesteronrezeptorscore in der Sentinelgruppe**

Progesteronrezeptorscore (0-12)	Sentinel-Tumorbefall.LK							Gesamtergebnis
	0	1	2	3	4	5	7	
0	33	10	2					45
1	28	1	1	1				31
2	23	8	4	2	1			38
3	2	1						3
4	35	7	2	1				45
5								0
6	57	10	4	2				73
7								0
8	2	1						3
9	91	22	4	3	1	1	1	123
10								0
11								0
12	42	13	5		1			61
<b>Gesamtergebnis</b>	<b>313</b>	<b>73</b>	<b>22</b>	<b>9</b>	<b>3</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>422</b>
<b>P-score – Mittelwert</b>	<b>6,07</b>	<b>6,44</b>	<b>6,23</b>	<b>5,33</b>	<b>7,67</b>	<b>9,00</b>	<b>9,00</b>	<b>6,15</b>

**Tab. 12 Progesteronrezeptorscore in der Vergleichsgruppe (ALND)**

Progesteronrezeptorscore (0-12)	ALND
0	51
1	24
2	33
3	3
4	29
5	
6	49
7	
8	3
9	63
10	
11	
12	28
<b>Gesamtergebnis</b>	<b>283</b>
<b>P-score – Mittelwert</b>	<b>5,06</b>

Der direkte Vergleich in der Expression des Her-2-neu-Onkoproteins ergab in beiden Gruppen mit 422 (Sentinelgruppe) im Vergleich zu 283 (ALND) ebenfalls keine signifikant unterschiedlichen Werte.

**Tab. 13 Her-2-neu Status in der Sentinel- und Vergleichsgruppe (ALND)**

HER-2-neu-Status	Sentinel-Tumorbefall.LK							SNB	ALND
	0	1	2	3	4	5	7		
0	30	4	4	1				39	13
1+	222	51	11	7	2	1	1	296	196
2+	6	2	1	1				10	7
3+	53	17	6		1			77	67
<b>Gesamtergebnis</b>	315	74	22	9	3	1	1	422	283

Der Mittelwert der Tumorzell- Proliferationsrate (Ki-67) lag in der Sentinelgruppe bei 1,96 und in der Vergleichsgruppe (ALND) bei 2,40. (Unterschied nicht signifikant).

**Tab. 14 Proliferationsrate in der Sentinel- und Vergleichsgruppe (ALND)**

Proliferationsrate (Ki-67)	Sentinel-Tumorbefall.LK							SNB	ALND
	0	1	2	3	4	5	7		
0	29	7		1				37	14
1	86	19	9	2	2			118	48
2	106	25	7	5		1	1	145	101
3	58	15	4	1	1			79	71
4	26	5	1					32	30
5	8	2	1					11	19
<b>Gesamtergebnis</b>	315	74	22	9	3	1	1	422	283
<b>Ki-67 Mittelwert</b>	1,97	1,95	2,00	1,67	1,67	2,00	2,00	1,96	2,40

Die Tumorzell- Proliferationsrate (Ki-67-Index) wird in Gruppen unterteilt: Gr. 0 = < 5% positiv markierten Zellkernen; Gr. 1 = 5-10%; Gr. 2 = 10-20%; Gr. 3 = 20-30%; Gr. 4 = 30-40%; Gr. 5 = >40%.

#### 4.4.2.1. Sentinellymphknoten und Östrogenrezeptorstatus

Die immunhistochemische Analyse des Östrogen-Rezeptors zeigte keine grundlegende Assoziation zwischen dem Auftreten von SNB-positiven versus SNB-negativen Fällen und dem Ausprägungsgrad der Rezeptorexpression. Gleiches gilt für die LN-Metastaserate bei nachfolgender ALND bei SNB-positiven Fällen.

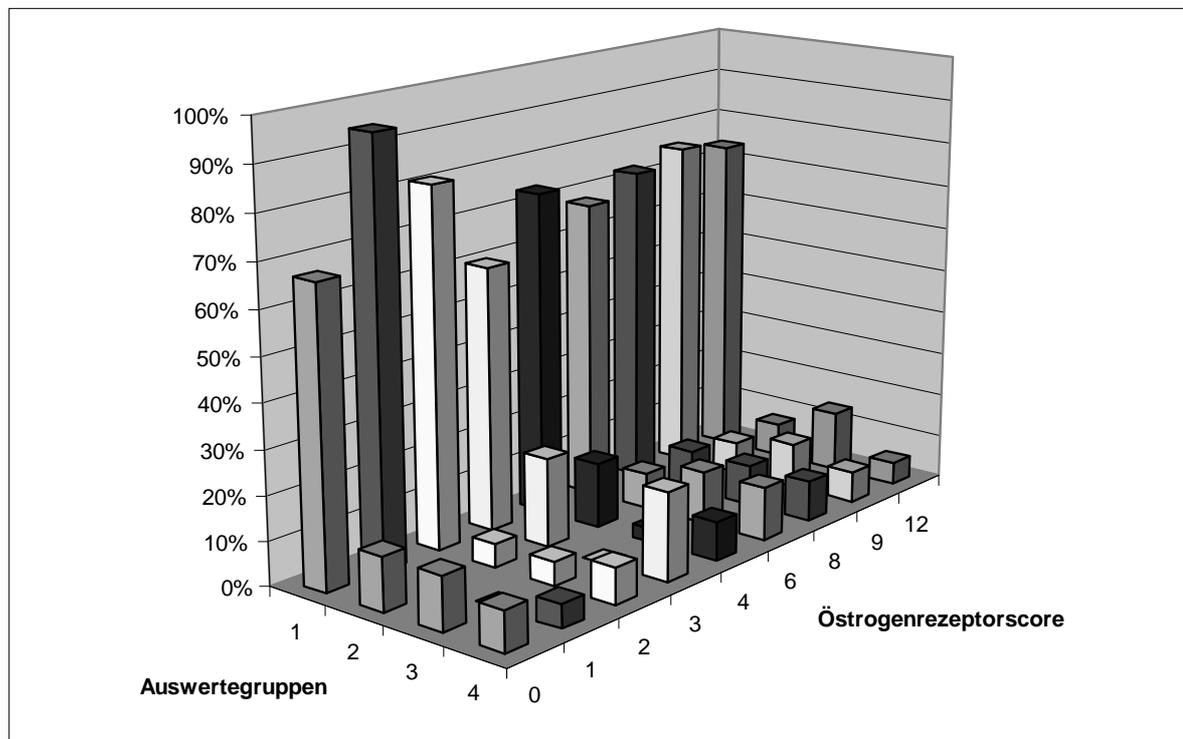
Grundsätzlich auffällig ist, dass erhebliche Schwankungen in den Werten vorliegen, die einen prädiktiven Wert der Rezeptorexpression auf den LN-Metastasen-Status erheblich einschränken.

**Tab. 15 Östrogenrezeptorscore in den Auswertungsgruppen**

ER-score (0-12)	1	2	3	4
0	67%	12%	12%	9%
1	95%	0%	0%	5%
2	81%	5%	5%	8%
3	60%	20%	0%	20%
4	74%	15%	3%	9%
6	68%	8%	12%	12%
8	73%	9%	9%	9%
9	76%	7%	10%	7%
12	74%	8%	14%	5%
<b>Gesamtergebnis</b>	<b>74%</b>	<b>8%</b>	<b>10%</b>	<b>8%</b>

Anmerkung: Gruppen wie in Tabelle 5

**Abb. 13 Östrogenrezeptorscore in den Auswertungsgruppen**



#### 4.4.2.2. Sentinellymphknoten und Progesteronrezeptorstatus

Die immunhistochemische Analyse des Progesteron-Rezeptors zeigte – ebenso wie für den Östrogenrezeptor – keine grundlegende, speziell statistisch signifikante Assoziation zwischen dem Auftreten von SNB-positiven versus SNB-negativen Fällen und dem Ausprägungsgrad der Rezeptorexpression ( $p>0.05$ ). Allerdings bestand eine (auch statistische) Tendenz dazu, dass Fälle mit hohem Progesteron-Rezeptor-Status mit dem Auftreten von verbliebenen LN-Metastasen in Zusammenhang stehen ( $p=0.08$ ).

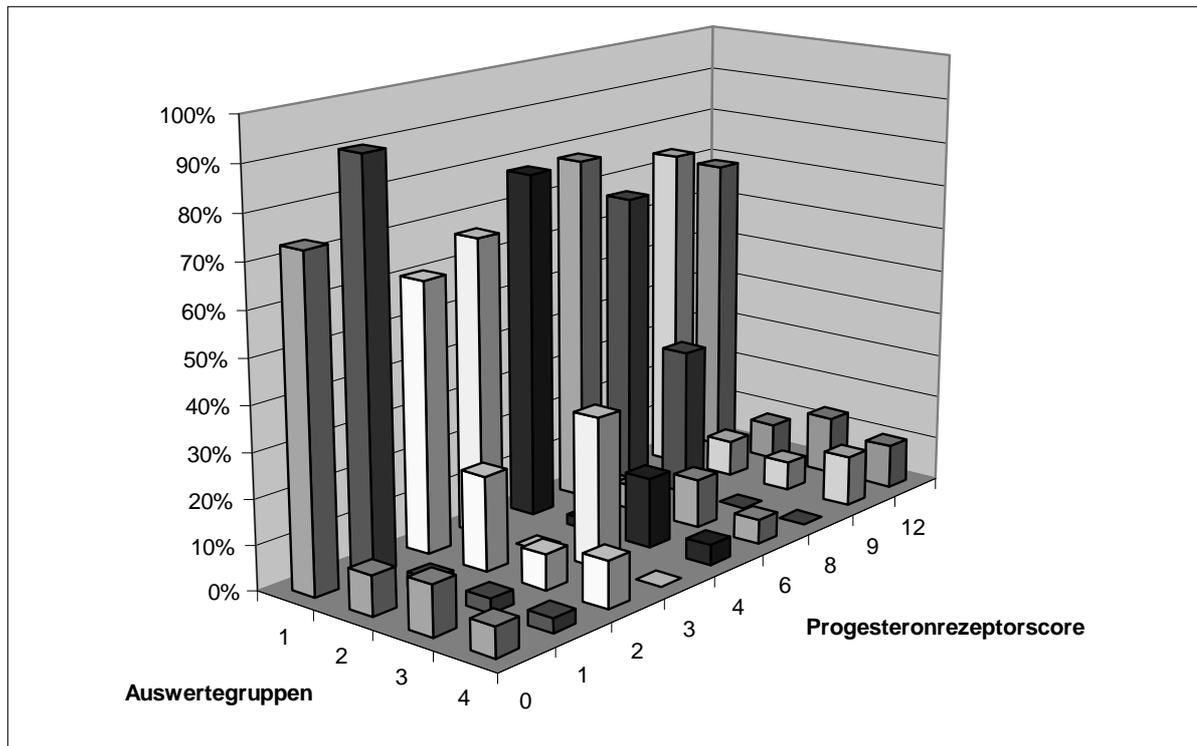
Wie schon für den Östrogenrezeptor ist es grundsätzlich auffällig, dass erhebliche Schwankungen in den Werten vorliegen, die auch in diesem Fall einen prädiktiven Wert der Rezeptorexpression auf den LN-Metastasen-Status erheblich einschränken.

**Tab. 16 Progesteronrezeptorscore in den Auswertungsgruppen**

PR-score (0-12)	1	2	3	4
0	73%	9%	11%	7%
1	90%	3%	3%	3%
2	61%	21%	8%	11%
3	67%	0%	33%	0%
4	78%	2%	16%	4%
6	78%	5%	11%	5%
8	67%	33%	0%	0%
9	74%	8%	7%	11%
12	69%	8%	13%	10%
<b>Gesamtergebnis</b>	<b>74%</b>	<b>8%</b>	<b>10%</b>	<b>8%</b>

Anmerkung: Gruppen wie in Tabelle 5

**Abb. 14 Progesteronrezeptorscore in den Auswertungsgruppen**



#### 4.4.2.3. Sentinellymphknoten und Expression des Her- neu-Onkoproteins

Während die immunhistochemische Analyse der beiden Hormon-Rezeptoren keine grundlegende Assoziation zwischen dem Auftreten von SNB-positiven versus SNB-negativen Fällen und dem Ausprägungsgrad der Rezeptorexpression gezeigt hatten, ergibt sich für die Her-2-neu-Onkoprotein-Expression eine Tendenz, die allerdings ebenso nicht statistisch signifikant ausfällt:

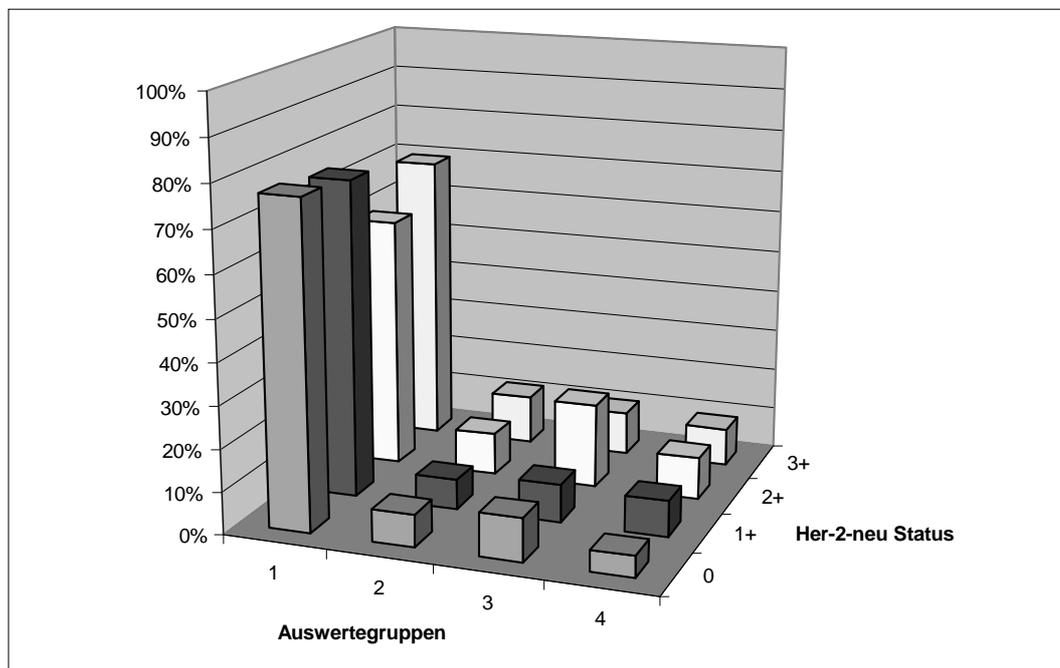
- Die Rate an SNB-negativen Fällen nimmt mit steigendem Her-2-neu-Score ab, d.h. je höher der Her-2-neu-Score ausfällt, umso höher ist die Rate an Fällen mit LN-Metastasen ( $p=0.07$ );
- Die Rate an SNB-positiven Fällen mit nachfolgendem LN-Metastasenachweis in der ALND nimmt von 5% bei Score 0 auf 8 – 10% bei Score 1+ - 3+ zu;

**Tab. 17 Her-2-neu-Score in den Auswertungsgruppen**

HER-2-neu Status	1	2	3	4
0	77%	8%	10%	5%
1+	76%	7%	9%	8%
2+	60%	10%	20%	10%
3+	69%	12%	10%	9%
<b>Gesamtergebnis</b>	<b>74%</b>	<b>8%</b>	<b>10%</b>	<b>8%</b>

Anmerkung: Gruppen wie in Tabelle 5

**Abb. 15 Her-2-neu-Score in den Auswertungsgruppen**



#### 4.4.2.4. Sentinellymphknoten und Proliferationsrate

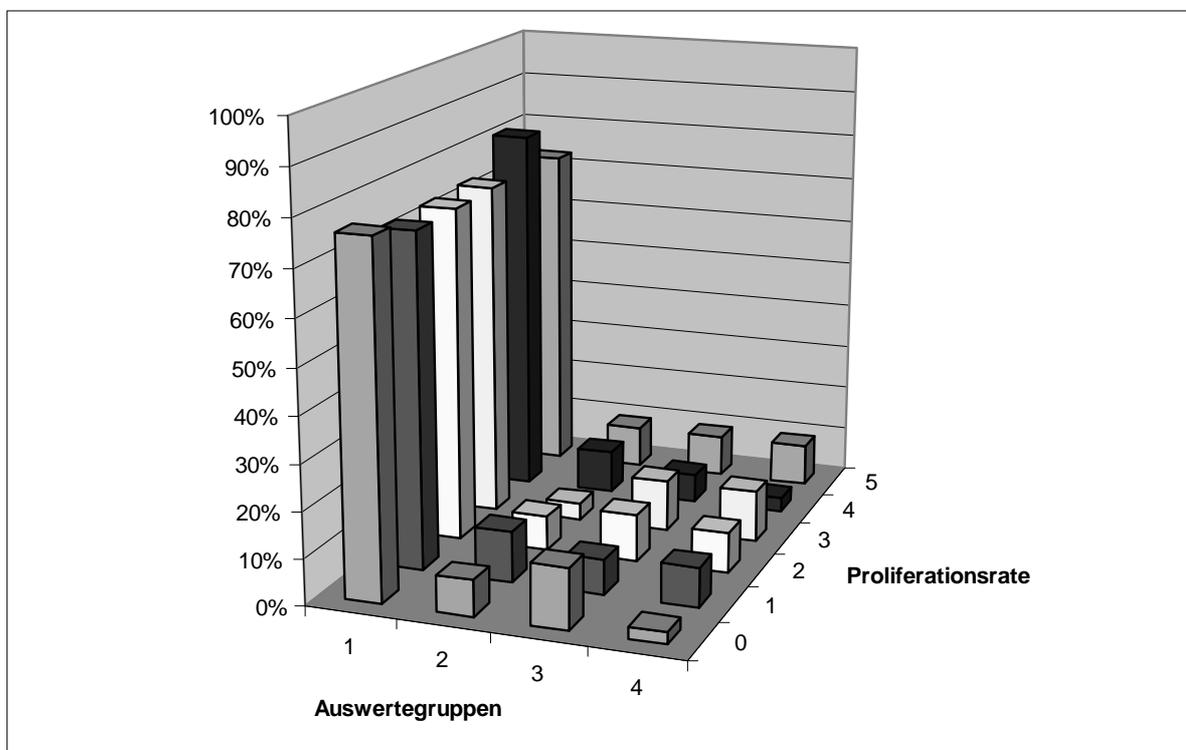
Die immunhistochemische Analyse der Proliferationsrate (durch Bestimmung des sog. Ki-67-Indexes) ergibt wiederum keine statistisch verwertbare Assoziation zwischen dem Proliferationsgrad und dem Auftreten von SNB-positiven versus SNB-negativen Fällen ( $p > 0.1$ ).

**Tab. 18 Proliferationsrate (Ki-67-Index) in den Auswertungsgruppen**

<b>Prolif-Rate (ki67)</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>
0	76%	8%	13%	3%
1	73%	11%	8%	8%
2	73%	8%	10%	9%
3	74%	4%	11%	11%
4	81%	9%	6%	3%
5	73%	9%	9%	9%
<b>Gesamtergebnis</b>	<b>74%</b>	<b>8%</b>	<b>10%</b>	<b>8%</b>

Anmerkung: Gruppen wie in Tabelle 5

**Abb. 16 Proliferationsrate (Ki-67-Index) in den Auswertungsgruppen**



Die Tumorzell- Proliferationsrate (Ki-67-Index) wird in Gruppen unterteilt: Gr. 0 = < 5% positiv markierten Zellkernen; Gr. 1 = 5-10%; Gr. 2 = 10-20%; Gr. 3 = 20-30%; Gr. 4 = 30-40%; Gr. 5 = > 40%.

## 5. Diskussion

### Klinische Wertigkeit der SNB

Die Untersuchung des axillären Lymphknotenstatus hat für Patientinnen mit invasivem Mammakarzinom eine große prognostische Wertigkeit, da ein Befall der axillären Lymphknoten mit einer erheblich schlechteren Prognose hinsichtlich einer systemischen Tumorausbreitung einhergeht. Dies hat auch unmittelbare therapeutische Konsequenzen, da der Nachweis von axillären LN-Metastasen in der Regel eine aggressivere Therapie, speziell durch Chemotherapie, nach sich zieht (52).

Neben der diagnostischen Überprüfung des axillären LN-Status führt die operative LN-Entfernung im Falle von LN-Metastasen zu einer unmittelbaren Reduktion der Gesamt-Tumorlast. Derzeit ist jedoch umstritten, ob dieser Fakt allein eine weitere prognostische Bedeutung für den Krankheitsverlauf hat.

Im Gegensatz zu der zuvor dargestellten diagnostisch-therapeutischen Notwendigkeit einer histologischen LN-Untersuchung hat die Entfernung der axillären LN-Stationen erhebliche Nebenwirkungen und kann zu einer massiven Beeinträchtigung der Lebensqualität betroffener Patientinnen, so speziell durch massives Lymphödem des betroffenen Armes, führen. Der Spagat zwischen diagnostischer Notwendigkeit und Nebenwirkungsrisiko hat in den letzten Jahren dazu geführt, dass das Konzept einer selektiven Sentinel-Lymphknotenbiopsie (SNB), das zunächst für anderen Tumoren, wie das maligne Melanom entwickelt worden war, auf das Mammakarzinom adaptiert wurde. Der große Erfolg einer vergleichsweise nebenwirkungsarmen und treffsicheren LN-Diagnostik hat der Sentinel-Technik in den letzten wenigen Jahren zu weit verbreiteter klinischer Anwendung verholfen. Dennoch stellen sich im klinischen Alltag immer wieder zwei wesentliche Fragen:

- 1.) Wie sicher ist die SNB im Hinblick auf potenziell verbliebene LN-Metastasen in der Axilla?
- 2.) Wie kann die Rate einer LN-Nachexzision bzw. einer kompletten sekundären ALND nach vorangegangener SNB reduziert werden?

Zu beiden Fragen gibt es mittlerweile zahlreiche Daten, die eine falsch negative , Rate an SNB-Ergebnissen von ca. 2 – 9 % angeben (15, 18, 46, 54, 60), und eine Rate an verbliebenen LN-Metastasen bei positivem SLN mit 35 – 51% belegen (1, 9, 13, 17, 18, 25, 29, 34, 37, 40, 43, 48, 50, 52, 55, 56, 57, 58, 59, 63). Dabei gibt es für die Prognoseabschätzung des Primärtumors eines Mammakarzinoms und den voraussichtlichen weiteren Verlauf mehrere, gut etablierte prognostische Parameter, deren Tauglichkeit für die Prädiktion noch verbliebener LN-Metastasen nach SNB in der vorliegenden Arbeit näher beleuchtet werden soll.

### **Studienpopulation und Repräsentativität der Stichproben mit SNB**

In der vorliegenden Studie wurde anhand eines Kollektivs von insgesamt 724 Patientinnen aus einem umschriebenen Zeitraum von 2,5 Jahren – sämtlich aus einer Klinik, dem Brustzentrum der AmperKliniken Dachau – retrospektiv nachuntersucht, welche Rate an verbliebenen Lymphknotenmetastasen in axillären Lymphknoten nach SNB nachgewiesen werden können. Zudem wurden gängige Prognosefaktoren für das Mammakarzinom, insbesondere Tumorgroße, Tumorzell differenzierung, Tumortyp, Uni-/Multifokalität und Lymphangiosis carcinomatosa, v.a. auch die immunhistochemisch standardmäßig bestimmten Parameter „Östrogen- und Progesteron-Rezeptoren“ (Hormon-Rezeptoren), Expressionsstatus des Her-2-neu-Onkoproteins (c-erb-B2-Rezeptor) und die immunhistochemisch bestimmte Zellproliferationsrate (Ki-67-Index) im Zusammenhang mit der Sentinel-Technik erfasst und bewertet. Die Studienpopulation gliedert sich dabei grundsätzlich in 2 Teile, eine Gruppe mit Fällen mit Anwendung der Sentinel-Technik (n=429) und als zusätzliches Referenzkollektiv eine Population mit Mammakarzinom nach kompletter axillärer Lymphknotenentfernung (n=295). Der Vergleich grundlegender Tumorparameter erlaubt eine allgemeine Einordnung des SNB-Kollektivs in ein größeres Patientinnen-Kollektiv im Hinblick auf Repräsentativität des Untersuchungskollektivs.

Dabei zeigte sich rasch, dass die Patientinnengruppe mit SNB – trotz anfänglicher naturbedingter Einschränkungen und möglichen technischen Schwierigkeiten mit der Technik – konstante und ausreichende Befunde hoher Qualität erbrachten – bei gleichzeitig wesentlich besserer Lebensqualität der

SNB- Patientinnen. Dies gründet sich auf praktisch homogener Verteilung beider Populationen (mit / ohne SLN-Technik) hinsichtlich von Tumor-relevanten Parametern, wie Tumortyp, Tumorzell-differenzierungsgrad oder Hormon-Rezeptor-Expression etc. Statistisch signifikante Unterschiede zwischen beiden Gruppen ließen sich zumindest nicht nachweisen. Hieraus lässt sich der Schluss ableiten, dass zumindest im vorliegenden Kollektiv keine (zufällige oder systematische) Selektion der SLN-Gruppe im Vergleich zu einer Gruppe mit konventioneller Lymphnodektomie aufgetreten ist.

Dem zufolge scheint es zulässig, die Befunde an der SLN-Gruppe grundsätzlich auf ein größeres Kollektiv zu übertragen, wie es in einem regional bedeutsamen Brustzentrum auftritt.

### **Zuverlässigkeit der SNB**

Zahlreiche bisherige Studien berichten von der Zuverlässigkeit der SNB im Hinblick auf die prognostische und diagnostische Aussage. So fanden Kokke et al (2005) und Torrenza et al. (51) nur von axillären Rezidiven von Einzelfällen, die unter der 5 %-Marke des jeweiligen Patientenkollektivs lagen. Palesty und Mitarbeiter (38) berichten sogar von nur 0,6 % axillärem Rezidiv. Lediglich bei Patientinnen mit multifokalen Karzinomen war die falsch-negative Rate deutlich höher, so dass die Durchführung einer SNB bei diesen Patienten nicht empfohlen wurde (60).

Geringere Unterschiede ergeben sich diesbezüglich in Studien, die eine SLN-Analyse auf dem Boden einer zusätzlichen immunhistochemischen Detektion von Tumor-Einzelzellen (ITC) durchführten. Hier lag die Rate an befallenen SLN etwas höher, allerdings ohne Nachweis einer statistisch signifikanten Korrelation zu üblichen Prognosefaktoren, wie Tumorgröße, Tumorzell-Differenzierungsgrad, Rezeptorstatus oder Lymphgefäß-Invasion. Ebenso ergab sich dadurch keine Änderung im Auftreten von Fernmetastasen und der Gesamt-Überlebensrate. Dies wurde dahin gehend interpretiert, als ein Nachweis von ITC keinen Einfluss auf das weitere biologische Verhalten zeigt (8).

Nachweis von SLN-Metastasen und prognostische Wertigkeit hinsichtlich verbliebener LN-Metastasen

Entsprechend der vorliegenden Beobachtungen ergibt sich bei SNB bei 110 der 429 Frauen mit Operation in Sentinel-Technik ein positiver Befund, d.h. ein Tumorbefall eines (oder mehrerer) SLN durch Metastasen eines gleichzeitig diagnostizierten Mammakarzinoms, d.h. in 25,6 % der mit SNB-Technik untersuchten Patientinnen ergibt sich positiver LN-Befall. Zur weiteren Befundabklärung wurde anschließend bei allen 110 Patientinnen entweder bereits unmittelbar intraoperativ eine (erweiterte) LN-Entnahme (n=34) (sog. „erweiterte SNB“) oder eine (meist zweizeitige) komplette Ausräumung der axillären LN-Gruppen (also eine ALND) vorgenommen (n=76).

Eine Aufstellung der wichtigsten neueren Literatur-Daten zur Rate an verbliebenen LN-Metastasen nach SNB-positivem Nachweis sind in der nachfolgenden Tabelle zusammengefasst. Die angegebenen Daten decken sich mit den in früheren Studien vermerkten Frequenzen (Fan et al., 2005), auf deren Aufstellung hier verzichtet wird, da diese meist nur vergleichsweise kleine Studiengruppen umfassten oder methodische Abweichungen in der Aufarbeitung erkennen ließen.

**Tabelle 19: Literaturdaten zur Häufigkeit von SLN-Befall und Befall von nachfolgendem ALND**

<b>Autor</b>	<b>Patientenzahl</b>	<b>SLN-pos.</b>	<b>sekundäre ALND-pos</b>	<b>Prädiktive Faktoren</b>
Fan et al. (2005)	390	29,2 %	34,2 %	Zahl pos. SLN
Wada et al. (2006)	726	25 %	n.a.	Zahl pos. SLN, Tumorgroße, Lymphinvasion
Ozmen et al. (2006)	384	38,5 %	51 %	Tumorgroße, Größe von SLN-pos. Extrakaps. Inf.
Lambert et al. (2006)	200	n.a.	32 %	n.a.
Van Bakker et al. (2002)	32	34 %	n.a.	Tumorgroße, Diff.-grad

Nos et al. (2003)	800	32,8 %	46,8 %	Tumorgröße, Größe von SLN-pos.
Houvenaeghe et al. (2006)	700	55,4 %	13,4 %	Tumorgröße, Tumorstadium, Lymphinvasion.
Rahusen et al. (2001)	255	36 %	41 %	n.a.
Sachdev et al. (2002)	190	35,3 %	31,3 %	Tumorgröße, Größe von SLN-pos. Lymphinvasion
Veronesi et al. (2001)	379	24,9 %	33 %	Tumorgröße, Diff.-grad Prolif.-Index
Veronesi et al. (2003)	516	35,5 %	n.a.	Tumorgröße, Lymphinvasion
Viale et al. (2004)	3464	33,2 %	n.a.	Tumorgröße, Tumortyp, Multifokalität, Lymphinvasion Progesteron-Rez Her-2-Status
Tan et al. (2005)	644	13,4 %	38 %	Zahl von SLN-pos.
Chua et al. (2001)	167	47 %	55 %	Tumorgröße Zahl an SLN-pos.
Hung et al. (2005)	139	40 %	31 %	Tumorgröße

Diese Übersicht ergibt somit in zahlreichen Literaturberichten eine Rate an positivem SLN-Befall in 24,9 – 55,4 %, so dass die in der vorliegenden Studie festgestellte Rate an 25,6 % SLN-Befall im unteren Bereich der angegebenen Datenspanne liegt, grundsätzlich jedoch den bisherigen Daten entspricht.

Neben der Häufigkeit von SLN-Metastasen ist von großer Bedeutung, inwieweit Prognose-relevante Zusammenhänge mit anderen Tumorparametern abgeleitet werden können. Hierzu liegen teilweise unterschiedliche Daten in der Literatur vor, die für mehrere Faktoren einen Zusammenhang mit einem SLN-Befall ergeben. Dies deutet auf Unterschiede in den Untersuchungs-Populationen, der Analyse-Methodik oder nicht weiter identifizierbare Ursachen hin. In der Literatur wird hierzu berichtet:

Die Rate an verbliebenen LN-Metastasen bei positivem SLN wird in den aufgelisteten Arbeiten zwischen 13,4 und 55 % der zusätzlich entnommenen LN angegeben. Damit ergibt sich eine erhebliche Spannweite in den Beobachtungen, deren Ursache aktuell offen bleiben muss, insbesondere wenn man weitgehend gleiche Vorgehensweisen in der histopathologischen Aufarbeitung und Untersuchungstechnik in den verschiedenen Studien unterstellt. In der hier durchgeführten Analyse konnten zusätzlich LN-Metastasen bei positivem SLN in 33,6 % der Fälle nachgewiesen werden. Diese vergleichsweise niedrige Anzahl ist zunächst allein schon durch die geringere Gesamt-Zahl an SLN-positiven Fällen zu erklären, die folgerichtig zu einer geringeren Frequenz an ALND – Nachresektionen des axillären Lymphapparates geführt hat. Setzt man die Rate an positiven SLN zu metastatisch infiltrierte LN in der nachfolgenden ALND in Beziehung, so lassen sich ähnlich Quotienten wie in der hier vorliegenden Studie ableiten. Insgesamt also lässt sich festhalten, dass die Rate an nachträglich verifiziertem LN-Befall im hier untersuchten Kollektiv relativ niedrig liegt.

### **Risikofaktoren für SLN-Metastasen und verbliebene LN-Metastasen nach SNB**

Hinsichtlich der Risikofaktoren zum Nachweis positiver LN in einer nachträglichen ALND bei positivem SLN finden sich in der Literatur einige sehr konstant aufgeführte Faktoren, wie Größe des Primärtumors und Zahl und Größe eines befallenen SLN (vgl. Tabelle 19). In praktisch allen bisherigen Studien ließ sich ein Zusammenhang zwischen Größe des Primärtumors und der Rate an verbliebenen LN-Metastasen im ALND belegen. Auch in der vorliegenden Studie kann dieser Zusammenhang bestätigt werden, da kleine Tumoren (z.B. pT1a/b) deutlich weniger SNB-positive Fälle aufweisen und die Rate an positiven LN in der ALND-Komplettierung ebenfalls bei kleinen Tumoren niedriger lag als bei großen Tumoren (pT2 und mehr).

Ebenso häufig wie die Tumorgöße des Primärtumors sind in bisherigen Studien als prädiktive Parameter die Zahl und Größe befallener SLN genannt. Häufig wird dabei insbesondere die Unterscheidung zwischen mikro- und makroinvasiven Tumorherden im SLN als prognostisch bereits ausreichend relevant angesehen,

die Grenzgröße zwischen beiden liegt bei 0,2 cm Durchmesser. In der hier vorliegenden Studie können die Beobachtungen zur Bedeutung der Zahl befallener SLN weitgehend bestätigt werden. Es ließ sich feststellen, dass im nachfolgenden ALND bei positivem SLN in ca. 75% der Fälle mit nur einer SLN-Metastase keine weiteren LN-Metastasen vorlagen, hingegen bei mehr als einem positivem SLN die Rate erheblich abnahm.

Als weitere Prognosefaktoren wurden bislang gelegentlich der Tumorzell-Differenzierungsgrad, der Nachweis einer Lymphgefäß-Infiltration, Multifokalität, Proliferations-Index der Tumorzellen, sowie der Status an Progesteron-Rezeptoren und Her-2-neu-Onkogen-Expression genannt (vgl. Tabelle 19). In der vorliegenden Studie wiesen einige der genannten Faktoren tatsächlich eine statistische Assoziation zum Auftreten von zusätzlichen LN-Metastasen auf. Dies gilt für den Tumorzell-Differenzierungsgrad, v.a. zwischen G1 versus G2/G3-Tumoren, und multifokales Tumorwachstum. Für letzteres konnte eine Assoziation zwischen LN-Befall in der endgültigen ALND und dem Auftreten zweier (bifokaler Tumoren) oder mehrerer Tumorherde (multifokal) hergestellt werden. Eine statistische Beziehung zwischen den anderen zuvor aufgelisteten Parametern hingegen liegt nicht vor, wobei beispielsweise die Lymphgefäß-Infiltration wegen geringer Fallzahlen keine statistische Aussage erlaubt, möglicherweise bei größeren Fallzahlen hier jedoch eine statistische Aussage möglich wäre. Die Klärung bleibt weiteren Studien vorbehalten.

In der vorliegenden Untersuchung konnte keine Assoziation zwischen Hormon-Rezeptor-Expression und SLN-Befall bzw. Non-Sentinel-Lymphknoten-Befall hergestellt werden. Dies gilt – wie übrigens durchgehend in allen Literaturberichten hierzu – für die Expression des Östrogen-Rezeptors. Eine Assoziation zur Expression des Progesteron-Rezeptors, wie in einzelnen früheren Studien berichtet (Viale et al., 2004), konnte statistisch hier nicht bestimmt werden. Allerdings liegt auch im hier erfassten Kollektiv eine Tendenz zum Auftreten von positiven SLN und im Nachweis verbliebener LN-Metastasen bei komplettierender ALND mit niedrigem Wert des Progesteron-Rezeptors vor. Inwieweit dies abhängig ist vom Untersuchungskollektiv muss offen bleiben.

Ähnliches gilt für die Expression des Her-2-neu-Onkoproteins, das als Prognosefaktor – zusammen mit der Therapieoption durch Antikörper – gilt. Nathanson et al. (33) hatten an einem Kollektiv von 1055 Patientinnen eine Korrelation zwischen Her-2-neu-Überexpression und SLN-Metastasen festgestellt. Auch im vorliegenden Kollektiv hatten Fälle mit Her-2-neu-Überexpression eine höhere Rate an SLN-Metastasen, ebenso wie die Tendenz bestand, dass mit Her-2-neu-Überexpression eine höhere Rate an verbliebenen LN-Metastasen vorlag. Dies ist jedoch nicht statistisch signifikant.

Schließlich wurde in der hier durchgeführten Studie explizit der Tumortyp in die Auswertung mit einbezogen. Dabei zeigte sich, dass es grundsätzlich – und statistisch dementsprechend nicht nachweisbar – keine signifikanten Unterschiede in der Rate an Metastasen in SLN und Fällen mit noch verbliebenen LN-Metastasen zwischen den häufigen Tumortypen des invasiv duktales und invasiv lobulären Karzinoms ergaben. Dies steht im Gegensatz zur Studie von Viale et al. (2004) die eine prognostische Bedeutung des Tumortyps bezogen auf den SLN-Befall angeben. Auch eine Ausdehnung der Analyse auf Fälle mit extensivem und denjenigen mit prädominanten intraduktalen Tumoranteilen ergab keine signifikanten prognostischen Aussagen, so dass in den größten Gruppen von Mammakarzinomen der Tumortyp hinsichtlich des SNB und verbliebener Metastasen keine Informationen liefert.

Abweichend hiervon sind in tubulären Karzinomen in unserer Studie keine LN-Metastasen nachweisbar gewesen, in muzinösen Karzinomen nur eine sehr niedrige Rate, die hier sämtlich mit Entfernung des SLN erfasst waren. Die niedrige Zahl an Fällen in beiden Gruppen lässt bislang noch keinen weiteren Schluss hinsichtlich einer prognostischen oder therapeutischen Relevanz zu, doch sollte dieser auffällige Befund in weiteren Studien abgeklärt werden.

### **Schlussfolgerungen aus der vorliegenden Studie**

Die vorliegende Untersuchung bestätigt zunächst die bisherigen vielfachen Beobachtungen, dass

- die SNB mit erheblicher diagnostischer Sicherheit hinsichtlich des Lymphknoten-Status beim Mammakarzinom versehen ist.
- die prognostische Relevanz in der Prädiktion von verbliebenen Metastasen in LN außerhalb der SLN-Gruppe vor allem in Tumorgröße, Zahl und Größe der befallenen SLN liegt.
- In einzelnen Tumorgruppen auf eine erweiterte LN-Entfernung durch nachfolgende ALND evtl. verzichtet werden kann, sofern der Tumor in einen prognostisch günstigen Typ fällt (tubulär / muzinös), der Primärtumor klein ist (d.h. üblicherweise < 2 cm), nur ein SLN tumorbefallen ist, ggf. die SLN-Metastase als Mikrometastase zu klassifizieren ist und der Tumor gut differenziert ist (G1).

Hieraus lässt sich ein Entscheidungsbaum entwickeln, der in der Bestimmung der Prognose bei positivem SLN hilfreich sein kann. Hinsichtlich der Prognose existiert bereits ein Normogramm, das auch die meisten Parameter, wie in der vorliegenden Studie umfasst (25, 48).

Es lassen sich folglich spezifische Parameter und Kriterien entwickeln, die eine zusätzlich ALND bei positivem SLN überflüssig erscheinen lassen. Je mehr Parameter dabei in die vorgenannte Auflistung fallen, umso besser ist die Prognose hinsichtlich weiterer tumorfreier LN axilläre zu sehen. Allerdings ist dabei zu bedenken, dass keine Aussagen zu 100 % getroffen werden können, da ein kleiner verbliebener Teil an Patientinnen auch in den prognostisch günstigen Gruppen eine verbliebene LN-Metastase aufweisen können. In jedem Falle ist ein vorsichtiges Umgehen mit den Kriterien empfehlenswert, ebenso wie regelmäßige, ggf. auch kurzfristige Kontrollen wichtig sind.

## 6. Zusammenfassung

Durch die Einführung des SNB-Verfahrens in der Diagnostik des Mammakarzinoms konnte die Lebensqualität von betroffenen Patientinnen erheblich verbessert werden. Neben der Überprüfung der Zuverlässigkeit in der Erfassung der jeweils zutreffenden LN spielt die Aussage über das Risiko evtl. noch in-situ verbliebener LN-Metastasen eine zentrale Rolle.

In der vorliegenden Arbeit wurde insbesondere der zweiten Frage nachgegangen und anhand einer gut definierten Population primärer Mammakarzinome überprüft, inwieweit prädiktive Faktoren aus dem Primärtumor abgeleitet werden können, die bei positivem SLN eine Aussage über die mehr oder minder zwingende Komplettierung der Axilladisektion erlauben.

Hierzu wurden zunächst 724 Patientinnen mit invasivem Mammakarzinom nach Operation mit Lymphknotendisektion im Zeitraum zwischen 1. Januar 2003 und 31. Juli 2005 erfasst. Das Untersuchungsgut des Instituts für Pathologie, Klinikum München-Bogenhausen, stammte vollständig aus dem OP-Material des Brustzentrums Dachau der AmperKliniken AG Dachau. Aus dieser Gesamtstichprobe wurden 2 Gruppen gebildet, eine mit SNB (n=429) und eine mit primärer ALND (n=295). Als Prognose-relevante Parameter wurden ausgewählt: Alter der Patientinnen, Tumortyp, Tumorgröße, Zahl evtl. befallener SLN, Multifokalität, Lymphangiosis bzw. Hämangiosis carcinomatosa, Hormonrezeptorstatus (immunreaktiver Score nach Remmele): im Einzelnen der Östrogenrezeptor-Score und Progesteronrezeptor-Score, des weiteren der Her-2-neu-Status, Proliferationsrate und Tumor-Differenzierungsgrad (G1-3 nach Broders).

Die Überprüfung der Repräsentativität beider Untersuchungs-Stichprobe ergab keine statistisch signifikanten Unterschiede, so dass die Beobachtungen an der SNB-Gruppe als repräsentativ für die Gesamtpopulation gewertet werden können. Von den 429 Patientinnen mit SNB wiesen 319 tumorfreie SLN und 110 einen oder mehrere positive SLN (25,6 %) auf. Von den 110 SNB-positiven Patientinnen wurde in 34 Fällen bereits intraoperativ eine erweiterte SNB vorgenommen, in 76 Fällen mit SNB-positiven Erstergebnis wurde eine komplette

ALND nachfolgend durchgeführt. In 35 Fällen wurden dabei weitere LN-Metastasen gefunden (33,6 %).

Die statistische Untersuchung ergab signifikante Korrelationen zwischen verbliebenen LN-Metastasen (bei Komplettierung der ALND nach positivem SLN) und der Größe des Tumors, dem Tumorzell-Differenzierungsgrad, bestimmten Tumortypen (tubuläres und muzinöses Karzinom) und der Multifokalität. Statistisch zwar nicht signifikante jedoch tendenziell vorhandene Korrelationen bestanden zwischen hohem Progesteron-Rezeptor- und Her-2-neu-Onkoprotein-Status und verbliebener LN-Metastase.

Zusammenfassend spielt somit die SNB eine zunehmend wichtigere diagnostische Rolle. Bei positivem SLN ist in der Regel eine Komplettierung der Axilladisektion angezeigt. Hierauf kann bei niedrigem Risiko auf verbliebene LN-Metastasen verzichtet werden, wenn möglichst viele der nachfolgenden Konstellationen gegeben sind:

- Kleiner (Primär-)Tumor (< 2 cm)
- Hoher Differenzierungsgrad (G 1 nach Broders)
- Bestimmter Tumortyp (tubuläres oder muzinöses Karzinom)
- Unifokaler Tumor
- Niedriger Expressions-Status für den Progesteronrezeptor
- Niedriger Expressions-Status für das Her-2-neu-Onkoprotein.

Abzuwägen ist dabei stets das Morbiditätsrisiko einer kompletten Axilladisektion (Lymphödem, Schmerzen etc.) und die Wahrscheinlichkeit, dass verbliebene LN-Metastasen noch zu entfernen sind.

## 7. Literaturverzeichnis

1. Bakker den M.A., van Weezenberg A., de Kanter A.Y. et al. (2002): „*Non-sentinel lymph node involvement in patients with breast cancer and sentinel node micrometastasis; too early to abandon axillary clearance.*” *Journal of clinical pathology* 55: 932-935
2. Barranger E., Countant C., Flahaut A., Delpech Y., Darai E., Uzan S. (2005): “*An axilla scoring system to predict non-sentinel lymph node status in breast cancer patients with sentinel lymph node involvement.*” *Breast cancer research and treatment* 91(2): 113-9
3. Barranger E., Dubernard G., Fleurence J., Antoine M., Darai E., Uzan S. (2005): “*Subjective morbidity and quality of life after sentinel node biopsy and axillary lymph node dissection for breast cancer.*” *Journal of surgical oncology* 92(1): 17-22
4. Bane A.L., Tjan S., Parkes R.K., Andrulis I., O`Malley F.P. (2005): “*Invasive lobular carcinoma: to grade or not to grade.*” *Modern Pathology* 18(5): 621-8
5. Brogi E., Torres-Matundan E., Tan L.K. et al. (2005): “*The results of frozen section, touch preparation, and cytological smear are comparable for intraoperative examination of sentinel lymph nodes: a study in 133 breast cancer patients.*” *Annals of surgical oncology* 12(2): 173-80
6. Celebioglu F., Sylvan M., Perbeck L., Bergkvist L., Frisell J. (2006): “*Intraoperative sentinel lymph node examination by frozen section, immunohistochemistry and imprint cytology during breast surgery-A prospective study.*” *European journal of cancer* 42(5): 617-20
7. Chagpar A. B. and Kelly M McMasters (2004): “*Sentinel lymph node biopsy for breast cancer: from investigational procedure to standart practice.*” *Expert review of anticancer therapie* 4(5): 903-912
8. Chagpar A., Middleton L.P., Sahin A.A., Meric-Bernstam F., Kuerer H.M., Feig B.W. et al (2005): “*Clinical outcome of patients with lymph node-negative breast carcinoma who have sentinel lymph node micrometastases detected by immunohistochemistry.*” *American cancer society* 103(8): 1581-6
9. Chua B., Ung O., Taylor R., Bilous M., Salisbury E., Boyages J. (2001): “*Treatment implications of a positive sentinel lymph node biopsy for patients with early-stage breast carcinoma.*” *American cancer Society* 92(7): 1769-74
10. Cserni G., Bianchi S., Boecker W., Decker T., Lacerda M., Rank F. et al. (2005): “*Improving the reproducibility of diagnosing micrometastases and isolated tumor cells.*” *American cancer society* 103(2): 358-67
11. D`Errico A., Grassigli A., Gruppioni E., Fiorentino M., Corti B., Gabusi E. et al. (2004): “*Thorough intraoperative analysis of breast sentinel lymph node biopsies: histologic and immunohistochemical findings.*” *Surgery* 135(3): 248-54
12. Esteva F.J., Sahin A.A., Cristofanilli M., Coombes K., Lee S.J. et al. (2005): “*Prognostic role a multigene reverse transcriptase-PCR assay in patients with node-negative breast cancer not receiving adjuvant systemic therapy.*” *Clinical cancer research* 11 (9): 3315-9

13. Fan Y.G., MD, Tan Y.Y., FRCS, Wu Ch.T., MD, Treseler P., MD, Lu Y., PhD et al. (2005): *"The effect of sentinel node tumor burden on non-sentinel node status and recurrence rates in breast cancer."* Annals of surgical oncology 12(9): 705-711
14. Gray R.J., Pockaj B.A., Conley C.R. (2004): *"Sentinel lymph node metastases detected by immunohistochemistry only do not mandate complete axillary lymph node dissection in breast cancer."* Annals of surgical oncology 11(12): 1056-1060
15. Gui G.P., Joubert D.J., Reichert R., Ward A., Lakhani S., Osin P., Nerurkar A. et al. (2005): *"Continued axillary sampling is unnecessary and provides no further information to sentinel node biopsy in staging breast cancer."* European journal of surgical oncology 31(7): 707-714
16. Hornberger J., MD, Cosler L. E., PhD, RPh; and Lyman G.H., MD. (2005): *"Economic analysis of targeting chemotherapy using a 21-gene RT-PCR assay node-negative, estrogen-receptor-positive, early-stage breast cancer."* The american journal of managed care 11: 313-324
17. Houvenaeghel G., Nos C., Mignotte H., Classe J.M., Giarid S., Rouanet P. et al. (2006) : *"Mikrometastasis in sentinel lymph node in a multicentric study: predictive factors of non-sentinel lymph node involvement-groupe des chirurgiens de la federation des centres de lutte contre le cancer."* Journal of clinical oncology 24(12) : 1-9
18. Hung W.K., Chan M.C., Mak K.L., Chong S.F., Lau Y., Ho C.M., Yip A.W. (2005) : *"Non-sentinel lymph node metastases in breast cancer patients with metastatic sentinel nodes."* ANZ Journal of surgery 75(2): 27-31
19. Kahle B., Hoffend J., Hartschuh W., Petzoldt D. (2000) : *"Sonographie des Sentinel-Kymphknotens bei malignem Melanom."* Hautarzt 12: 915-919
20. Klevesath M.B., Bobrow L.G., Pinder S.E., Purushotham A.D. (2005): *"The value of immunohistochemistry in sentinel lymph node histopathology in breast cancer."* British journal of cancer 92(12): 2201-2205
21. Kokke M.C., Jannink I., Barneveld P.C., van der Linden J.C., Gelderman W.A., Wissing J.C., Bosscha K. (2005): *"Incidence of axillary recurrence in 113 sentinel node negative breast cancer patients: a 3-year follow-up study."* European journal of surgical oncology 31(3): 221-225
22. Koller J., Rettenbacher L.(2000): *"Sentinel-Lymph Node-Biopsie"* Hautarzt 1: 47-54
23. Kuijt G.P., Voogd A.C., van de Poll-Franse L.V., et al. (2005): *"The prognostic significance of axillary lymph-node micrometastases in breast cancer patients."* European journal of surgical oncology 31: 500-505
24. Kühn T., Bembenek A., Büchels H., Decker T., et al. (2003): *"Sentinel-Node-Biopsie beim Mammakarzinom."* Geburtsh. Frauenheilk; 63: 835-840 Georg Thieme Verlag Stuttgart
25. Lambert L.A., MD; Ayers G.D., MS, Hwang R.F., MD, Hunt K.K., MD, Ross M.I., MD, Kuerer H.M., MD ,PhD et al. (2006): *"Validation of a breast cancer nomogram for predicting nonsentinel lymph node metastases after a positive sentinel node biopsy."* Annals of surgical oncology 13(3): 310-320

26. Langer I., Marti W.R., Guller U., Moch H., Harder F., Oertli D., Zuber M. (2005): *"Axillary recurrence rate in breast cancer patients with negative sentinel lymph node (SLN) or SLN micrometastases: prospective analysis of 150 patients after SLN biopsy."* Annals of surgical oncology 241(1):152-8
27. Langer S., Guenther J.M., Haigh P.I., Difronzo L.A. (2004): *"Lymphatic mapping improves staging and reduces morbidity in women undergoing total mastectomy for breast cancer."* The american surgeon 70(10): 881-5
28. Lin K.M., MD, FACS, Patel T.H., MD, Ray A., MD, Ota M. et al. (2004): *"Intradermal Radioisotope Is Superior to peritumoral Blue Dye or Radioisotope in Identifying Breast Cancer Sentinel Nodes."* Journal the american college of surgeons 199: 561-566
29. Luini A., Galimberti V., Gatti G., Arnone P., Vento A.R., Trifiro G., Viale G. 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 research and treatment 89 (2): 159-163
30. Martin R.C. 2nd, Chagpar A., Scoggins C.R., Edwards M.J., Hagendoorn L., Stromberg A.J. et al. (2005): *"Clinicopathologic factors associated with false-negative sentinel lymph-node biopsy in breast cancer."* Annals of surgery 241(6): 1005-12
31. Moriva T., Usami S., Tada H., Kasajima A., Ishida K. et al. (2004): *"Pathological evaluation of sentinel lymph nodes for breast cancer."* Asian journal of surgery 27(4): 256-61
32. Mullenix P.S., Brown T.A., Meyers M.O., Giles L.R., Boraas M.C., Hoffman J.P., Eisenberg B.L., Torosian M.H. (2005): *"The association of cytokeratin-only-positive sentinel lymph nodes and subsequent metastases in breast cancer."* The american journal of surgery 189(5): 606-609
33. Nathanson S.D., Slater R., Debruyne D., Kapke A., Linden M. (2006): *"Her-2/neu expression in primary breast cancer with sentinel lymph node metastasis."* Annals of surgical oncology 13(2): 205-13
34. Nos C., Harding-MacKean C., Freneaux P., Trie A., Falcou M.C., Sastre-Garau X. and Clough K.B. (2003): *"Prediction of tumour involvement in remaining axillary lymph nodes when the sentinel node in a woman with breast cancer contains metastases."* British journal of surgery 90: 1354-1360
35. Nos C., Freneaux P., Louis-Sylvestre Ch. et al. (2003): *"Macroscopic quality control improves the reliability of blue dye-only sentinel lymph node biopsy in breast cancer."* Annals of surgical oncology 10(5): 525-530
36. Okamoto T., Yamazaki K., Kanbe M., Kodama H. et al. (2005): *"Probability of axillary lymph node metastasis when sentinel lymph node biopsy is negative in Women with clinically node negative breast cancer: a bayesian approach."* Breast cancer 12(3): 203-10
37. Ozmen V., Karanlik H., Cabioglu N., Igci A., Kecer M., Asoglu O., Tuzlali S. and Mudun A. (2006): *"Factors predicting the sentinel and non-sentinel lymph node metastases in breast cancer."* Breast cancer research and treatment 95:1-6
38. Palesty J.A., Foster J.M., Hurd T.C., Watroba N., Rezaishiraz H., Edge S.B. (2006): *"Axillary recurrence in women with a negative sentinel lymph node and*

*no axillary dissection in breast cancer.*" Journal of surgical oncology 93(2): 129-132

39. Purushotham A.D., Upponi S., Klevesath M.B., Bobrow L. et al. (2005): *"Morbidity after sentinel lymph node biopsy in primary breast cancer; results from a randomized controlled trial."* Journal of clinical oncology 23(19): 4312-4321
40. Rahusen F.D., MD, Torrenge H., MD, van Diest P.J., MD, PhD, Pijpers R., MD et al. (2001): *"Predictive factors for metastasis involvement of nonsentinel nodes in patients with breast cancer."* Archives of surgery 136: 1059-1063
41. Rietman J.S., Geertzen J.N., Hoekstra H.J., Baas P., Dolsma W.V., de Vries J., Groothoff J.W., Eisma W.H., Dijkstra P.U. (2005): *"Long term treatment related upper limb morbidity and quality of life after sentinel lymph node biopsie for stage I or II breast cancer."* European journal of surgical oncology 32(2): 148-52
42. Rutlege H., Davis J., Chiu R., Cibull M. et al. (2005): *"Sentinel node micrometastasis in breast carcinoma may not be an indication for complete axillary dissection."* Modern pathology 18: 762-768
43. Sachdev U., MD, Murphy K., BA, Derzie A., MD, Jaffer S., MD, Bleiweiss I.J., MD, Brower S., MD. (2002): *"Predictors of nonsentinel lymph node metastasis in breast cancer patients."* The american journal of surgery 183(3): 213-217
44. Sakorafas G.H., Geraghty J., Pavlakis G. (2004): *"The clinical significance of axillary lymph node micrometastases in breast cancer."* European journal of surgical oncology 30(8): 807-16
45. Shin J.H., Choi H.Y., Moon B.I., Sung S.H. (2004): *"In vitro sonographic evaluation of sentinel lymph nodes for detecting metastasis in breast cancer."* Journal of ultrasound in medicine 23: 923-928
46. Schmidt M.L., MD, Janssen C.M., MD, Kuster D.M., MD, Bruggink E.D. et al. (2005): *"Axillary recurrence after a negative sentinel node biopsy for breast cancer: incidence and clinical significance."* Annals of surgical oncology 12(1): 29-33
47. Schrenk P., Konstantiniuk P., Wolf S., Bogner S., Haid A., Nemes C., Jagoutz-Herzlinger M., Redtenbacher S. (2005): *"Prediction of non-sentinel lymph node status in breast cancer with a micrometastatic sentinel node."* British journal of surgery 92: 707-13
48. Specht M.C., MD, Kattan M.W., PhD, Gonen M., PhD, Fey J. MPH et al. (2005): *"Predicting nonsentinel node status after positive sentinel lymph biopsy for breast cancer: clinicians versus nomogram."* Annals of surgical oncology 12(8): 654-659
49. Taback B., Hashimoto K., Kuo C.T., Chan A., Giuliano A.E., Hoon D.S. (2002): *"Molecular lymphatic mapping of the sentinel lymph node."* American journal of pathology 161 (4): 1153-61
50. Tan Y.Y., Fan Y.G., Lu Y., Hwang S., Ewing C., Esserman L., Morita E., Treseler P., Leong S.P. (2005): *"Ratio of positive to total number of sentinel nodes predicts nonsentinel node status in breast cancer patients."* The breast journal 11(4): 248-53

51. Torrenza H., Fabry H., van der Sijp J.R., van Diest P.J. et al. (2004): "Omitting axillary lymph node dissection in sentinel node negative breast cancer patients is safe: a long term follow-up analysis." *Journal of surgical oncology* 88(1): 4-7
52. Tumorzentrum München (2005): "Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge Mammakarzinome". 10. Auflage
53. Veronesi U., MD, Galimberti V., MD, Zurrada S., MD, Pigatto F., MD et al. (2001): "Sentinel lymph node biopsy as an indicator for axillary dissection in early breast cancer." *European journal of cancer* 37: 454-458
54. Veronesi U., MD, Paganelli G., MD, Viale G., MD et al. (2003): "A randomized comparison of sentinel node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer." *The New England journal of medicine* 349: 546-53
55. Veronesi U., MD, Galimberti V., MD, Mariani L., MD, Gatti G., MD et al. (2005): "Sentinel node biopsy in breast cancer: early results in 953 patients with negative sentinel node biopsy and no axillary dissection." *European journal of cancer* 41: 231-237
56. Viale G., MD, Sonzogni A., MD, Pruneri G., MD, Maffini F., MD, Masullo M., MD et al. (2004): "Histopathologic examination of axillary sentinel lymph nodes in breast carcinoma patients." *Journal of surgical oncology* 85: 123-128
57. Viale G., MD, Zurrada S., MD, Maiorano E., MD, Mazzarol G., MD, Pruneri G., MD, Paganelli G., MD et al. (2005): "Predicting the status of axillary sentinel lymph nodes in 4351 patients with invasive breast carcinoma treated in a single institution." *American cancer society* 103(3): 492-500
58. Viale G., MD, Mastropasqua M.G., MD, Maiorano E et al. (2006): "Pathologic examination of the axillary sentinel lymph nodes in patients with early-stage breast carcinoma: current and resolving controversies on the basis of the European institute of oncology experience." *Virchows Archiv: an international of pathology* 448: 241-247
59. Viale G., MD, Maiorano E., MD, Pruneri G., MD, Mastropasqua M.G., MD, Valentine S. et al. (2006): "Predicting the risk for additional axillary metastases in patients with breast carcinoma and positive sentinel lymph node biopsy." *Annals of surgery* 241 (2): 319-325
60. Vijayakumar V., Boerner P.S., Jani A.B., Vijayakumar S. (2005): "A critical review of variables affecting the accuracy and false-negative rate of sentinel node biopsy procedures in early breast cancer." *Nuclear medicine communications* 26(5): 395-405
61. Voogd A.C., Cranenbroek S., de Boer R., Roumen R.M.H, Rutten H.J.T, van der Sangen M.J.C. (2005): "Long-term prognosis of patients with axillary recurrence after axillary dissection for invasive breast cancer." *The journal of surgical oncology* 31(5): 485-489
62. Wada N., MD, Shigeru Imoto, MD, Cahisako Yamauchi, MD et al. (2005): "Correlation between concordance of tracers, order of harvest, and presence of metastases in sentinel lymph nodes with breast cancer." *Annals of surgical oncology* 12 (6): 497-503
63. Wada N., MD, Imoto S., MD, Yamauchi C., MD, Hasebe T., MD, Ochiai A. MD (2006): "Predictors of tumour involvement in remaining axillary lymph nodes of

*breast cancer patients with positive sentinel lymph node.*” European journal of surgical oncology 32(1): 29-33

64. Zavagno G., Rubello D., Franchini Z., Meggiolaro F., Ballarin A., Casara D. et al. (2005): “*Axillary sentinel lymph nodes in breast cancer: a single lymphatic pathway drains the entire mammary gland.*” European journal of surgical oncology 31: 479-484

## **8. Danksagung**

Herrn Prof. Dr. med. A. Nerlich gilt mein Dank für die Überlassung des Thema und für die Möglichkeit, die Arbeit in der Abteilung durchführen zu können. Ich bedanke mich auch für die freundliche Betreuung und stete Unterstützung bei der Verfassung der Arbeit.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. med. H. Rohrbach für die statistische Aufarbeitung, unermüdliche Mitbetreuung und wertvollen Anregungen.

## 9. Lebenslauf

---

### Persönliche Angaben

*Geburtstag:* 16.01.1969  
*Geburtsort:* Kasan (Russland)  
*Eltern:* L.Popova (Dozentin Chemie) und A.Schalmann (Professor Chemie)  
*Familienstand:* geschieden, 1 Kind  
*Staatsangehörigkeit:* deutsch

---

### Schulbildung

09 / 75 - 06 / 85      **Gymnasium Kasan**  
(Abschluß: Hochschulreife)

---

### Studium

10 / 85 – 06 / 91      **Staatliche Medizinische Hochschule Kasan**  
Studium der Humanmedizin mit Schwerpunkt Pädiatrie  
28.06.1991      **Abschluß: Staatsprüfung**

---

### Berufstätigkeit, ärztliche Weiterbildung

06 / 91 - 06 / 92      **Dermatologische Republiksklinik, Kasan**  
Internatur (entspricht dt. AiP)  
26.06.1992      **Abschluß: Staatsprüfung**  
06 / 92 - 01 / 98      **Dermatologische Republiksklinik, Kasan**  
Ärztin für Haut- und Geschlechtskrankheiten

---

### Fortbildungen

05 / 93      Einwöchiger Lehrgang (Vollzeit) für pädiatrische Dermatologie am Republikzentrum für medizinische-soziale Rehabilitation von Kinder in Jekaterinburg  
10 / 93      Vierwöchiger Lehrgang (Vollzeit) Aktuelle Probleme der medizinische Genetik in Moskau  
06 / 94      Vierwöchiger Lehrgang (Vollzeit) für Allergologie am Staatlichen Fortbildungsinstitut für Ärzte in Kasan

01 / 95	Vierwöchiger Lehrgang (Vollzeit) für Diagnostik und Therapie der Haut- und Geschlechtskrankheiten an der Russischen medizinischen Akademie in Moskau
02 / 95	Vierwöchiges Praktikum an der Abteilung für pädiatrische Dermatologie an der Russischen medizinischen Akademie in Moskau
26.05.96	Attestations-Prüfung zur Annerkennung als Ärztin für Haut- und Geschlechtskrankheiten der II. Kategorie nach der russischen Weiterbildungsordnung

---

### **Integration in die Bundesrepublik Deutschland**

13.01.1998	Einreise nach Deutschland
03 / 98 – 08 / 98	Deutschsprachkurs am Goethe-Institut, München
11 / 98 – 03 / 99	Hospitation in der dermatologischen Praxis PD Dr. med. habil. G. Reimer (Augsburg)
04 / 99 – 04 / 00	Lehrgang „Integration von Ärzten aus der GUS und anderen osteuropäischen und asiatischen Staaten“ bei VIA Institut für Bildung und Beruf, Nürnberg, einschließlich ärztlichem Praktikum beim PD Pr. G. Reimer (Augsburg)
04 / 00 – 10 / 01	Tätigkeit als Assistenzärztin in der Praxis Dres R. Pleier und T. Weidenbach (Traunstein)
10 / 01 – 01 / 03	Tätigkeit als Assistenzärztin in der Praxis Frau Dr. med. U. Schneider (Kaufbeuren)
02 / 03 – 07 / 04	Tätigkeit als Assistenzärztin in der PsoriSol Fachklinik unter der Leitung Prof. U. Amon in Hersbruck / Niederbayern
11.08.04	Annerkennung als Fachärztin für Haut- und Geschlechtskrankheiten in München
10 / 04 – 01 / 06	Tätigkeit als Dauerassistentin in der Praxis Dr. med. H. Tannenberg (München)
Seit 02 / 06	Tätigkeit als Weiterbildungsassistentin für Allergologie in der Praxis Frau Dr. med. E.-M. Parsch (Erding b. München)

---



---