

Aus der Frauenklinik vom Roten Kreuz
(Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. med. Wolfgang Eiermann)

Die Sentinellymphknoten-Biopsie beim primären Mammacarcinom-
Erfahrungen aus der Frauenklinik vom Roten Kreuz München

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

vorgelegt von
Christina Martens-Rogall
aus Köln
2007

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

Berichterstatter: Prof. Dr. Dr. med. E.R. Weissenbacher

Mitberichterstatter: Priv. Doz. Dr. M. Weiss

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Prof. Dr. W. Eiermann

Dekan: Prof. Dr. med. D. Reinhardt

Tag der mündlichen Prüfung: 22.03.2007

Meinen Eltern Frau Inge Rogall und Herrn Dr. med. Hartmut Rogall,
meinem Mann Herrn Dr. med. Dr. med. dent. K. Helge Martens und
meinem Sohn Nikolaus Luca gewidmet

Inhaltsverzeichnis:

1. Einleitung

- 1.1. Epidemiologie des Mammacarcinoms
- 1.2. Prognosefaktoren des Mammacarcinoms
- 1.3. Operative Therapie
 - 1.3.1. Lymphabflußgebiete der Brust
 - 1.3.1.1. Anatomie
 - 1.3.1.2. Chirurgische Einteilung
 - 1.3.2. Die axilläre Lymphonodektomie
 - 1.3.3. Diagnostischer Wert der axillären Lymphonodektomie
 - 1.3.4. Therapeutischer Wert der axillären Lymphonodektomie
 - 1.3.5. Probleme der operativen Therapie
 - 1.3.6. Die Sentinellymphknoten- Biopsie
 - 1.3.6.1. Historische Entwicklung der Sentinellymphknoten- Biopsie
 - 1.3.6.2. Voraussetzungen und Indikationen zur Durchführung der Sentinellymphknoten- Biopsie
 - 1.3.6.3. Sentinellymphknoten- Biopsie nach primärer Chemotherapie
 - 1.3.7. Morbidität von axillärer Lymphonodektomie und Sentinellymphknoten- Biopsie im Vergleich
- 1.4. Fragestellung der Arbeit

2. Material und Methoden

- 2.1. Patientinnenkollektiv
 - 2.1.1. Ein- und Ausschlußkriterien
 - 2.1.2. Aufklärung
- 2.2. Technische Durchführung der Sentinelmarkierung
 - 2.2.1. Farbstoffmarkierung
 - 2.2.2. Markierung mit radioaktiv markiertem Tracer
- 2.3. Operatives Vorgehen
 - 2.3.1. Farbstoffmarkierung
 - 2.3.2. Markierung mit radioaktiv markiertem Tracer
- 2.4. Pathologische Aufarbeitung
- 2.5. Auswertung der Daten

3. Ergebnisse

- 3.1. Detektionsrate des Sentinellymphknotens
 - 3.1.1. Farbstoffmarkierung
 - 3.1.2. Markierung mit radioaktiv markiertem Tracer
 - 3.1.3. Detektionsrate abhängig von der Tumorgroße
 - 3.1.3.1. Farbstoffmarkierung
 - 3.1.3.2. Markierung mit radioaktiv markiertem Tracer
 - 3.1.4. Detektionsrate abhängig von der Lokalisation des Tumors
- 3.2. Histologische Ergebnisse
 - 3.2.1. Falsch-negative Schnellschnittergebnisse der Sentinellymphknoten
 - 3.2.1.1. Farbstoffmarkierung
 - 3.2.1.2. Markierung mit radioaktiv markiertem Tracer
 - 3.2.2. Anzahl weiterer befallener Lymphknoten bei positiven Sentinellymphknoten
 - 3.2.2.1. Farbstoffmarkierung

- 3.2.2.2. Markierung mit radioaktiv markiertem Tracer
- 3.2.3. Verhältnis zwischen der Anzahl detektierter Sentinellymphknoten und dem Nodalstatus
- 3.2.4. Mikrometastasen

4. Diskussion

- 4.1 Methodik
 - 4.1.1. Markierungstechniken
 - 4.1.1.1. Markierung mit radioaktiv markiertem Tracer
 - 4.1.1.2. Farbstoffmarkierung
 - 4.1.2. Operationstechnik
- 4.2. Ergebnisse
 - 4.2.1. Detektionsraten
 - 4.2.1.1. Gesamtdetektionsrate
 - 4.2.1.2. Detektionsrate nach Farbstoffmarkierung
 - 4.2.1.3. Detektionsrate nach Markierung mit radioaktiv markiertem Tracer
 - 4.2.1.4. Detektionsrate abhängig von der TumorgroÙe
 - 4.2.1.5. Detektionsrate abhängig von der Lokalisation des Tumors
 - 4.2.2. Histologische Ergebnisse
 - 4.2.2.1. Die Falsch-negativ-Rate der Schnellschnitt-Ergebnisse
 - 4.2.2.2. EinfluÙ des Nodalstatus auf die Anzahl detektierter Lymphknoten
 - 4.2.2.3. Mikrometastasen

5. Zusammenfassung

6. Literaturverzeichnis

7. Danksagungen

8. Lebenslauf

1. Einleitung

1.1. Epidemiologie des Mammacarcinoms

Das Mammacarcinom ist der häufigste bösartige Tumor der Frau weltweit mit über einer Million Neuerkrankungen pro Jahr (Ferlay et al. 2001). In Deutschland erkrankt etwa jede zehnte Frau im Laufe ihres Lebens an einem Mammacarcinom. 1998 erkrankten in Deutschland 46 295 Frauen an Brustkrebs, 1999 starben 17 616 Patientinnen an der Krankheit (Engel et al. 2003). Die Sterberate änderte sich in den letzten Jahrzehnten nur wenig, obwohl sich die Therapiemöglichkeiten ständig verbessern und Vorsorgeprogramme zunehmend Verbreitung finden (Engel et al., 2003).

1.2. Prognosefaktoren des Mammacarcinoms

Die Prognose des Mammacarcinoms hängt von verschiedenen Faktoren ab. Prognosefaktoren mit klinisch gesicherter Relevanz sind das Ausbreitungsstadium des Tumors (pTNM-Status), die Morphologie (Grading, histologischer Typ, peritumorale Lymphgefäßinvasion), und das Vorhandensein von Steroidhormonrezeptoren (Östrogenrezeptor, Progesteronrezeptor). Weitere Prognosefaktoren sind die Überexpression des Her-2/neu-Onkoproteins, tumorassoziierte Proteolysefaktoren (Plasminogenaktivator vom Urokinasetyp und sein Inhibitor PAI-1) und der immunzytochemische Nachweis disseminierter epithelialer Tumorzellen im Knochenmark (Harbeck et al., 2003).

Der stärkste Prognosefaktor für das Auftreten eines Rezidiv und das Überleben ist bis heute der axilläre Lymphknotenstatus. Die Anzahl der befallenen Lymphknoten korreliert direkt mit dem Rezidivrisiko. Außerdem besteht eine positive Korrelation zwischen der Größe des Primärtumors und dem axillären Lymphknotenbefall. Während für die nodal-negativen Tumore die Tumorgöße prognostisch wichtig ist, ist bei nodal-positiven Tumoren der Lymphknotenbefall der entscheidendere Indikator (Harbeck et al., 2003).

1.3. Operative Therapie

Obwohl medikamentöse Therapiemöglichkeiten zunehmend an Bedeutung gewinnen, stellt die operative Therapie mit Excision des Primärtumors und axillärer Lymphonodektomie einen unverzichtbaren Bestandteil für die Erstbehandlung des nicht metastasierenden Mammacarcinoms dar (Kreienberg et al., 1998). Das Ausmaß des operativen Eingriffes hängt in erster Linie vom diagnostischen und histopathologischen

Befund, sowie vom Wunsch der Patientin ab. Die drei möglichen Vorgehensweisen sind die brusterhaltende Therapie mit Tumorexcision, Axilladisektion und anschließender Bestrahlung, die modifiziert radikale Mastektomie, oder die modifiziert radikale Mastektomie mit simultanem oder sekundärem Wiederaufbau (Eiermann et al., 2003).

1.3.1. Lymphabflußgebiete der Brust

1.3.1.1. Anatomie

Die Brust besitzt ein reiches Netz von Lymphgefäßen, die sich an der Oberfläche und in der Tiefe zu Geflechten vereinigen, die miteinander anastomosieren. Von dort laufen Lymphbahnen

- zur Achselhöhle (ca. 75% der Lymphe): zuerst zu den Lymphknoten am Unterrand des M. pectoralis major (Nodi lymphatici axillares pectorales). Von dort zu den Lymphknoten auf der Unterfläche des M. subscapularis (Nodi lymphatici axillares centrales), zu den Lymphknoten cranial vom M. pectoralis minor (Nodi lymphatici axillares apicales) oder zu den supraclaviculär gelegenen Nodi lymphatici cervicales profundi
- durch den M. pectoralis major zu den kleinen Lymphknoten zwischen den beiden Brustmuskeln (Nodi lymphatici interpectorales) und von dort zu den zentralen und apicalen axillären Lymphknoten
- durch die Brustwand zu den Lymphknoten entlang der Vasa thoracica interna (Nodi lymphatici parasternales), teilweise auch zur Gegenseite, sowie zu den Lymphknoten in der Nähe der Rippenköpfe (Nodi lymphatici intercostales) (Frick et al.,1980).

Eine ausführliche Analyse des Lymphabflusses der Mamma wurde von Turner-Warwick beschrieben. Er zeigte, daß sowohl die axillären, als auch die internen Lymphknoten Lymphe aus allen Quadranten der Brust enthalten (Turner-Warwick, 1959). Auch von anderen Autoren ist ein mediastinaler Lymphabfluß bei lateral sitzenden Tumoren, und ein axillärer Lymphabfluß bei medial sitzenden Carcinomen beschrieben (Uren et al., 1995). In der Literatur wird dennoch immer wieder vermutet, daß Tumoren der inneren Quadranten eher in die mediastinalen Lymphknoten metastasieren (Guenther, 1999). Bei den bisher vorliegenden Daten geht man von einem interindividuell stark variierenden Lymphabfluß aus, so daß im Einzelfall der Lymphabfluß eines Tumors nur durch eine individualisierte Diagnostik erfaßbar wäre (Kühn, 2001).

1.3.1.2. Chirurgische Einteilung

Die Einteilung der axillären Lymphknoten in der Mammachirurgie erfolgt nach Berg in drei Level (Abb.1). Als Level I bezeichnet man den Bereich lateral des M. pectoralis minor, Level II liegt medial des lateralen und lateral des medialen Randes des M. pectoralis minor, und Level III liegt medial des M. pectoralis minor in der Fossa infraclavicularis.

Abbildung 1

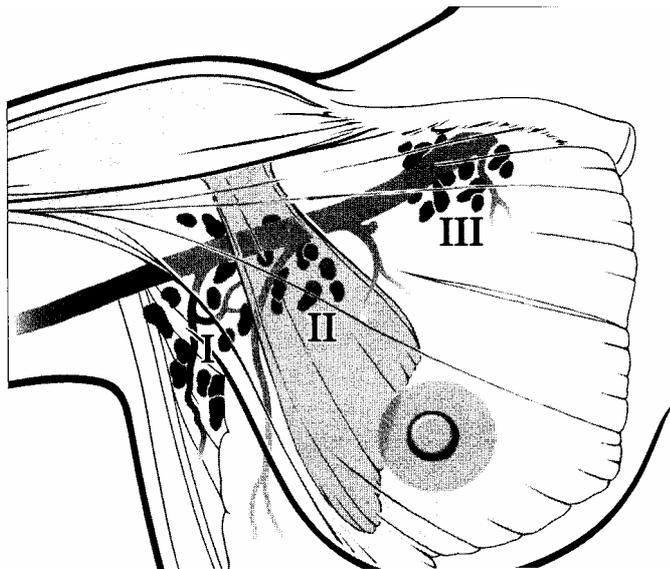


Abbildung 1 zeigt die Levelteilung der Axilla nach Berg (aus: Der Gynäkologe 2000; 33: p.247, Springer Verlag 2000).

1.3.2. Die axilläre Lymphonodektomie

Den operativen Standard der axillären Lymphonodektomie stellt derzeit die Resektion von Level I und II dar. Falls Lymphknoten in Level II metastatisch befallen sind, kann auch im Level III reseziert werden (Eiermann et al., 2003).

Nur in Einzelfällen, wie z.B. bei sehr kleinen Tumoren mit hoch differenziertem Grading (pT1a und G1), oder bei sehr hohem Alter der Patientin, kann auf eine axilläre Lymphonodektomie verzichtet werden (Eiermann et al., 2003).

Der operative Zugang zur Axilla erfolgt bei brusterhaltender Therapie über einen gesonderten axillären Schnitt in der vorderen Axillarlinie, bei der erweiterten Mastektomie über die Mastektomiewunde. Die Axilladisektion beinhaltet die vollständige Entfernung des gesamten Lymph- und Fettgewebes, die craniale Begrenzung ist die Vena axillaris (Level I und II). Wichtig bei der Präparation ist die Schonung des Nervus thoracicus

longus, des thoracodorsalen Gefäß- und Nervenbündels und möglichst auch der Nervi intercostobrachiales bis an den Unterrand der Vena axillaris unter Mitentfernung der interpektoralen Lymphknoten (meist nur 1-2 Lymphknoten). Hier sollte besonders auf die Erhaltung des Nervus pectoralis lateralis geachtet werden, da es sonst zur Atrophie des Musculus pectoralis in seinem äußeren Bereich kommt (Eiermann et al., 2003)

Nach retrospektiven Studien wurde für eine exakte pathologische Klassifikation die Entfernung von mindestens zehn Lymphknoten aus Level I und II für notwendig erklärt (Kirikuta et al., 1994; Mathiesen et al., 1990).

1.3.3. Diagnostischer Wert der axillären Lymphonodektomie

Der diagnostische Wert der axillären Lymphonodektomie liegt in der exakten Bestimmung der metastatisch befallenen Lymphknoten.

Wie bereits erwähnt, ist der axilläre Nodalstatus der prognostisch wichtigste Parameter für das Mammacarcinom (Carter et al., 1989; Fisher et al., 1984; Lin et al., 1993; Fisher et al., 1983; Bonadonna et al., 1995; Fisher et al., 1993). Während die relative Fünfjahresüberlebensrate bei nodalnegativen Patientinnen 94,8% beträgt, sinkt sie bei zehn und mehr befallenen Lymphknoten auf 48,1% (Engel et al., 2003).

Auch in der adjuvanten Therapieentscheidung spielt der axilläre Lymphknotenstatus eine wichtige Rolle. Oft ist er ein wesentlicher Faktor für die Entscheidungsfindung für oder gegen eine Chemotherapie (Levine et al., 1998). In der Konferenz von St. Gallen 2005 wurden nodalpositive Patientinnen als „high risk“ eingestuft.

Bei nodalpositiven Patientinnen besteht meist ein erhöhtes Metastasierungsrisiko, so daß die Indikation zur Chemotherapie gegeben ist.

Doch auch wenn keine Lymphknotenmetastasierung vorliegt, wird in Zusammenschau mit den anderen Prognosefaktoren, die Empfehlung zu einer adjuvanten Therapie immer großzügiger. Die Einteilung in prognostisch günstigere oder ungünstigere Kategorien dient vor allem dazu, die Aggressivität der Behandlung zu steuern (Kahlert et al., 2003).

Als prognostisch nicht relevant gelten isolierte Tumorzellen in den Lymphknoten, die mittels Immunhistochemie oder molekularer Methoden entdeckt werden. Sie werden definiert als einzelne Tumorzellen oder kleine Ansammlungen von Zellen, die in ihrer größten Ausdehnung 0,2 mm nicht überschreiten. Sie zeigen keine Hinweise auf metastatische Aktivität (Lebeau et al., 2003).

Auch in der internationalen Konferenz in St. Gallen 2005 wurde bestätigt, daß der Nachweis isolierter Tumorzellen in einem Lymphknoten prognostisch nicht relevant ist und die Erkrankung weiterhin als nodalnegativ eingestuft wird (Kaufmann et al., 2005).

1.3.4. Therapeutischer Wert der axillären Lymphonodektomie

Ziel der axillären Lymphonodektomie ist nicht nur die Bestimmung des axillären Nodalstatus, sondern auch die operative Sanierung von möglicherweise befallenen Lymphknoten und die Verhinderung von Rezidiven.

Die Rezidivraten sind nach exakt durchgeführter Operation minimal. Nach systematischer Axilladissektion liegt die Rezidivrate zwischen 1 und 3% (De Boer et al., 2001). Ohne jegliche Therapie entwickeln 21% der Patientinnen ein Axillarezidiv (Fisher et al., 1981).

Konträr dazu ist die Meinung einiger Autoren, daß die axilläre Lymphonodektomie therapeutisch unbedeutend ist. Dies folgerte man aus Ergebnissen der NSABP-B04-Studie. Hier wurden in einer prospektiv randomisierten Studie Patientinnen mit klinisch nodalnegativem Mammacarcinom untersucht. Es wurde die Gesamtüberlebensrate, das krankheitsfreie und das metastasenfremde Intervall nach erweiterter Mastektomie, einfacher Mastektomie oder einfacher Mastektomie mit anschließender Radiatio der Thoraxwand und der Lymphabflusswege verglichen. Bei den Patientinnen mit Axilladissektion zeigten sich in 40% der Fälle histopathologisch metastatisch befallene Lymphknoten. Aufgrund der Randomisation ging man von der gleichen Anzahl in den nicht axillär operierten Gruppen aus. Nach 10 Jahren zeigten sich diesbezüglich keine signifikanten Unterschiede (Fisher et al., 1981).

Somit folgerten die Autoren, daß die Axilladissektion keine therapeutische Bedeutung hätte, und die Lymphknotenmetastasen nur Anhalt für die systemische Ausbreitung angäben.

Dennoch muß die Beherrschung des regionalen Tumorgeschehens eine wichtige Zielsetzung operativer Behandlungskonzepte bleiben, um Rezidive zu vermeiden (Kühn, 2001).

1.3.5. Probleme der operativen Therapie

Die brusterhaltende Therapie (BET) mit anschließender Bestrahlung ist bei kleinen Mammacarcinomen Therapie der Wahl. Hier ist das Ziel, das intakte Erscheinungsbild der Frau zu erhalten.

Ist die BET aufgrund der Größe des Tumors oder aufgrund des histologischen Typs nicht möglich, ist die modifiziert radikale Mastektomie mit eventuellem primären oder sekundärem Wiederaufbau indiziert. Durch die Möglichkeiten der plastischen Brustchirurgie (z.B. Latissimus dorsi Schwenklappenplastik, TRAM-flap, Reduktionsmastektomie) können sowohl die Veränderungen des Körperbildes auch bei lokal fortgeschrittenen Tumoren minimiert, als auch ungünstige kosmetische Ergebnisse nach brusterhaltender Therapie oder nach Strahlentherapie korrigiert werden.

Damit kann wesentlich zur Minderung psychischer Probleme der Patientin beigetragen werden (Eiermann et al., 2003; Audretsch et al., 1998).

Eine Patientin mit Brustkrebs erfährt nicht nur wegen der Lebensbedrohung durch die Krankheit ein schweres psychisches Trauma, auch die Folgen der Operation können erhebliche Einschnitte im psychosozialen Leben der Frau bewirken.

Dies liegt auch an der Angst vor der Zerstörung des weiblichen Körperbildes durch die Operation.

Ein weiteres Problem nach der operativen Therapie ist die hohe Morbidität bedingt durch die axilläre Lymphonodektomie.

Aufgrund der auf engem Raum verlaufenden Nerven und Gefäße in der Axilla, kommt es postoperativ häufig zu Komplikationen, die lebenslange Funktionseinschränkungen und Beschwerden nach sich ziehen können (Ostertag et al., 2000). Einige Autoren haben die Folgen der axillären Lymphonodektomie untersucht (Ivens et al., 1992; Keramopoulos et al., 1993; Tasmuth et al., 1996).

Ostertag et al. beschreiben in 10% Serombildungen und in 5-65% das Auftreten von postoperativen Lymphödemen (Ostertag et al., 2000). Auch in anderen Arbeiten wird über das Auftreten von Lymphödemen nach Axilladissektion bei 30% der Patientinnen berichtet (Petrek et al., 2000).

Außerdem kann es durch den postoperativen Wundschmerz verbunden mit der einsetzenden Narbenkontraktur zu dauerhaften Bewegungseinschränkungen des Arms kommen (Ostertag et al., 2000), die häufig die gravierendste Langzeitfolge der operativen Therapie des Mammacarcinoms sind (Kühn et al., 2000).

Andere Autoren berichten übereinstimmend über Schmerzen, subjektive Kraft- und Beweglichkeitseinschränkungen und das Gefühl der Armschwellung (Kühn, 2001; Hack et al., 1999; Ivens et al., 1992).

Auch eine Minderung der Armkraft bei 43,3% der Patientinnen wird von Kühn beschrieben (Kühn, 2001).

Der Zeitfaktor hat auf das Beschwerdebild wohl keinen Einfluß. In den Untersuchungen von Kühn, Maunsell und Hack war die Häufigkeit der Beschwerden unabhängig von dem Zeitabstand zwischen Operation und Nachuntersuchung (Kühn, 2001; Hack et al., 1999; Maunsell et al., 1993). Liljegren dagegen beschrieb eine Besserung der Symptome bei 40- 50% der Patientinnen innerhalb des ersten Jahres (Liljegren et al., 1997).

Die Morbidität der axillären Lymphonodektomie gab Anlaß, nach weniger invasiven Methoden zu suchen, den Nodalstatus zu bestimmen, ohne die onkologische Sicherheit zu reduzieren. Hinzu kommt, daß ca. 50% der primären in Deutschland operierten Mammacarcinome nodalnegativ sind (Eiermann et al., 2003). In der Gruppe der T1-Tumore liegt die Rate bei 70% (Carter et al., 1989; Shetty et al., 1997).

Dank der verbesserten Vorsorgeuntersuchungen werden diese Stadien zunehmend früher erkannt (Cody, 1995; Duffy et al., 1991), so daß der Anteil nodalnegativer Patientinnen ansteigt (Cady et al., 1996). Diese Patientinnen haben keinen therapeutischen Benefit von der Axilladisektion und sind möglicherweise übertherapiert (Ostertag et al., 2000).

Um diesen Patientinnen die Morbidität der axillären Lymphonodektomie zu ersparen, wurde die Methode der Sentinellymphknoten- Biopsie beim primären Mammacarcinom entwickelt.

1.3.6. Die Sentinellymphknoten-Biopsie

Die Sentinellymphknoten- Biopsie (syn.: Sentinel-Node-Biopsy: SNB) ist ein minimal-invasives Operationsverfahren, bei dem die Sentinellymphknoten (syn.: Sentinel-Node: SN) als histologische Marker für alle nachgeschalteten Lymphknoten der Axilla fungieren (Ostertag et al., 2000). Die Vorgehensweise ist folgende: nach Markierung und Excision des oder der Sentinellymphknoten, werden diese histologisch untersucht. Sind sie tumorfrei, kann unter bestimmten Voraussetzungen auf die axilläre Lymphonodektomie verzichtet werden.

Somit ist es möglich, die nodalnegativen Mammacarcinome zu identifizieren und den betroffenen Patientinnen die axilläre Lymphonodektomie und die damit verbundenen möglichen Komplikationen zu ersparen.

1.3.6.1. Historische Entwicklung der Sentinellymphknoten-Biopsie

Erstmals wurde die Sentinellymphknoten-Biopsie 1977 von Cabanas beim Peniscarcinom beschrieben (Cabanas, 1977). Vorstellung ist, daß die lymphogene Metastasierung solider Tumoren kontinuierlich, ohne Überspringen einzelner Lymphknotenstationen erfolgt. Der oder die Sentinellymphknoten, auch Wächterlymphknoten genannt, sind die ersten vom Tumor drainierten Lymphknoten, und damit der wahrscheinlich erste Ort der Metastasierung. Die Darstellung dieser Lymphknoten erfolgt lymphographisch (Giuliano et al., 1994; Morton et al., 1992; Van der Veen et al., 1994).

Nachdem 1992 von Erfahrungen dieses Verfahrens bei malignen Melanomen berichtet wurde (Morton et al., 1992), begannen erste Untersuchungen zur Sentinellymphknoten-Biopsie beim Mammacarcinom.

Krag et al. verwendeten zur Darstellung der Sentinellymphknoten radioaktiv markierte Tracer (Krag et al., 1993), während Giuliano Farbstoff zur Markierung benutzte (Giuliano et al., 1994). Durch die Kombination beider Verfahren konnte die Detektionsrate erhöht werden (Albertini et al., 1996; Kühn, 2001). Als Detektionsrate bezeichnete man die nach Markierung erfolgreich identifizierten Sentinellymphknoten.

In den folgenden Jahren wurden zahlreiche Studien zur Sentinellymphknoten-Biopsie durchgeführt (Cody et al., 1999; Turner et al., 1997; Kühn, 2001). Dabei war die onkologische Sicherheit der Methode durch die Rate übersehener nodalpositiver Patientinnen definiert. Im Rahmen einer Multicenterstudie berichtet Kühn von einer durchschnittlichen Detektiosrate von 84% für den Sentinellymphknoten und von einer Sensitivität von 91,8% für die Prädiktion des axillären Nodalstatus (Kühn, 2001). In einer weiteren Studie wird von einer Sensitivität von 92,2% berichtet (McMasters et al., 2000).

Nachdem die Sicherheit der Methode festgestellt, und durch Zahlen belegt worden war, wurde sie in der Konferenz von St. Gallen 2003 als „akzeptierte Methode“ eingestuft. Am 11.5.2003 wurde von der Deutschen Gesellschaft für Senologie (DGS) ein interdisziplinärer Konsens zur Durchführung der Sentinellymphknoten-Biopsie beim Mammacarcinom erarbeitet und veröffentlicht. Grundlage und Orientierungshilfe waren die Empfehlungen des internationalen Konsensusmeetings in Philadelphia (Kühn et al., 2003). 2005 wurde der Konsens erneut überarbeitet (Cancer, im Druck).

In der 9. Internationalen Konferenz in St. Gallen 2005 schätzte man die vorliegende Datenlage zur Sentinellymphknotenbiopsie als aussagekräftig ein und bestätigte, daß ein tumorfreier Sentinellymphknoten sicher ein Tumorstadium als „nodalnegativ „ bestätigen kann (Kaufmann et al., 2005).

1.3.6.2. Voraussetzungen und Indikationen zur Durchführung der Sentinellymphknoten-Biopsie

Die Deutsche Gesellschaft für Senologie hat in ihrem Konsensus den Status der Sentinellymphknoten-Biopsie für die klinische Routine folgendermaßen bewertet (Kühn et al., 2003):

„Unter der Voraussetzung einer geeigneten Patientinnenselektion sowie einer standardisierten und qualitätsgesicherten Durchführung stellt die SNB eine geeignete Alternative für das axilläre Staging beim Mammacarcinom dar. Zielsetzung ist die Reduktion der operationsbedingten Morbidität im Schulter-Arm-Bereich ohne Verminderung der Staginggenauigkeit.“

Eine wichtige Voraussetzung für die Durchführung einer Sentinellymphknoten-Biopsie ist eine gute Zusammenarbeit zwischen Operateur, Nuklearmedizinern und Pathologen. Die Möglichkeit der radioaktiven Markierung, die Durchführung der Schnellschnitthistologie und das Vorhandensein einer Gammasonde muß gewährleistet sein. Die eigenen Daten sollten protokollgerecht dokumentiert und ausgewertet werden.

Die Operateure sollten die konventionelle axilläre Lymphonodektomie beherrschen und mindestens 50 Mammacarcinome pro Jahr operieren. Alternativ können auch 20 Assistenzen bei einem erfahrenen SNB-Operateur und anschließend 20 eigene SNB mit erfahrener Assistenz absolviert werden. Nach erfolgreicher Einarbeitungs- und Implementierungsphase sollten mindestens 20 Sentinellymphknoten-Biopsien pro Jahr durchgeführt werden (Kühn et al., 2003).

Die institutseigene Detektionsrate des Sentinellymphknotens sollte bei über 80% liegen. Die „Falsch-negativ“ Rate, d.h. tumorfreier SN bei dennoch metastatisch infiltrierten übrigen untersuchten axillären Lymphknoten sollte nach internationalen Empfehlungen 5% nicht überschreiten (Eiermann et al., 2003).

Als Indikation für die Sentinellymphknoten-Biopsie gilt das unifokale Mammacarcinom bis 2 cm Größe. Übereinstimmend mit der internationalen Literatur gelten in der überarbeiteten Version des Konsens von 2005 auch größere Tumoren und das Ductale Carcinoma in situ mit Mikroinvasion als mögliche Indikationen (Cancer, im Druck).

Die Tumorlokalisation, das Alter der Patientin oder die operative Vorgehensweise (z.B. BET oder Mastektomie) ist nicht entscheidend.

Falls die Dignität des Tumors präoperativ nicht gesichert werden konnte, ist bei Carcinomverdacht die Planung einer SNB möglich, wenn intraoperativ eine Schnellschnittdiagnostik erfolgt (Kühn et al., 2003).

Kontraindikationen für die Sentinellymphknotenbiopsie sind Schwangerschaft, eine Allergie gegen die verwendeten lymphgängigen Substanzen, oder Vor-Operationen in der Brust oder Axilla. Auch bei einem Zweitcarcinom, bei Multizentrität, bei inflammatorischem Carcinom oder bei dem klinischen Verdacht auf fortgeschrittene Lymphknotenbeteiligung sollte keine SNB durchgeführt werden (Kühn et al., 2003).

1.3.6.3. Sentinellymphknoten- Biopsie nach primärer Chemotherapie

Das Risiko von axillären Lymphknotenmetastasen korreliert beim Mammacarcinom mit der primären Tumorgöße. So haben Patientinnen mit einem pT1-Tumor in 25,3% der Fälle einen positiven Lymphknotenstatus, während das Risiko bei einem pT4- Tumor bei 77,7% liegt (Engel et al., 2003).

In zahlreichen Studienprotokollen wird bei Mammacarcinomen >2 cm die primäre Chemotherapie vor einer Operation eingesetzt. Die Ergebnisse der NSABP-B-18- und der ECTO-Studie haben gezeigt, daß durch die primäre Chemotherapie ein Downstaging des Nodalstatus von 16% und von 23% zu erreichen ist. Dies bedeutet, daß man bei 30-60% der Patientinnen nach Abschluß der primären Chemotherapie mit einem negativen Nodalstatus rechnen kann (Bauerfeind et al., 2005).

Einige Autoren berichten über Ergebnisse einer Sentinellymphknotenbiopsie nach primärer Chemotherapie (Kang et al., 2004; Newman et al., 2004; Brady et al., 2002; Nason et al., 2000). Die Rate der falsch-negativen Ergebnisse ist sehr unterschiedlich und variiert von 0- 33%.

Aufgrund dieser unsicheren und nicht ausreichenden Datenlage, ist die Sentinellymphknotenbiopsie nach primärer Chemotherapie noch keine klinische Routine und sollte daher nur in Studienprotokollen durchgeführt werden (Bauerfeind et al., 2005).

1.3.7. Morbidität von axillärer Lymphonodektomie und Sentinellymphknoten-Biopsie im Vergleich

Wie schon oben erwähnt wurde, ist die Morbidität bei der axillären Lymphonodektomie sehr hoch. Als Folge der geringeren Invasivität erhoffte man bei der Sentinellymphknoten-Biopsie weniger Komplikationen und Langzeitschäden als bei der konventionellen Axilladissektion (Kolberg et al., 2004).

Einige Autoren haben die Morbidität nach axillärer Lymphonodektomie mit der nach Sentinellymphknoten-Biopsie verglichen.

In einer Untersuchung von Sener et al. entwickelten 3,0% der Patientinnen nach SNB ein Lymphödem des Armes, bei den Patientinnen nach Axilladisektion waren es 17,1% (Sener et al., 2001).

In einer aktuellen Studie trat nach Axilladisektion in 34 % der Fälle ein Lymphödem auf, nach SNB bei 6 % der Patientinnen. Auch weitere Komplikationen wie z. B. Armschmerzen (38% vs. 14%), Serombildung (24% vs. 7%) und Infektion (9% vs. 3%) waren nach SNB die deutlich seltener (Roumen et al., 2001). Andere Untersuchungen zeigten ähnliche Resultate (Bourak et al., 2002).

1.4. Fragestellung der Arbeit

In dieser Arbeit werden die Daten zur Sentinellymphknoten-Biopsie aus der Frauenklinik vom Roten Kreuz München von Februar 2003 bis November 2004 vorgestellt.

Zunächst werden die Detektionsraten der Sentinellymphknoten allgemein, anschließend getrennt nach Farbmarkierung und Technetiummarkierung analysiert.

Zudem wird untersucht, ob die Tumorgöße oder die Lokalisation des Tumors Einfluß auf die Detektionsrate hatte.

Anschließend werden die histologischen Ergebnisse ausgewertet.

Die Rate der falsch-negativen Schnellschnittergebnisse, d.h. negatives Schnellschnittergebnis des Sentinellymphknotens bei in der endgültigen Histologie positivem SN wird analysiert. Außerdem wird der Einfluß des Nodalstatus auf die Anzahl der detektierten Sentinellymphknoten, sowie die Anzahl der Mikrometastasen untersucht. Die Korrelation der erhobenen Daten mit bisher veröffentlichten Studien wird diskutiert.

2. Material und Methoden

2.1. Patientinnenkollektiv

In der Hauptabteilung der Frauenklinik vom Roten Kreuz in München werden jährlich ca. 500- 600 Patientinnen mit primärem Mammacarcinom behandelt.

Von Februar 2003 bis November 2004 wurde bei 375 Patientinnen mit Mammacarcinom eine Sentinel-Lymphknotenbiopsie der Axilla durchgeführt.

Einschlußkriterium war die präoperative histologische Sicherung der Diagnose eines Mammacarcinoms. Diese erfolgte vorwiegend durch percutane Stanzbiopsie in Lokalanästhesie.

Patientinnen mit histologisch gesichertem Mammacarcinom oder einem ausgedehntem DCIS über 4 cm wurden, falls sie palpatorisch und sonographisch nodalnegativ waren, über die Sentinellymphknotenbiopsie aufgeklärt.

Insgesamt erfüllten 375 Patientinnen die Einschlußkriterien und willigten in den Eingriff ein. 17 Patientinnen stimmten zwar der Sentinelmarkierung mit Farbstoff und der Excision zu, lehnten aber eine Schnellschnittuntersuchung mit eventuellen Konsequenzen ab und bestanden auf einer sofortigen Axilladisektion.

Am Tag vor der Operation wurde bei 274 Patientinnen eine Sentinelmarkierung mit radioaktiv markiertem Tracer (Nanocoll[®]) durchgeführt. Bei 101 Patientinnen fand am Operationstag eine Farbmarkierung mit Farbstoff (Patentblau V[®]) statt. Anschließend erfolgte die Operation.

2.1.1. Ein- und Ausschlußkriterien

Einschlußkriterien für die Untersuchung waren das einseitige, histologisch gesicherte primäre Mammacarcinom bis 3 cm Größe oder das Ductale carcinoma in situ (DCIS) ab 4 cm Größe mit klinisch negativem Nodalstatus. Die Indikation zur Sentinellymphknotenbiopsie war unabhängig vom Alter der Patientin, der Lokalisation des Tumors oder dem geplanten operativen Vorgehen.

Patientinnen mit bekanntem multizentrischen oder inflammatorischen Mammacarcinom, sowie mit Zweitcarcinom wurden von der Untersuchung ausgeschlossen. Ausschlußkriterien waren ebenfalls Schwangerschaft und Stillzeit .

2.1.2. Aufklärung

Alle Patientinnen wurden vor der Sentinelmarkierung ausführlich über die Durchführung der Markierung und der Operation, über die Vor- und Nachteile der Sentinellymphknotenbiopsie und über die bisherige Datenlage aufgeklärt.

Die verschiedenen Markierungstechniken entweder mit Farbstoff, oder mit Hilfe eines radioaktiven Tracers wurde ihnen ausführlich erläutert. Im Falle der radioaktiven Markierung wurden sie über die anschließende Lymphabflußszintigraphie informiert.

Die Patientinnen wurden über die Vorteile der Sentinellymphknoten- Biopsie, nämlich vor allem die Reduktion der operationsbedingten Morbidität im Schulter-Arm Bereich aufgeklärt.

Auch die Möglichkeit eines falsch- negativen Ergebnisses wurde erwähnt. Die Konsequenz eines solchen wurde mit ihnen diskutiert.

Ebenso wurde die konventionelle axilläre Lymphonodektomie mit ihren Vor- und Nachteilen ausführlich erläutert, und den Patientinnen diese als Alternative angeboten.

2.2. Technische Durchführung der Sentinelmarkierung

2.2.1. Farbstoffmarkierung

Die Markierung mit dem Farbstoff Patentblau[®] erfolgte ca. 10 Minuten vor Beginn der Sentinelpräparation. Nach der Dreipunkttechnik wurden in den oberen äußeren Quadranten der betroffenen Brust je ca. 0,5 ml Patentblau subcutan injiziert und anschließend ca. 5 Minuten einmassiert.

2.2.2. Markierung mit radioaktiv markiertem Tracer

Die Markierung mit einem radioaktiv markiertem Tracer erfolgte am Tag vor der Operation. Wir verwendeten Technetium-99m-markiertes Albumin (Nanocoll[®]). Die Aktivität lag bei 40-50 MBq.

Ca. 18-24 Std. vor Operationsbeginn wurde der Tracer peritumoral injiziert. Bei nur sonographisch darstellbaren Tumoren erfolgte die Injektion sonographisch gesteuert.

Im Anschluß an die Injektion wurde bei allen Patientinnen eine Lymphabflußszintigraphie in zwei Ebenen durchgeführt.

Abbildung 2

Ventral

Lateral

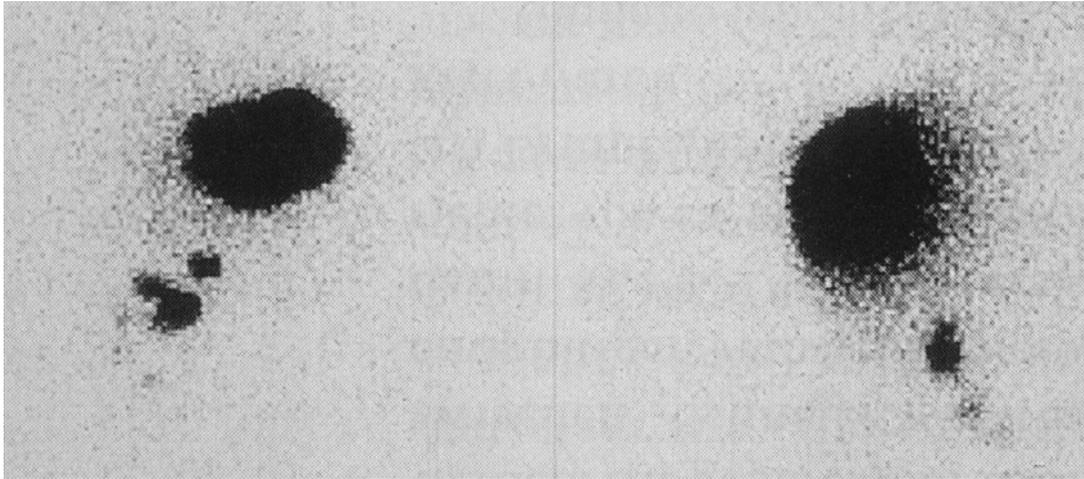


Abbildung 2 zeigt eine Lymphabflußszintigraphie der rechten Mamma mit axillären Sentinellymphknoten (aus: Der Gynäkologe 2000, 33: p:251, Springer Verlag 2000)

2.3. Operatives Vorgehen**2.3.1. Farbstoffmarkierung**

Die Darstellung und Excision des Sentinellymphknotens erfolgte immer vor der Excision des Mammatumors. Ca. 10 Minuten nach Injektion des Farbstoffs wurde eine 3 cm lange Längsincision am lateralen Rand des Musculus pectoralis major durchgeführt. Nach behutsamer Präparation entlang der blaumarkierten Lymphbahnen bis zu den Sentinellymphknoten wurden diese excidiert. Außerhalb des Operationsfeldes wurde das Präparat von überschüssigem Fettgewebe befreit und zur Schnellschnittdiagnostik geschickt.

Falls der Sentinellymphknoten nicht identifiziert werden konnte, wurde die axilläre Lymphonodektomie durchgeführt.

Anschließend erfolgte, abhängig vom weiteren operativen Vorgehen, entweder die Tumorexcision in der Mamma oder die Mastektomie. Die Präparate wurden zur Bestimmung der Tumorgröße und der Schnittränder ebenfalls zur Schnellschnittdiagnostik gesandt.

Das Ergebnis aller eingesandten Präparate wurde abgewartet.

Waren die Sentinellymphknoten tumorfrei und der Mammatumor im Gesunden entfernt, wurden Redon-Drainagen gelegt, die Wundhöhlen verschlossen und die Operation beendet.

Falls sich Makro- oder Mikrometastasen (0,2-2mm Größe) im Sentinellymphknoten zeigten, wurde der axilläre Schnitt erweitert und die axilläre Lymphonodektomie durchgeführt. War der Mammatumor nicht im Gesunden entfernt, wurde nachreseziert.

Nach ca. zwei Tagen lag das endgültige histologische Ergebnis nach Paraffineinbettung vor (zur pathologischen Aufarbeitung s. nächstes Kapitel).

Waren die Sentinellymphknoten trotz eines negativen Schnellschnittergebnisses metastatisch befallen, wurde in einer zweiten Operation der Schnitt in der Axilla erweitert und die konventionelle axilläre Lymphonodektomie durchgeführt. In der Wundhöhle der Mamma wurde gegebenenfalls nachreseziert.

Wurden immunhistochemisch isolierte Tumorzellen (<0,2mm) gefunden, hatte dies keine weitere operative Konsequenz (zur Erläuterung s. Kap. 1.3.3.).

2.3.2. Markierung mit radioaktiv markiertem Tracer

Auch hier erfolgte die Darstellung und Excision des Sentinellymphknotens vor der Tumorexcision in der Mamma.

Zunächst wurde die Axilla mit Hilfe einer Gammasonde mit sterilem Bezug (Ethicon, Neoprobe 2000) auf radioaktive Lymphknoten abgesucht. Im Bereich der höchsten Strahlung wurde ein ca. 3 cm langer Längsschnitt in Bereich der vorderen Axillarlinie durchgeführt. Unter wiederholtem Einsatz der steril bezogenen Gammasonde wurden der oder die Sentinellymphknoten identifiziert und möglichst atraumatisch präpariert. Nach Excision wurde die Axilla erneut mit der Gammasonde auf Restaktivität überprüft, um keinen speichernden Lymphknoten zu übersehen.

Die Lymphknoten wurden außerhalb des Operationsfeldes erneut mit der Gammasonde auf Radioaktivität kontrolliert. Bei Bestätigung der Technetiumspeicherung wurden sie, nach Dokumentation der Countzahl, getrennt voneinander asserviert und zur Schnellschnittdiagnostik gesandt.

Anschließend wurde der Tumor in der Brust excidiert oder die Mastektomie durchgeführt. Das Gewebe wurde ebenfalls zur Schnellschnittdiagnostik gegeben. Das Ergebnis aller eingesandten Präparate wurde abgewartet.

Das folgende Vorgehen entsprach dem in Kapitel 2.3.1..

2.4. Pathologische Aufarbeitung

In der Pathologie erfolgte zunächst eine makroskopische Beschreibung der Lymphknoten mit einer Größenangabe in drei Dimensionen. Anschließend wurden die Lymphknoten im größten Durchmesser halbiert und die Schnittfläche makroskopisch beurteilt.

Von einer Schnittfläche erfolgte nun die Schnellschnittuntersuchung mit zwei Anschnitten. Ergab die Schnellschnittuntersuchung eine Makrometastase, wurde ein Paraffinschnitt zur Dokumentation angefertigt.

Falls die Schnellschnittuntersuchung eine Mikrometastase oder einen tumorfreien Sentinellymphknoten zeigte, wurde der gesamte Lymphknoten in Paraffin eingebettet und von jedem Block sechs Schnittstufen mit einem Abstand von 200 µm angefertigt.

Bei Verdacht auf isolierte Tumorzellen, bei invasiv lobulärem Carcinom oder im Zustand nach primärer Chemotherapie wurden an Schnittstufe 1 und 4 immunhistochemische Zusatzuntersuchungen mit Antikörpern gegen Pancytokeratin und Cytokeratin 7 durchgeführt.

Bei besonderer Risikokonstellation (z.B. bei peritumoröser Lymphangiosis carcinomatosa) erfolgte eine zusätzliche Aufarbeitung in Stufenschnitten.

2.5. Auswertung der Daten

Alle Ergebnisse wurden direkt postoperativ tabellarisch erfasst (Tab.1). Die Auswertung der Daten erfolgte beschreibend.

Name der Patientin					
Geburtsdatum					
Operationsdatum					
Tumorgröße					
Tumorlokalisation					
Intensität (bei radioaktiver Markierung)					
Sentinel detektierbar (ja/nein)					
Anzahl detektierter SN					
SS Sentinel					
Endgültige Histo Sentinel					
Histo Axilla					
Operateur					

3. Ergebnisse

3.1. Detektionrate des Sentinellymphknotens

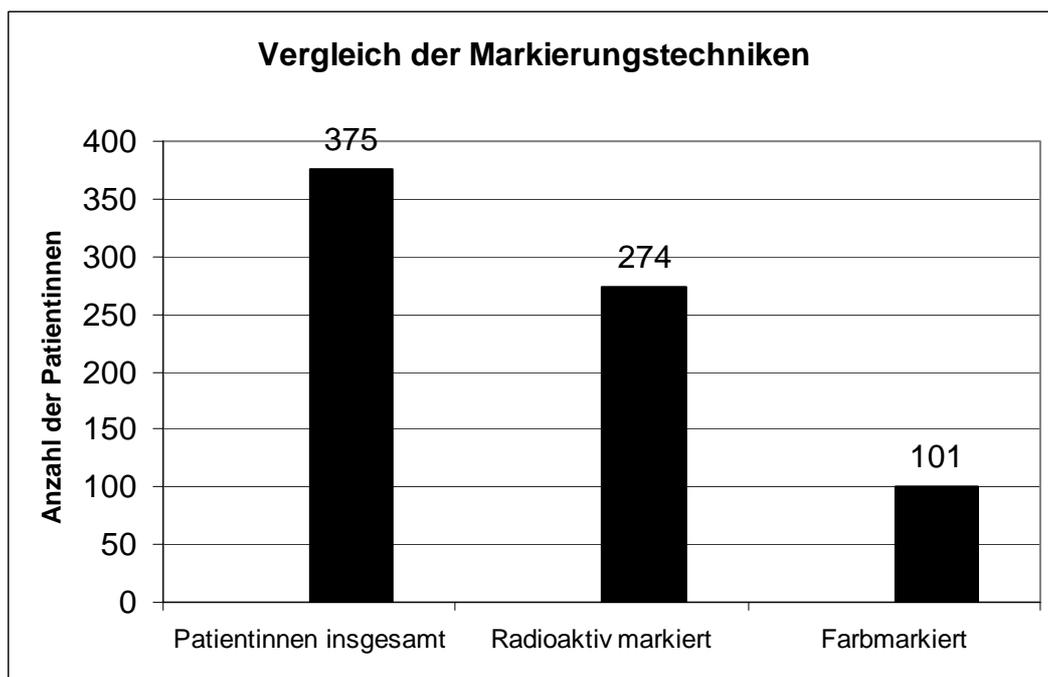
Insgesamt wurden 375 Patientinnen untersucht. Das mediane Alter betrug 57 Jahre (27-80 Jahre).

Bei 274 Frauen (73,0%) wurde die Markierung des Sentinellymphknotens mit radioaktiv markiertem Tracer (Nanocoll[®]) durchgeführt, 101 Patientinnen (26,9%) wurden mit dem Farbstoff Patentblau V[®] markiert (siehe Graphik 1).

Im Gesamtkollektiv konnte in 344 Fällen (91,7%) der Sentinellymphknoten erfolgreich detektiert werden.

Durchschnittlich wurden 2 Sentinellymphknoten detektiert.

Graphik 1



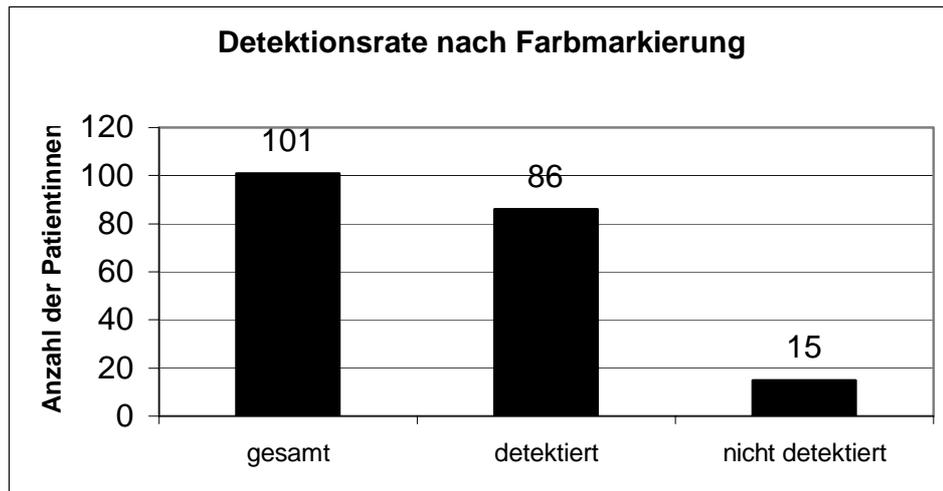
Graphik 1 zeigt die Verteilung der Patientinnen nach den Markierungstechniken

3.1.1. Farbstoffmarkierung

Bei 101 Patientinnen wurde die Sentinelmarkierung mittels Farbstofftechnik angewandt. In 86 Fällen (85,1%) konnte der Sentinellymphknoten erfolgreich identifiziert werden.

Bei 15 Patientinnen (14,9%) ließ sich kein Lymphknoten darstellen (siehe Graphik 2).

Graphik 2



Graphik 2 zeigt das Verteilungsmuster der Detektionsraten nach Markierung mit Patentblau

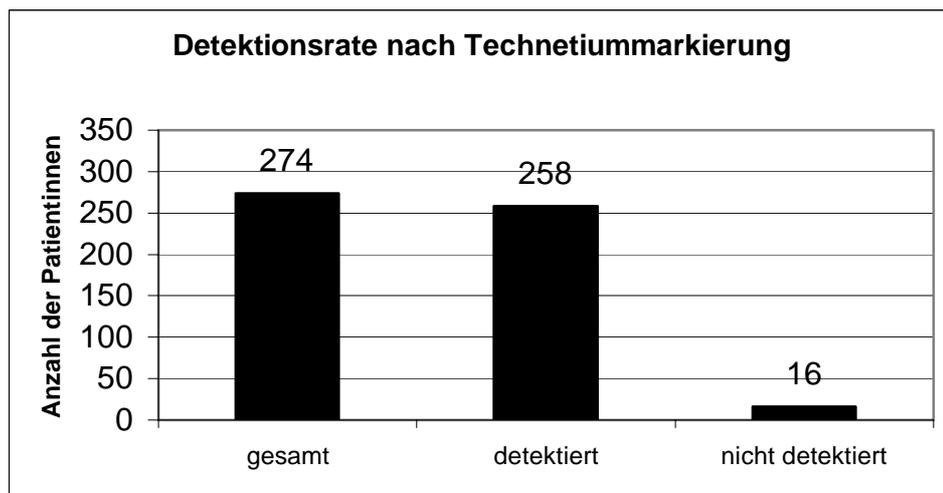
3.1.2. Markierung mit radioaktiv markiertem Tracer

Die Sentinelmarkierung mittels radioaktiv markiertem Tracer wurde bei 274 Patientinnen angewandt.

Hier konnte in 258 Fällen (94,1%) der Wächterlymphknoten erfolgreich detektiert werden.

Bei 16 Patientinnen war der Sentinellymphknoten nicht nachweisbar (siehe Graphik 3).

Graphik 3



Graphik 3 zeigt das Verteilungsmuster der Detektionsraten nach Markierung mit radioaktiv markiertem Tracer

3.1.3. Detektionrate abhängig von der Tumorgröße

3.1.3.1. Farbstoffmarkierung

Die Detektionsraten abhängig von der Tumorgröße sind in folgender Graphik dargestellt (siehe Graphik 4).

Bei pT1a- Tumoren lag die Detektionsrate des Sentinellymphknotens (SN) bei 100% (4/4).

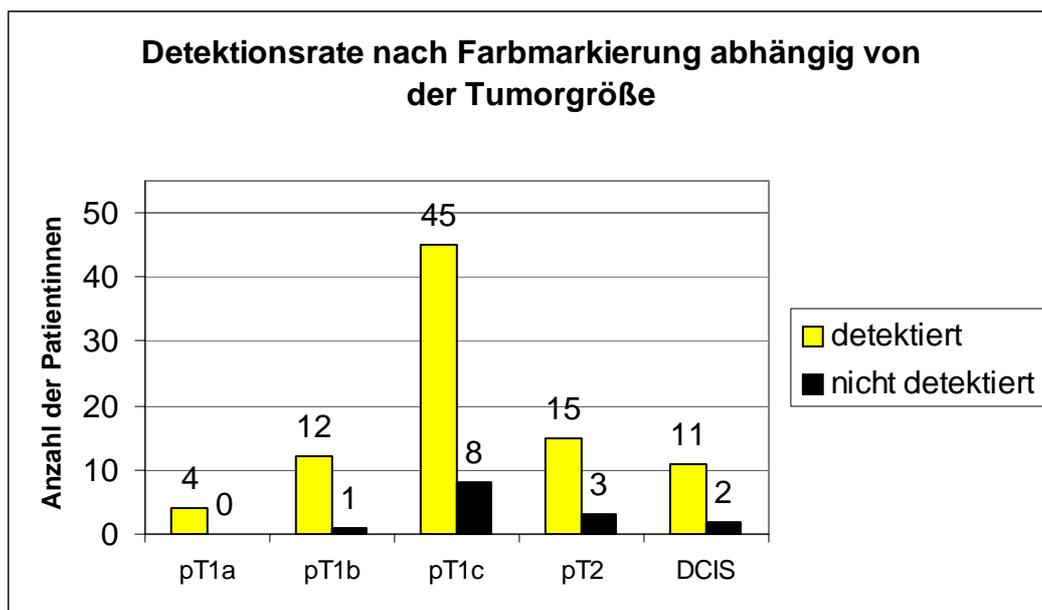
Bei pT1b-Tumoren wurden 12 von 13 SN (92,3%) detektiert.

Bei Knoten von 11-20mm Größe (pT1c) wurden 45 SN detektiert (84,9%), bei 8 Patientinnen konnte der SN nicht identifiziert werden.

Bei den pT2- Tumoren lag die Detektionsrate bei 83,3% (15 SN detektiert, 3 nicht detektiert).

Bei Patientinnen mit Ductalem carcinoma in situ (DCIS) konnte in 11 von 13 Fällen der SN nachgewiesen werden (84,6%).

Graphik 4



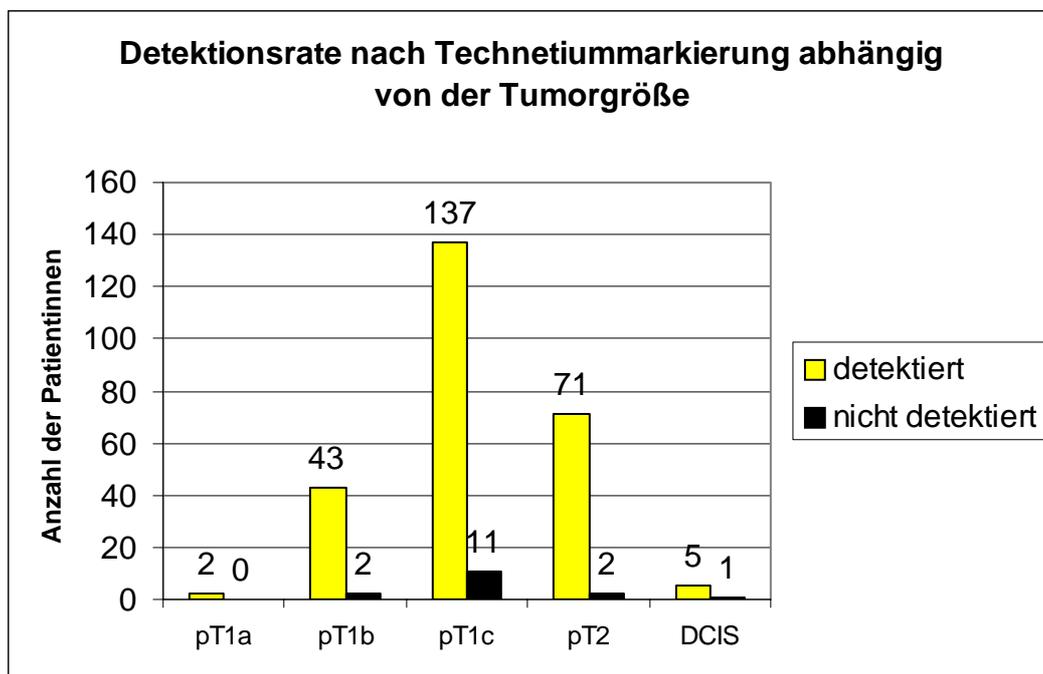
Graphik 4 zeigt das Verteilungsmuster der Detektionsraten abhängig von der Tumorgröße nach Farbstoffmarkierung mit Patentblau

3.1.3.2. Markierung mit radioaktiv markiertem Tracer

Auch bei der Technetiummarkierung lag die Detektionsrate bei pT1a-Tumoren bei 100% (2/2). Bei den pT1b- Tumoren wurden von 45 Fällen in 43 Fällen der SN detektiert (95,5%).

Bei pT1c-Tumoren lag die Detektionsrate bei 92,5 %, bei den pT2-Tumoren bei 97,2%. Bei Patientinnen mit Ductalem carcinoma in situ (DCIS) wurde in 5 Fällen der Sentinel identifiziert (83,3%), bei einer Patientin konnte er nicht nachgewiesen werden.

Graphik 5



Graphik 5 zeigt das Verteilungsmuster der Detektionsraten abhängig von der Tumorgröße nach Markierung mit radioaktiv markiertem Tracer

3.1.4. Detektionsrate abhängig von der Lokalisation des Tumors

Die Detektionsrate in Abhängigkeit von der Lokalisation des Tumors wurde nur bei den radioaktiv markierten Patientinnen untersucht.

In den meisten Fällen lag der Tumor im oberen äußeren Quadranten (143 Fälle). Bei 135 Patientinnen konnte der SN identifiziert werden (94,4%).

Die Detektionsrate bei den unten außen liegenden Tumoren lag bei 90,9%, bei den im oberen inneren Quadranten liegenden Tumoren bei 95,7%.

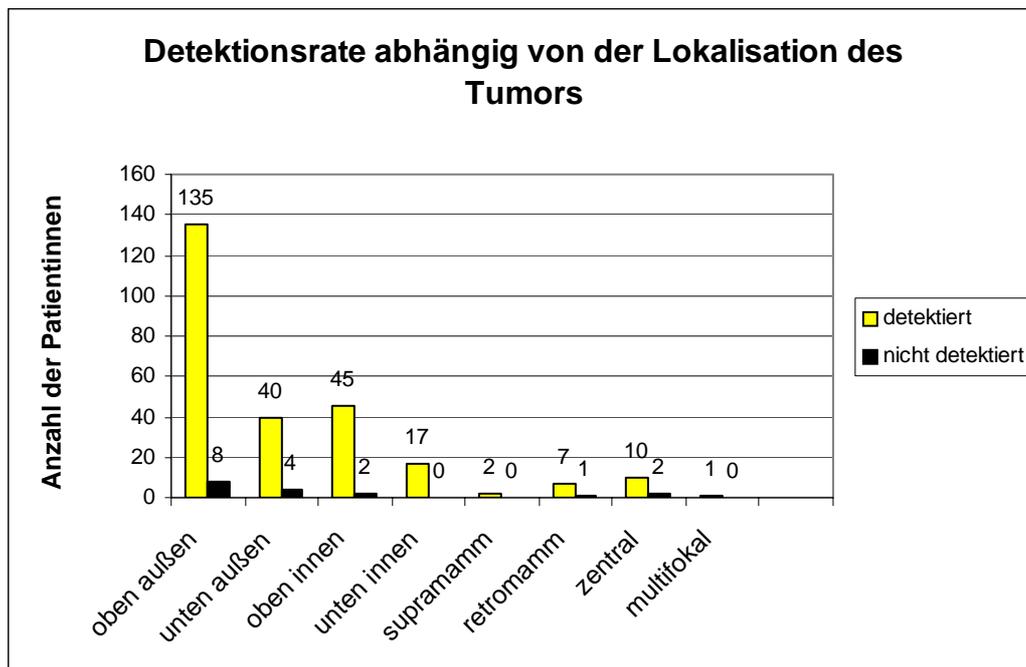
Bei den im unteren inneren Quadranten liegenden Knoten wurde bei allen 17 Patientinnen der SN identifiziert (100%).

Bei den übrigen Lokalisationen waren die Fallzahlen sehr gering.

Retromamillär lag die Detektionsrate bei 87,5%, bei zentral liegenden Tumoren bei 83,3%.

Bei zwei Patientinnen lag der Tumor supramamillär, eine Patientin hatte ein multifokales Carcinom. In allen drei Fällen wurde der SN detektiert.

Graphik 6



Graphik 6 zeigt das Verteilungsmuster der Detektionsraten abhängig von der Lokalisation des Tumors nach Markierung mit radioaktiv markiertem Tracer

Abbildung 3

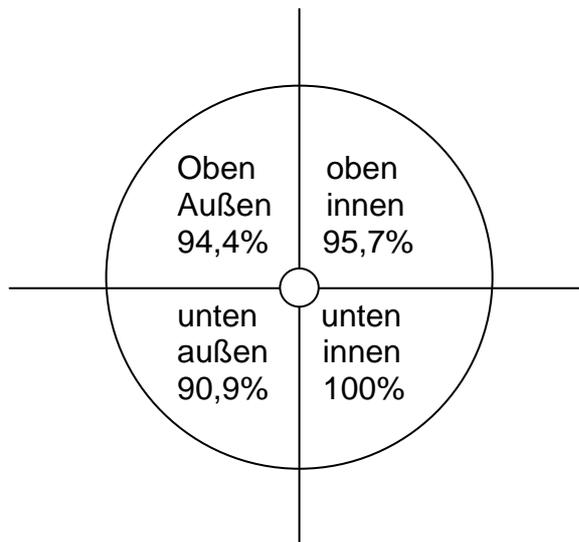


Abbildung 3 zeigt die Detektionsraten in den vier Quadranten der Mamma

3.2. Histologische Ergebnisse

3.2.1. Falsch- negative Schnellschnittergebnisse der Sentinellymphknoten

3.2.1.1. Farbstoffmarkierung

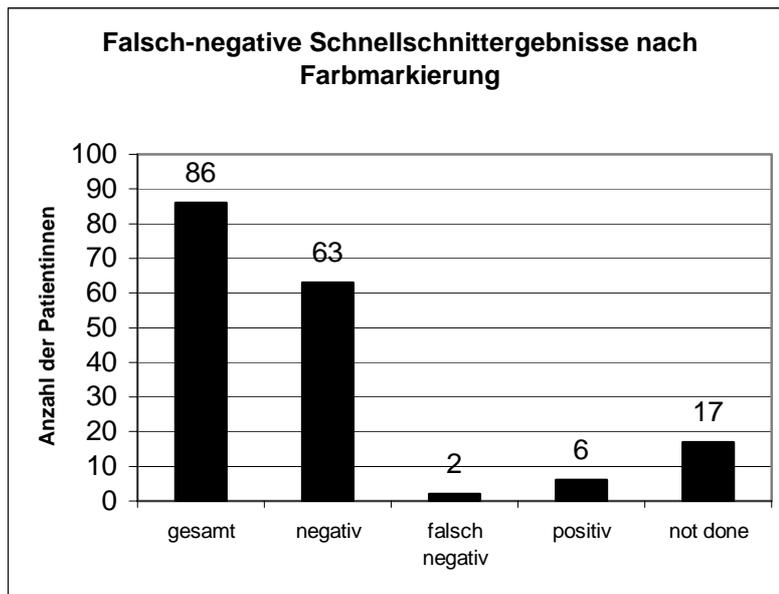
Bei der Farbstoffmethode wurde in insgesamt 86 Fällen der Sentinellymphknoten identifiziert.

In 63 Fällen zeigte sich in der Schnellschnittuntersuchung ein negatives Ergebnis, bei 6 Frauen war der SN metastatisch befallen, in 17 Fällen wurde keine Schnellschnittuntersuchung durchgeführt (zur Begründung s. Kapitel 2.1).

Nach Einbettung in Paraffin wurden in der endgültigen Histologie alle 6 positiven Schnellschnittergebnisse bestätigt, während von den 63 im Schnellschnitt negativen Sentinellymphknoten in der endgültigen Histologie 2 metastatisch befallen waren.

Die Falsch- Negativ- Rate der Schnellschnittergebnisse lag demnach bei 3,1% (2/63).

Graphik 7



Graphik 7 zeigt die Verteilung der Schnellschnittergebnisse nach Farbmarkierung mit Patentblau

3.2.1.2. Markierung mit radioaktiv markiertem Tracer

Insgesamt wurde in 258 Fällen der Sentinellymphknoten nach Technetiummarkierung detektiert.

Nach der Schnellschnittuntersuchung wurden in 204 Fällen tumorfreie SN diagnostiziert, bei 52 Patientinnen zeigte sich ein metastatischer Befall des SN.

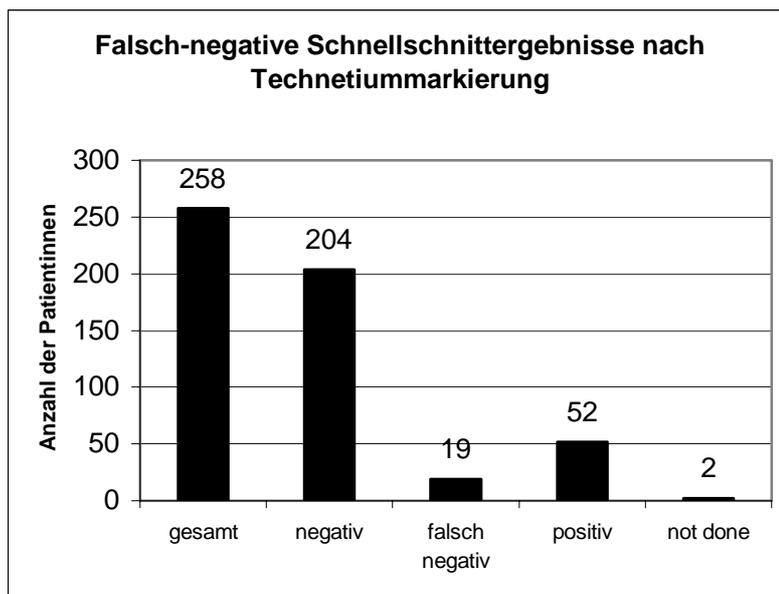
In zwei Fällen wurde keine Schnellschnittuntersuchung durchgeführt, da sich intraoperativ bereits klinisch ein positiver Lymphknotenbefall zeigte.

Nach Einbettung in Paraffin wurde das Schnellschnittergebnis in 237 Fällen (92,5%) durch das endgültige histologische Ergebnis bestätigt.

Bei 19 Frauen zeigte die endgültige Histologie trotz negativen Schnellschnittes einen metastatischen Befall des SN.

Die Falsch-Negativ-Rate lag hier bei 9,3% (19/204).

Graphik 8



Graphik 8 zeigt die Verteilung der Schnellschnittergebnisse nach Markierung mit radioaktiv markiertem Tracer

3.2.2. Anzahl weiterer befallener Lymphknoten bei positivem Sentinellymphknoten

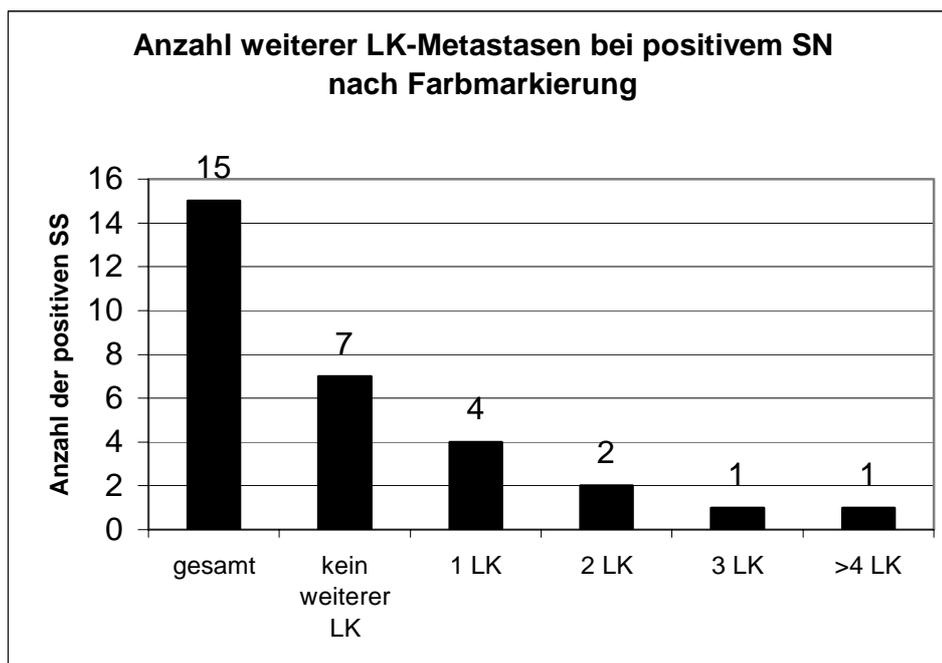
3.2.2.1. Farbstoffmarkierung

Nach Markierung mit Patentblau zeigten sich in der endgültigen Histologie in 15 Fällen metastatisch befallene Sentinellymphknoten. Die Patientinnen, bei denen keine Schnellschnittuntersuchung durchgeführt wurde, sind einbezogen. Im Anschluß an die SNB wurde die axilläre Lymphonodektomie durchgeführt.

Nach histologischer Aufarbeitung des Gewebes zeigten sich bei 7 Patientinnen keine weiteren Lymphknotenmetastasen.

Bei 4 Patientinnen wurde eine weitere Lymphknotenmetastase gefunden, zwei befallene Lymphknoten zeigten sich bei 2 Patientinnen, drei Lymphknoten bei einer Patientin. In einem Fall wurden mehr als vier weitere befallene Lymphknoten diagnostiziert.

Graphik 9



Graphik 9 zeigt die Anzahl weiterer befallener Lymphknoten bei positivem Sentinellymphknoten nach Farbmakierung mit Patentblau

3.2.2.2. Markierung mit radioaktiv markiertem Tracer

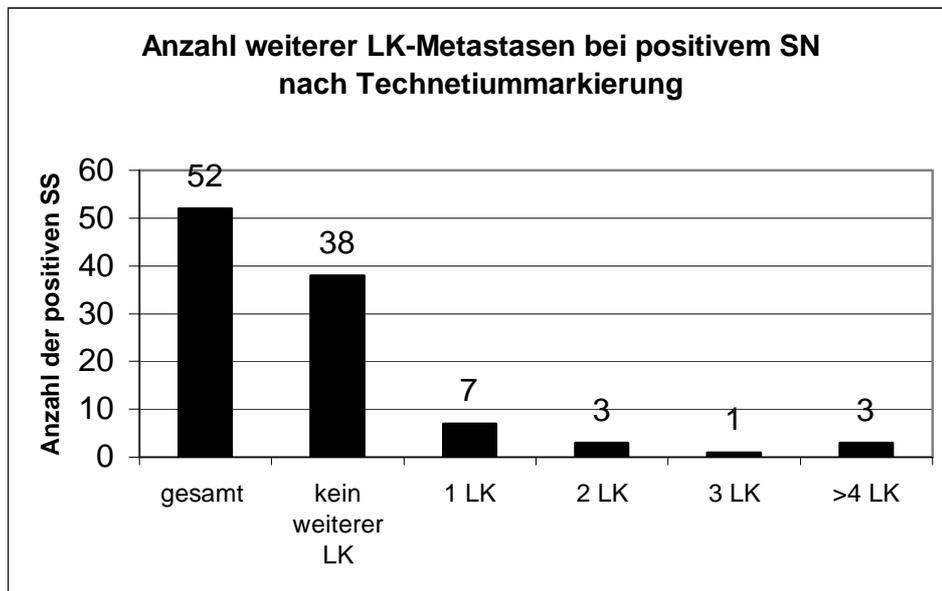
In insgesamt 52 Fällen wurden metastatisch befallene Sentinellymphknoten nach Technetiummarkierung diagnostiziert.

Bei 38 Patientinnen wurden nach anschließender axillärer Lymphonodektomie keine weiteren Lymphknotenmetastasen gefunden.

In 7 Fällen wurde eine weitere Lymphknotenmetastase, in 3 Fällen zwei weitere, und in einem Fall drei weitere Metastasen diagnostiziert.

Bei 3 Patientinnen zeigten sich mehr als vier weitere Lymphknotenmetastasen.

Graphik 10



Graphik 10 zeigt die Anzahl weiterer befallener Lymphknoten bei positivem Sentinellymphknoten nach Markierung mit radioaktiv markiertem Tracer

3.2.3. Verhältnis zwischen der Anzahl detektierter Sentinellymphknoten und dem Nodalstatus

Bei insgesamt 344 Patientinnen (91,7%) wurde der Sentinellymphknoten detektiert. In 158 Fällen wurde nur ein SN identifiziert, während bei 186 Patientinnen mehr als ein SN detektiert werden konnte.

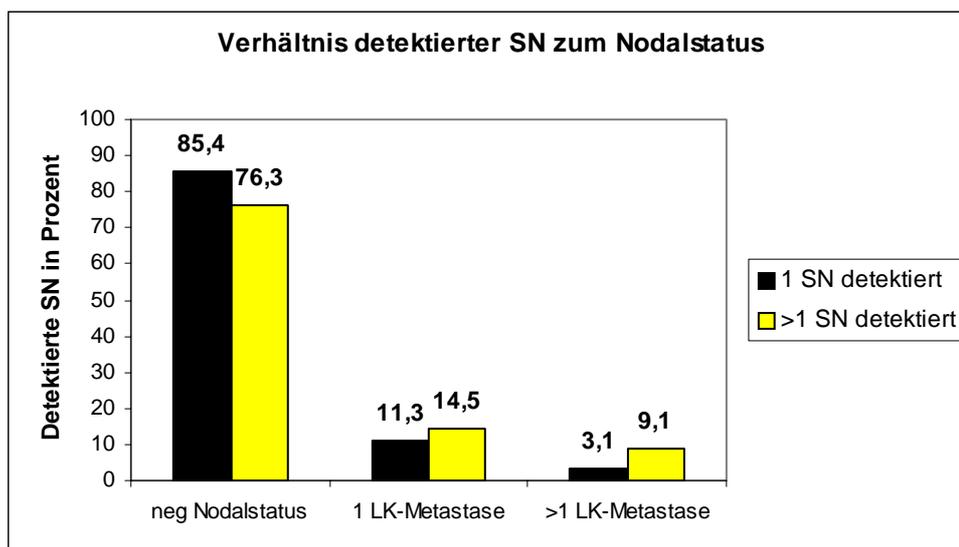
In der endgültigen Histologie wiesen 277 Patientinnen einen negativen Nodalstatus, 67 Patientinnen einen positiven Nodalstatus auf. Von den 67 nodalpositiven Patientinnen war in 22 Fällen mehr als ein Lymphknoten befallen.

Graphik 11 zeigt das Verhältnis zwischen der Anzahl der detektierten SN (in %) und dem Nodalstatus.

Von den Patientinnen, bei denen nur ein Sentinellymphknoten detektiert werden konnte (n=158), waren 85,4% nodalnegativ (135/158), bei 11,3% (18/158) zeigte sich nur eine Lymphknotenmetastase, während bei 3,1% (5/158) mehr als ein Lymphknoten befallen war.

Waren mehr als ein Sentinellymphknoten zu detektieren (n=186), war der Nodalstatus in 76,3% (142/186) negativ, bei 14,5% (27/186) war nur ein Lymphknoten befallen, bei 9,1% (17/186) zeigte sich mehr als eine Lymphknotenmetastase.

Graphik 11

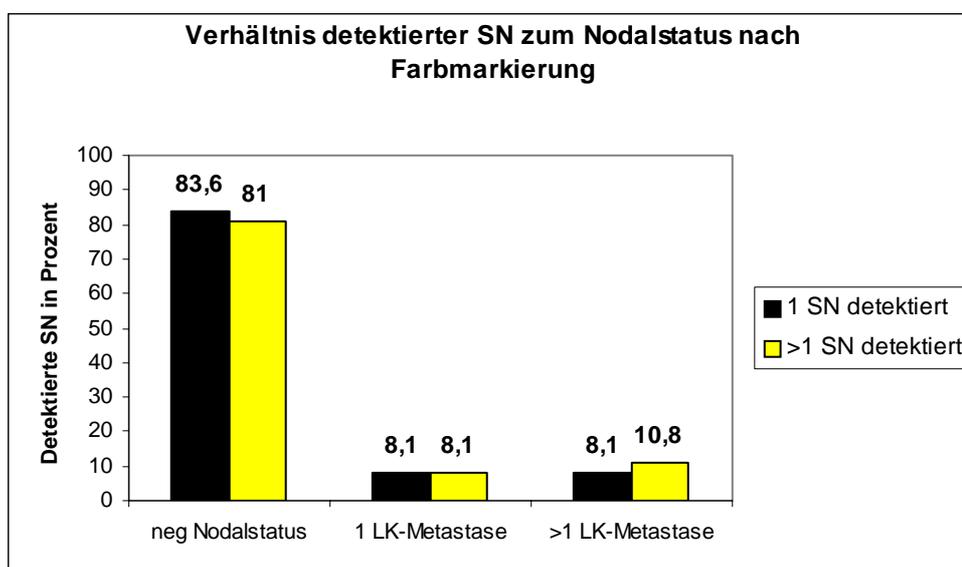


Graphik 11 zeigt das Verhältnis zwischen der Anzahl der detektierten SN (in %) und dem Nodalstatus

Patientinnen mit nur einem detektierten Sentinellymphknoten hatten häufiger einen negativen Nodalstatus als Patientinnen mit mehreren detektierten Sentinellymphknoten. Dagegen war bei Patientinnen mit positivem Lymphknotenbefall häufiger mehr als ein Sentinellymphknoten zu detektieren.

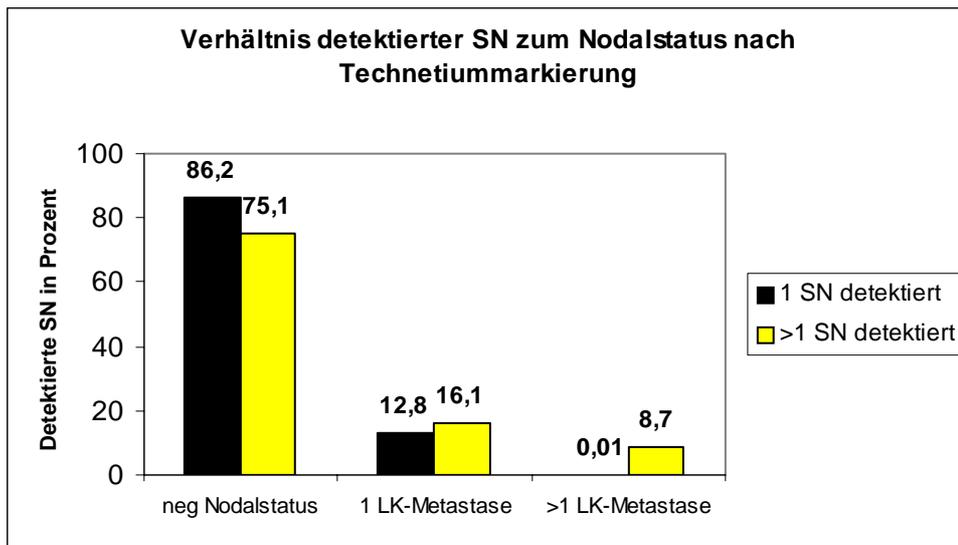
Graphik 12 und Graphik 13 zeigen die Ergebnisse der beiden Markierungstechniken getrennt voneinander aufgeschlüsselt.

Graphik 12



Graphik 12 zeigt das Verhältnis zwischen der Anzahl der detektierten Sentinellymphknoten (in%) und dem Nodalstatus nach Farbmarkierung

Graphik 13



Graphik 13 zeigt das Verhältnis zwischen der Anzahl der detektierten Sentinellymphknoten (in%) und dem Nodalstatus nach Technetiummarkierung

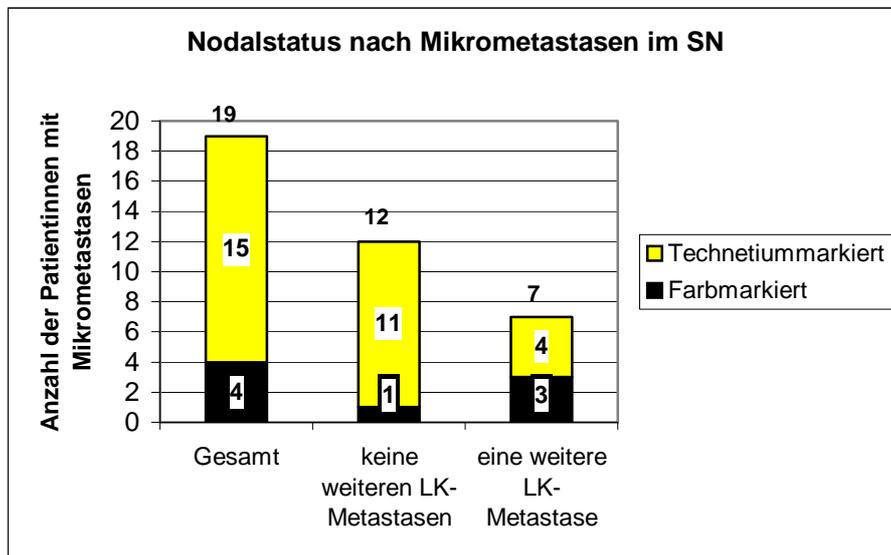
3.2.4. Mikrometastasen

Insgesamt wurde bei 344 Patientinnen der/die Sentinellymphknoten erfolgreich detektiert, von denen in 67 Fällen die endgültige Histologie einen metastatischen Befall zeigte.

Von den 67 positiven Sentinellymphknoten zeigten sich bei 19 Patientinnen Mikrometastasen (28,3%).

Nach axillärer Lymphonodektomie hatten 12 Patientinnen keine weiteren axillären Lymphknotenmetastasen, während sich bei 7 Patientinnen (36,8%) jeweils eine weitere Lymphknotenmetastase zeigte.

Graphik 14

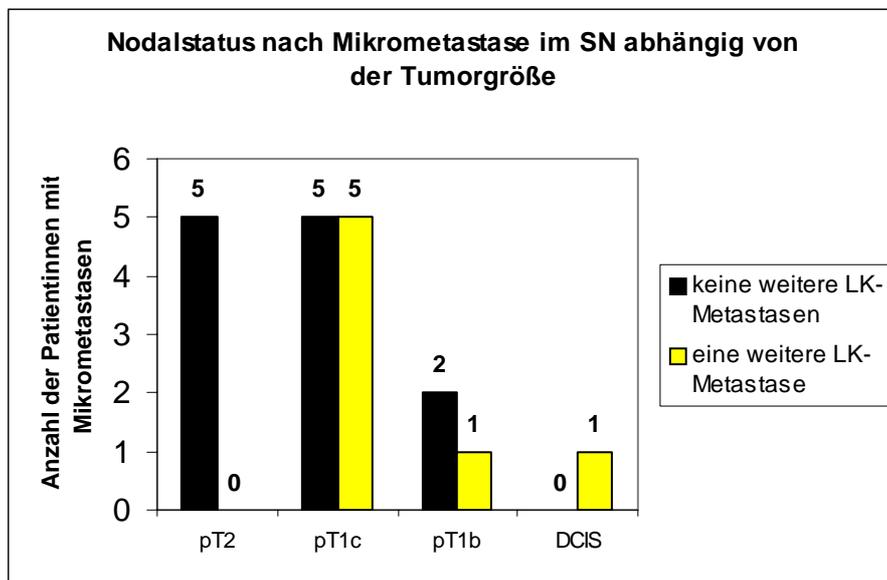


Graphik 14 zeigt den endgültigen Nodalstatus der Patientinnen, bei denen sich Mikrometastasen im Sentinellymphknoten zeigten

Stellt man den Nodalstatus nach einer Mikrometastase im Sentinellymphknoten der Größe des Primärtumors in der Mamma gegenüber zeigte sich, daß bei 5 pT2- Tumoren, bei 5 pT1c- Tumoren und bei 2 pT1b- Tumoren kein weiterer Lymphknoten befallen war. Bei 5 pT1c- Tumoren, einem pT1b- Tumor und einem DCIS mit Mikroinvasion zeigte sich eine weitere axilläre Lymphknotenmetastase.

Graphik 15 veranschaulicht diese Daten.

Graphik 15



Graphik 15 zeigt das Verhältnis zwischen der Größe des Primärtumors in der Mamma und dem Nodalstatus bei einer Mikrometastase im Sentinellymphknoten

4. Diskussion

Der wichtigste Prognosefaktor beim primären Mammacarcinom ist nach wie vor der axilläre Lymphknotenstatus (Kolberg et al., 2004). Um diesen zu evaluieren, stellte bis vor kurzem die systematische axilläre Lymphonodektomie den operativen Standard dar. Aufgrund der hohen Morbidität dieser Operation wurde nach einer weniger invasiven Methode gesucht, den Nodalstatus zu bestimmen, ohne dabei die onkologische Sicherheit zu reduzieren und gleichzeitig die Morbidität zu senken.

Die Sentinellymphknoten- Biopsie wird bereits seit längerem bei anderen malignen Erkrankungen angewandt.

Nach zahlreichen Studien wurde sie 2003 in der Konferenz von St. Gallen als akzeptierte Methode beim primären Mammacarcinom eingestuft.

Seit Februar 2003 wird sie in der Frauenklinik vom Roten Kreuz durchgeführt.

4.1. Methodik

In der Frauenklinik vom Roten Kreuz wurde von Februar 2003 bis November 2004 bei 375 Patientinnen mit primärem Mammacarcinom eine Sentinellymphknoten- Biopsie der Axilla durchgeführt.

Die Anwendung dieser Methode erfolgte angelehnt an den interdisziplinären Konsensus der Deutschen Gesellschaft für Senologie (Kühn et al., 2003).

4.1.1. Markierungstechniken

Die Markierung des Sentinellymphknotens erfolgte entweder mit radioaktiv markiertem Tracer oder mit Farbstoff. Kombinierte Techniken mit beiden Markierungsmethoden wurden nicht angewandt.

In vielen Studien wurde die Sentinelmarkierung mit kombinierter Technik, also sowohl mit Farbstoff als auch mit radioaktiv markierten Tracern durchgeführt (Reitsamer et al., 2003; Tafrä et al., 2001; Kühn 2001; Roumen et al., 2001; Bergkvist et al., 2001; Mc Masters et al., 2000; Cody et al., 1999; Barnwell et al., 1998; Cox et al., 1998; O'Hea et al., 1998; Albertini et al., 1996).

Alle erzielten sehr hohe Detektionsraten mit dem kombinierten Verfahren.

In einer Multizenterstudie von 2001 allerdings zeigte sich, daß nach entsprechender Trainingsphase eine vergleichbare Rate an Sentinellymphknoten- Darstellungen auch nach alleiniger Technetiummarkierung erzielt werden konnte (Kühn 2001).

In dem Konsens zur Durchführung der Sentinellymphknoten- Biopsie wird die Markierung mit radioaktiv markierten Tracern empfohlen. Die Farbstoffmethode wird als zusätzliche Möglichkeit beschrieben, um das Auffinden des Sentinellymphknotens zu erleichtern (Kühn et al., 2003).

In unserer Untersuchung konnte auch durch alleinige Technetiummarkierung eine Detektionsrate von 94,1% erzielt werden, so daß wir auf eine zusätzliche Farbmarkierung verzichten konnten.

4.1.1.1. Markierung mit radioaktiv markiertem Tracer

Die Markierung mit radioaktiv markierten Tracern wurde bei 274 Patientinnen durchgeführt. Tc-99m-markiertes Albumin wurde ca. 18-24 Stunden vor Operationsbeginn mit einer durchschnittlichen Aktivität von 40 MBq peritumoral injiziert.

In der Literatur werden auch Möglichkeiten der subdermalen (Gipponi et al., 2004) oder der kombiniert subdermalen/ peritumoralen Injektion beschrieben (Kühn et al., 2004; Kühn 2001).

Der Konsensus von 2003 wertet sowohl die peritumorale, die intra- oder subdermale und die subareoläre Injektion des Radiotracers als gleichwertig (Kühn et al., 2003).

Die Aktivitätsmenge ist laut Konsensus so festzulegen, daß zum Zeitpunkt der Operation ein ausreichendes Targetsignal erreicht wird.

In unserer Klinik wurde aus organisatorischen Gründen die Markierung am Vortag der Operation, also ca. 18-24 Std. vor Operationsbeginn durchgeführt. Mit einer injizierten Aktivitätsmenge von 40-50 MBq erzielten wir die höchsten Signale.

Auch Bergkvist berichtet über dieses Zeitintervall (Bergkvist et al., 2001), während andere Autoren über eine Injektion des Radiotracers mit entsprechender Aktivität 4 bis 18 Stunden vor Operationsbeginn berichten (Kühn et al., 2004;Gipponi et al., 2004).

4.1.1.2. Farbstoffmarkierung

In dem Konsens zur Durchführung der SNB wurde die Markierung mittels Farbstoff nicht als alleinige Standardmethode, sondern nur als additive Maßnahme empfohlen (Kühn et al., 2003).

Diese Empfehlung basiert auf den Ergebnissen zahlreicher Studien, bei denen im Vergleich zur Markierung mit radioaktiv markierten Tracern eher niedrige Detektionsraten nach alleiniger Farbstoffmarkierung erzielt worden waren.

Kühn berichtet hier über eine Detektionsrate von 71,6% (Kühn 2001), in anderen Studien wurden Raten zwischen 66 und 94% beschrieben (Giuliano et al., 1994; Guenther et al., 1997; Giuliano et al., 1997; Rodier et al., 1997; Dale et al., 1998; Flett et al., 1998; Gipponi et al., 2004)).

In unserer Untersuchung wurde bei 101 Patientinnen die SNB nach alleiniger Farbstoffmarkierung durchgeführt. Dies waren vor allem Patientinnen, die eine Technetiummarkierung ablehnten, oder die aufgrund operativ-logistischer Gründe mit Farbstoff markiert wurden.

Nachdem 50 Patientinnen operiert worden waren, lag die Detektionsrate über 80%, die falsch-negativ Rate unter 5%. Aufgrund dieser guten Ergebnisse entschlossen wir uns, auf die axilläre Lymphonodektomie bei histologisch tumorfreiem Sentinellymphknoten zu verzichten.

Die Injektion des Farbstoffes Patentblau V[®] erfolgte ca. 10 min. vor Operationsbeginn. Es wurden in den oberen äußeren Quadranten der betroffenen Brust je 0,5 ml Farbstoff nach der Dreipunkttechnik subcutan injiziert. Durch diese Methode konnten wir die höchste Identifikationsrate des Sentinellymphknotens erreichen.

Im Gegensatz dazu wird die Farbstoffinjektion in der Literatur unterschiedlich beschrieben.

Viele Autoren beschreiben eine peritumorale Injektion von 3-5-ml Farbstoff, 3-5 min vor der Hautinzision (Giuliano et al., 1994; Turner et al., 1997).

In der schon oben erwähnten Multizenterstudie von 2001 wurden 1 bis 5 ml Farbstoff in das peritumorale Brustdrüsengewebe injiziert und 5 Minuten einmassiert (Kühn 2001).

Bergkvist verwendete unterschiedliche Injektionstechniken, maß diesen aber nur geringe Bedeutung bei (Bergkvist et al., 2001).

In dem interdisziplinären Konsensus wird der peritumoralen Injektion der Vorzug gegeben, da hierbei offenbar die geringsten kosmetischen Beeinträchtigungen durch Hauttätowierungen zu erwarten wären (Kühn et al., 2003).

Bei der von uns angewandten Technik wurde der Farbstoff streng subcutan injiziert, dennoch stellten Hauttätowierungen ein geringes Problem dar.

4.1.2. Operationstechnik

Die Sentinellymphknoten-Biopsie wurde in unserer Klinik nur von erfahrenen Operateuren, die weit über 50 Mammacarcinome pro Jahr operierten, durchgeführt. Dies muß bei der Interpretation der Daten berücksichtigt werden.

Im Gegensatz dazu wurde in der Multizenterstudie von 2001 keinerlei Vorerfahrung der Operateure gefordert. Dort wurden die Ergebnisse in Erfahrungsklassen gepoolt. Es fand sich ein stetiger Anstieg der Detektionsrate in Abhängigkeit von der Erfahrung der Operateure und Institutionen (Kühn 2001).

Nach kurzer Einarbeitungszeit lag unsere Detektionsrate nach Markierung mit radioaktiv markierten Tracern deutlich über 85 %. Bei den mit Farbstoff markierten Patientinnen erzielten wir nach 50 Fällen eine Identifikationsrate von über 80%.

Nachdem auch die falsch-negativ Rate bei beiden Techniken unter 5 % lag, wurde auf die axilläre Lymphonodektomie bei negativem Sentinellymphknoten verzichtet.

Alle Tumore wurden zur Diagnosesicherung präoperativ stanzbiopsiert.

Dies entspricht auch der Vorgehensweise in anderen Studien (Reitsamer et al., 2003; Albertini et al., 1996).

Kühn beschreibt eine tendenziell günstigere Detektionsrate nach stanzbiopsisch gesicherten Tumoren im Vergleich zu den Tumoren, die erst nach Excision durch Schnellschnittuntersuchung histologisch untersucht wurden. Er weist auf die Notwendigkeit hin, die Integrität des Tumors und seiner Lymphabflußgebiete vor der Sentinellymphknoten-Biopsie zu erhalten (Kühn 2001). Dieses Kriterium wird durch die Stanzbiopsie voll erfüllt.

Die präoperative histologische Sicherung eines Tumors entspricht auch den aktuellen Empfehlungen zur Therapie des Mammacarcinoms (Eiermann et al., 2003).

Die Abfolge unseres operativen Vorgehens war bei beiden Markierungstechniken gleich. Wir entfernten zunächst den Sentinellymphknoten und führten, während wir auf das Schnellschnittergebnis desselben warteten, die Excision des Mammatumors bzw. die Mastektomie durch.

Dies hat zum einen organisatorische Gründe. Wartezeiten während der Schnellschnittpause können so gut genutzt werden.

Zum anderen ist, wie schon oben beschrieben, die Detektionsrate des Sentinellymphknotens bei Integrität des Mammatumors tendenziell höher (Kühn 2001).

Auch in anderen Studien wird diese Vorgehensweise beschrieben (Albertini et al., 1996; Giuliano et al., 1994).

4.2. Ergebnisse

4.2.1. Detektionsraten

4.2.1.1. Gesamtdetektionsrate

In unseren Untersuchungen haben wir das Verfahren der Sentinellymphknoten- Biopsie bei insgesamt 375 Patientinnen angewandt. Im gesamten Kollektiv erzielten wir dabei eine Detektionsrate von 91,7%.

In einer der weltweit größten prospektiven Multizenterstudien wurde bei einem vergleichsweise sehr viel größeren Patientinnenkollektiv (814 Patientinnen) insgesamt eine Detektionsrate von 84% beschrieben (Kühn 2001).

Anderere Autoren beschreiben Identifikationsraten mit verschiedenen Techniken zwischen 41% und 98,2% (Gipponi et al., 2004; Kühn et al., 2004; Tafra et al., 2001; Cody et al., 1999; Fölscher et al., 1997; Guenther et al., 1997; Veronesi et al., 1997).

Bei der Interpretation unserer Ergebnisse muß berücksichtigt werden, daß der Anteil der radioaktiv markierter Patientinnen sehr viel größer war, als der der Farbmarkierten, was sich günstig auf die Gesamtdetektionsrate auswirkt. In dem Kollektiv der mit Technetium markierten Patientinnen war die Detektionsrate deutlich höher.

Andererseits führten wir keine kombinierten Markierungstechniken mit Patentblau und radioaktiv markierten Tracern durch. Durch die Kombination der beiden Verfahren konnte in den oben erwähnten Studien die Detektionsrate deutlich verbessert werden, und wirkte sich somit günstig auf die Gesamtdetektionsrate aus.

Die Markierungs- und Operationsmethode in unserer Untersuchung entsprach, bis auf die Injektionstechniken, weitgehend den oben erwähnten Studien, so daß hier der Grund für die Diskrepanz der Ergebnisse eher nicht zu finden ist.

Die Erfahrung der Operateure spielt bei der Interpretation der Daten sicher eine große Rolle. Kühn beschreibt einen stetigen Anstieg der Detektionsraten in Abhängigkeit der Erfahrung des Operateurs (Kühn 2001). Vorerfahrungen des Operateurs waren in dieser Studie nicht gefordert. Auch andere Studien berichteten von einer steigenden Detektionrate mit zunehmender Erfahrung der Operateure (Tafra et al., 2001; Mc Masters et al., 2001).

In unserer Klinik wurde die Sentinellymphknoten-Biopsie nur von erfahrenen Operateuren (d.h. Chef- bzw. Oberärzte) durchgeführt. Dies könnte der Grund sein, daß schon nach kurzer Einarbeitungszeit sehr gute Detektionsraten erzielt werden konnten.

4.2.1.2. Detektionsrate nach Farbstoffmarkierung

Die alleinige Sentinelmarkierung mittels Farbstofftechnik wurde bei 101 Patientinnen angewandt. Die höchste Detektionsrate erzielten wir nach subcutaner Injektion des Farbstoffs in den oberen äußeren Quadranten der betroffenen Brust nach der Dreipunkttechnik.

In 85,1% konnte der Sentinellymphknoten erfolgreich identifiziert werden.

In der Literatur werden Detektionsraten zwischen 66% und 94% beschrieben (Giuliano et al., 1994; Guenther et al., 1997; Giuliano et al., 1997; Rodier et al., 1997; Dale et al., 1998; Flett et al., 1998; Kühn 2001).

Eine Metaanalyse von 4 Studien zur Sentinellymphknoten-Biopsie zeigte eine Identifikationsrate von 77% nach Farbstoffmarkierung (Cody et al., 1999).

In den oben erwähnten Studien erfolgte im Gegensatz zu unserer Untersuchung die Injektion des Farbstoffes peritumoral.

Trotz der unterschiedlichen Injektionstechnik erzielten wir im Vergleich zu den anderen Studien sehr gute Ergebnisse.

Auch hier muß wiederum die Erfahrung unserer Operateure berücksichtigt werden.

Daß dieses eine große Rolle spielt, zeigen auch die Studien von Giuliano et al.. Im Jahr 1994 berichtete er über eine Detektionsrate von 66%, während er 1997 94% der Sentinellymphknoten identifizieren konnte (Giuliano et al., 1994; Giuliano et al., 1997).

4. 2.1.3. Detektionsrate nach Markierung mit radioaktiv markiertem Tracer

Bei 274 Patientinnen wurde die Sentinelmarkierung mittels radioaktiv markierten Tracern angewandt. Hierbei wurde eine Detektionsrate von 94,1% erreicht.

Dies entspricht weitgehend den in der Literatur beschriebenen Zahlen. In einer Metaanalyse von 12 Studien zur Durchführung der Sentinellymphknoten-Biopsie wurde der Sentinellymphknoten nach alleiniger Technetiummarkierung in 92% identifiziert (Cody et al., 1999).

In der schon oben erwähnten Multizenterstudie lag die Detektionsrate bei 78,8%.

Hier muß berücksichtigt werden, daß unterschiedliche Injektionstechniken, nämlich peritumoral, subdermal oder eine Kombination der beiden verwendet wurden. Die höchste Detektionsrate wurde hier bei der kombinierten Methode (95,7%) erreicht, die niedrigste bei der peritumoralen Injektion (76,1%) (Kühn 2001).

Wir haben im Unterschied dazu den Tracer nur peritumoral injiziert, was ein Grund für die Diskrepanz der Ergebnisse sein könnte.

In dem interdisziplinären Konsensus von 2003 werden die verschiedenen Injektionsmethoden nach derzeitigem Kenntnisstand als gleichwertig angesehen (Kühn et al., 2003).

Auch hier spielt sicher wieder die Erfahrung der Operateure eine entscheidende Rolle. Bei Zentren, die mehr als 50 Sentinellymphknoten-Biopsien durchgeführt hatten, lag die Detektionsrate deutlich höher als in Häusern mit weniger Erfahrung (Kühn 2001).

4.2.1.4. Detektionsrate abhängig von der Tumorgröße

Weder bei der Farbstoff- noch bei der Technetiummarkierung hatte die Tumorgröße Einfluss auf die Detektionsrate. In jedem Fall lag die Identifikationsrate über 80%. Bei den sehr kleinen Tumoren (pT1a) wurde der Sentinellymphknoten bei beiden Methoden sogar nahezu zu 100% detektiert. Dies mag allerdings an der kleinen Fallzahl von vier Patientinnen bei der Farbstoff- und zwei Patientinnen bei der Technetiummarkierung liegen. Aus diesem Grunde sind diese Ergebnisse nicht als repräsentativ anzusehen.

Dies entspricht auch den Aussagen anderer Autoren, die ebenfalls keinen Einfluß der Tumorgröße auf die Detektionsrate feststellen konnten (Kühn et al., 2004; Kühn 2001; Hill et al., 1999; Borgstein et al., 1998).

4.2.1.5. Detektionsrate abhängig von der Lokalisation des Tumors

Auch die Lokalisation des Tumors hatte keinen Einfluß auf die Detektionsrate des Sentinellymphknotens. Bei Tumoren, die in einem der vier Quadranten lagen, wurde der Sentinellymphknoten zu 90,9 bis 100% identifiziert.

Seltenere Lokalisationen, wie supramamillär, retromamillär oder zentral, wiesen sehr kleine Fallzahlen auf, so daß das Ergebnis hier sicher nicht aussagekräftig ist.

In der Literatur wurde ebenfalls kein Einfluß der Tumorlokalisierung auf die Detektionsrate des Sentinellymphknotens gefunden (Kühn et al., 2004; Kühn 2001; Hill et al., 1999; Borgstein et al., 1998).

4.2.2. Histologische Ergebnisse

4.2.2.1. Die Falsch-negativ-Rate der Schnellschnitt-Ergebnisse

Als falsch-negativ-Rate der Schnellschnitt-Ergebnisse bezeichnet man die Rate der Sentinellymphknoten, die im Schnellschnitt als tumorfrei, d.h. negativ, in der endgültigen Histologie dann allerdings als tumorbefallen diagnostiziert wurden. Dies bedeutet, daß sich die Patientin einem zweiten Eingriff zur Axilladisektion zu unterziehen hat.

In unserem Kollektiv lag die falsch-negativ-Rate der Schnellschnittergebnisse insgesamt bei 7,8%.

Bei den mit der Farbstoffmethode markierten Patientinnen zeigte sich in zwei Fällen ein falsch-negatives Schnellschnittergebnis (3,1%), während in 61 Fällen die endgültige Histologie das negative Schnellschnittergebnis bestätigte.

In der Gruppe der mit Technetium markierten Patientinnen lag die falsch-negativ Rate der Schnellschnitte bei 9,3%. Hier zeigte sich in 19 Fällen in der endgültigen Histologie ein metastatischer Befall des SN trotz negativen Schnellschnittes, während in 185 Fällen das negative Schnellschnittergebnis bestätigt wurde.

In der Literatur zeigen sich bezüglich der falsch-negativ Rate (FNR) der Schnellschnittergebnisse unterschiedliche Daten.

Sie liegt derzeit im internationalen Vergleich bei ca. 10 bis 24% (Bauerfeind et al., 2005).

In einer deutschen Multizenterstudie von 2001 wurde bei 29,1% der Frauen der Sentinellymphknoten in der Schnellschnittuntersuchung fälschlicherweise als negativ eingestuft (Kühn 2001), eine japanische Studie berichtet über eine FNR der Schnellschnittergebnisse von 16% (Wada et al., 2004), während in einer italienischen Studie 8,2% der Schnellschnitte falsch-negativ waren (Gipponi et al., 2004).

Bei der Interpretation dieser Daten muß berücksichtigt werden, daß in der deutschen Multizenterstudie viele Pathologen mit unterschiedlichen Erfahrungen, Techniken und Materialien beteiligt waren, während sich die Daten unserer Untersuchung und der anderen genannten Studien nur auf eine Klinik beschränken.

Trotz der unterschiedlichen Daten wird die intraoperative Schnellschnittdiagnostik der Sentinellymphknoten in der Literatur als zuverlässig erachtet, da falsch positive Befunde nicht vorkommen (Gipponi et al., 2004; Wada et al., 2004).

Dies konnten wir auch in unseren Untersuchungen bestätigen. Die Mehrzahl der Sentinellymphknoten können intraoperativ bezüglich ihrer Dignität zuverlässig beurteilt werden, und somit kann den meisten Frauen ein zweiter operativer Eingriff erspart werden.

4.2.2.2. Einfluß des Nodalstatus auf die Anzahl detektierter Lymphknoten

Betrachtet man die Anzahl der detektierten Sentinellymphknoten im Verhältnis zum Nodalstatus, so fällt auf, daß bei Patientinnen mit Lymphknotenmetastasen eine höhere Anzahl an Sentinellymphknoten zu identifizieren war, als bei nodalnegativen Patientinnen. In den Fällen, in denen nur ein Sentinellymphknoten zu detektieren war, war der Nodalstatus häufiger negativ.

Kühn berichtet über ähnliche Ergebnisse (Kühn 2001).

Er stellte die Vermutung an, daß dies durch pathophysiologische Veränderungen (z.B. Obstruktion) des Lymphabflusses im Falle von Metastasen erklärt werden könne (Kühn 2001).

In einer weiteren Studie wurden die entnommenen Sentinellymphknoten auf Radionuklid- und Farbstoffaufnahme untersucht. Es wurde festgestellt, daß der am meisten speichernde („dominante“) Lymphknoten in 23,1% der Fälle tumorfrei war, während in weiteren detektierten Lymphknoten Tumorzellen gefunden wurden (Heuser et al., 2001).

Dies zeigt die Notwendigkeit, die Axilla sorgfältig zu screenen, um alle markierten Sentinellymphknoten zu finden und zu excidieren.

Hilfreich ist hier auch die präoperative Lymphabflußszintigraphie, die von vielen Autoren empfohlen wird (Kühn et al., 2004; Veronesi et al., 2003; Chapgar et al., 2005).

Sie liefert Hinweise für die Anzahl und die Lokalisation der Sentinellymphknoten.

Werden alle markierten Sentinellymphknoten histologisch untersucht, kann die Falsch-negativ-Rate minimiert werden.

4.2.2.3. Mikrometastasen

Die klinische Bedeutung von Mikrometastasen ist derzeit noch ungeklärt (Bauerfeind et al., 2005).

In früheren Studien stellte man bei Patientinnen mit Mikrometastasen keinerlei Nachteile für das Gesamtüberleben fest (Pickren et al., 1961; Attiyeh et al., 1977; Fisher et al., 1978).

In der aktuellen Literatur sind die Meinungen jedoch unterschiedlich. Einige Studien konnten keinen signifikanten Unterschied im rezidivfreien und im Gesamtüberleben zwischen nodalnegativen Patientinnen und Patientinnen mit Mikrometastasen feststellen (Chapgar et al., 2005; Hansen et al., 2001).

Andere Autoren konnten dagegen zeigen, daß die Prognose bei Vorliegen von Mikrometastasen deutlich schlechter wird (Dowlatshahi et al., 1997). Auch Neville beschreibt signifikante Unterschiede für rezidivfreies Intervall und Gesamtüberleben bei

Mikrometastasen (Neville et al., 1991), während Mc Guckin zeigte, daß Mikrometastasen Einfluß auf das Gesamtüberleben, aber nicht auf das rezidivfreie Intervall haben (Mc Guckin et al., 1996).

In unserer Untersuchung zeigten sich nach endgültiger histologischer Aufarbeitung der Sentinellymphknoten bei 28,3% (19/67) der Patientinnen Mikrometastasen, d.h. Metastasen zwischen 0,2 und 2 mm.

Während bei 63,1% dieser Patientinnen keine weiteren axillären Lymphknotenmetastasen nachweisbar waren, hatten 36,8% (7/19) jeweils einen weiteren befallenen axillären Lymphknoten.

In der Literatur werden Zahlen von 7,3%- 34,4% für das Vorliegen von weiteren axillären Lymphknotenmetastasen bei Mikrometastasen im Sentinellymphknoten beschrieben (Bauerfeind et al., 2005). Nur Veronesi berichtet von einem Vorliegen weiterer Lymphknotenmetastasen bei einer Mikrometastase im Sentinelnode in 53% der Fälle (Veronesi et al., 1999).

Gipponi berichtet, daß der Befall von weiteren axillären Lymphknotenmetastasen auch von der Größe des Primärtumors abhängt. In seiner, wie auch in anderen Studien, waren bei Patientinnen mit Mammatumoren kleiner oder gleich 10 mm (pT1a- pT1b) und einer Mikrometastase im Sentinellymphknoten keine weiteren axillären Lymphknoten nachweisbar (Gipponi et al., 2004; Turner et al., 2000; Chu et al., 1999; Reynolds et al., 1999).

Gemeinsam mit anderen Autoren ist er deshalb der Ansicht, daß vor allem bei kleinen Primärtumoren (pT1a-pT1b) und einer Mikrometastase im Sentinellymphknoten auf die axilläre Lymphonodektomie verzichtet werden könnte (Gipponi et al., 2004; Veronesi et al., 2003).

Wir können diese Ergebnisse nicht bestätigen. In unserer Untersuchung waren bei allen pT2- Tumoren die axillären Lymphknoten trotz Mikrometastase im Sentinellymphknoten tumorfrei, während bei einem Ductalen carcinoma in situ mit Mikroinvasion und einem pT1b- Tumor ein weiterer axillärer Lymphknoten befallen war.

Auch wenn die Fallzahl hier sehr klein ist, scheint es doch sehr unsicher, auf die axilläre Lymphonodektomie bei einer Mikrometastase im Sentinellymphknoten, auch wenn der Primärtumor sehr klein ist, zu verzichten.

5. Zusammenfassung

Das Mammacarcinom ist weltweit der häufigste bösartige Tumor der Frau.

Die operative Standardtherapie beim primären Mammacarcinom ist die Entfernung des Primärtumors durch brusterhaltende Therapie oder durch modifiziert radikale Mastektomie.

Als Goldstandard für die operative Therapie der Axilla galt bisher die axilläre Lymphonodektomie mit Exzision von mindestens zehn Lymphknoten aus Level I und II.

Dieser Eingriff kann mit einer hohen Schulter-Arm-Morbidität einhergehen. Zudem sind 50% der in Deutschland operierten Mammacarcinome nodalnegativ und erhalten somit möglicherweise durch die Axilladissektion eine Übertherapie.

Nachdem die Sentinellymphknoten-Biopsie schon seit einigen Jahren beim Peniscarcinom und beim malignen Melanom durchgeführt wurde, wurde diese Technik auch beim Mammacarcinom eingeführt.

In vielen Studien hat sich gezeigt, dass hierdurch die Morbidität der Patientinnen deutlich gesenkt werden konnte, ohne dabei die onkologische Sicherheit zu reduzieren.

In dieser Arbeit werden die Ergebnisse zur Sentinellymphknoten-Biopsie aus der Frauenklinik vom Roten Kreuz München vorgestellt.

Von Februar 2003 bis November 2004 wurde bei 375 Patientinnen die Sentinellymphknoten-Biopsie durchgeführt.

Die Markierung des Wächterlymphknotens erfolgte, nach Sicherung der Diagnose durch präoperative Stanzbiopsie, bei 274 Patientinnen mit einem radioaktiv markiertem Tracer (Nanocoll®) und bei 101 Patientinnen mit Farbstoff (Patentblau V®).

Die Detektionsrate lag im Gesamtkollektiv bei 91,7 % (344/375). Bei den mit Patentblau V® markierten Patientinnen konnte bei 85,1% (86/101) der Sentinellymphknoten (SN) identifiziert werden, bei den mit Nanocoll® markierten Patientinnen waren es 94,1% (258/274).

Die Größe und die Lokalisation des Primärtumors hatten keinen Einfluß auf die Detektionsrate.

Eine Schnellschnittuntersuchung der detektierten SN wurde bei 325 Patientinnen durchgeführt, von denen der Wächterlymphknoten bei 85 Patientinnen positiv, bei 267 Patientinnen negativ war.

Die Falsch-negativ- Rate der Schnellschnittergebnisse lag insgesamt bei 7,8% (21/267).

Vergleicht man die Anzahl der detektierten Lymphknoten mit dem in der endgültigen Histologie festgestellten Nodalstatus, so zeigte sich, dass bei Patientinnen mit Lymphknotenmetastasen mehr Sentinellymphknoten zu detektieren waren, als bei nodalnegativen Patientinnen.

Von den 344 Patientinnen, bei denen der Sentinellymphknoten erfolgreich detektiert wurde, waren 67 in der endgültigen Histologie positiv. 28,3% dieser positiven Sentinellymphknoten waren Mikrometastasen (19/67).

Während sich in 63,1% (12/19) der Fälle in der endgültigen Histologie keine weiteren axillären Lymphknotenmetastasen zeigten, wurde bei 36,8% (7/19) der Patientinnen eine weitere axilläre Lymphknotenmetastase gefunden.

Eine Korrelation zwischen der Größe des Primärtumors und einer Mikrometastase im Sentinellymphknoten, und dem endgültigen axillären Nodalstatus konnten wir in unserer Untersuchung nicht feststellen.

Die Ergebnisse unserer Untersuchungen zur Sentinellymphknoten-Biopsie stimmen weitgehend mit den in der Literatur beschriebenen Daten überein.

Auch wir konnten zeigen, dass die Sentinellymphknoten-Biopsie eine zuverlässige Methode ist, den axillären Nodalstatus beim primären Mammacarcinom zu bestimmen.

Nodalnegativen Patientinnen kann durch diese Methode bei deutlicher Reduktion der Morbidität im Schulter-Arm-Bereich die axilläre Lymphonodektomie erspart werden, ohne dabei die onkologische Sicherheit zu gefährden. In dieser Hinsicht untermauern unsere Daten den Beschluß der auf der internationalen Konferenz in St. Gallen gefasst wurde.

Nur die von einigen Autoren aufgestellte These, bei sehr kleinem Primärtumor (pT1a und pT1b) und einer Mikrometastase im Sentinellymphknoten auf die axilläre Lymphonodektomie verzichten zu können, muß aufgrund unserer Datenlage äußerst kritisch betrachtet werden.

6. Literaturverzeichnis

- 1) Albertini J.J., Lyman G.H., Cox C. (1996)
Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in the patient with breast cancer. *JAMA* 276: 1818-1822
- 2) Attiyeh F.F., Jensen M., Huvos A.G., Fracchia A. (1977)
Axillary micrometastases and macrometastases in carcinoma of the breast. *Surg Gynecol Obstet* 144(6): 839-842
- 3) Audretsch W.P. (1998)
Reconstruction of the partial mastektomie defect: classification and method. *In: Spear S.L.(Hrsg.): Surgery of the breast. Lippincott- Raven Publishers, Philadelphia pp: 155-195*
- 4) Barnwell J.M., Arrendondo M.A., Kollmorgen D. (1998)
Sentinel node biopsy in breast cancer. *Ann Surg Oncol* 5: 126-130
- 5) Bauerfeind I., Himsl I., Kahlert S., Linke R., Lebeau A., Untch M., Hepp H. (2005)
Sentinel- Lymphknoten- Untersuchung beim Mammacarcinom. Aktueller Stand. *Gynäkologe* 38: 236-242
- 6) Bauerfeind I., Himsl I., Löhrs B., Fischer M., Kahlert S., Sittek H., Lebeau A., Untch M., Hepp H. (2005)
Operation nach primär systemischer Therapie des Mammacarcinoms. *Gynäkologe* 38: 193-200
- 7) Bergkvist L., Frisell J., Liljegren G., Celebioglu F., Damm S., Thörn M. (2001)
Multicentre study of detection and false- negative rates in sentinel node biopsy For breast cancer. *Br J Surg* 88: 1644-1648
- 8) Blanchard D.K., Donohue J.H., Reynolds C., Grant C.S. (2003)
Relapse and morbidity in patients undergoing sentinel lymph node biopsy alone or with axillary dissection for breast cancer. *Arch Surg* 138: 482-487
- 9) Bonadonna G., Valagussa P., Moliterni A. (1995)
Adjuvant cyclophosphamide, methotrexate and fluorouracil in node- positive breast cancer: the results of 20 years follow-up. *N Engl J Med* 332: 901-906
- 10) Borgstein P.J., Pijpers R., Comans E.F., Diest P.J., Boom R.P., Meijer S. (1998)
Sentinel-node biopsy in breast cancer: guidelines and pitfalls of lymphoscintigraphy and gamma probe detection. *J Am Coll Surg* 186: 275-283
- 11) Brady E. (2002)
Sentinel lymph node mapping following neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *Breast J* 8:97-100
- 12) Burak W.E., Hollenbeck S.T., Zervos E.E., Hock K.L., Kemp L.C., Young D.C. (2002)
Sentinel lymph node biopsy results in less postoperative morbidity compared with axillary lymph node dissection for breast cancer. *Am J. Surg* 183: 23-27

- 13) Cabanas R. (1977)
An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer* 39: 456-466
- 14) Cady B., Stone M. D., Schuler J. G., Thakur R., Wanner M.A., Lavin P.T. (1996)
The new era in breast cancer. Invasion, size and nodal involvement dramatically decreased as a result of mammographic screening. *Arch Surg* 131: 301-8
- 15) Carter C.L., Allen C., Henson D.E. (1989)
Relation of tumor size, lymph node status and survival in 24.740 breast cancer cases. *Cancer* 63: 181-87
- 16) Chapgar A., Middleton L.P., Sahin A.A., Meric-Bernstam F., Kuerer H.M., Feig B.W., Ross M.I., Ames F.C., Singletary S.E., Buchholz T.A., Valero V., Hunt K.K. (2005)
Clinical outcome of patients with lymph node- negative breast carcinoma who have sentinel lymph node micrometastases detected by immunohistochemistry. *Cancer* 103 (8): 1581-1586
- 17) Chu K.U., Turner R.R., Hansen N.M., et al. (1999)
Do all patients with sentinel node metastasis from breast carcinoma need complete axillary node dissection? *Ann Surg* 222: 536-541
- 18) Cody H. S. (1995)
The impact of mammography in 1096 consecutive patients with breast cancer, 1979-1993: Equal value for patients younger and older than 50 years. *Cancer* 76 (9): 1579- 1584
- 19) Cody H.S., Borgen P.I. (1999)
State- of- the- art approaches to sentinel node biopsy for breast cancer: study design, patient selection, technique and quality control at Memorial Sloane Kettering Cancer Center. *Surg Oncol* 8:85-91
- 20) Cox C.E., Pendas S., Cox J.M. (1998)
Guidelines for sentinel node biopsy and lymphatic mapping of patients with breast cancer. *Ann Surg* 227: 645-653
- 21) Dale P.S., Williams J.T. (1998)
Axillary staging utilizing selective sentinel lymphadenectomy for patients with invasive breast cancer. *Am Surg* 64: 28-32
- 22) De Boer R., Hillen H.F.P., Roumen R.M.H., Rutten H.J.T., van der Sangen M.J.C., Voogd A.C. (2001)
Detection, treatment and outcome of axillary recurrence after axillary clearance for invasive breast cancer. *Br J Surg* 88: 118-122
- 23) Dowlatshahi K., Fan M., Snider H.C., Habib F.A. (1997)
Lymph node micrometastases from breast carcinoma. Reviewing the dilemma. *Cancer* 80: 1188-1197
- 24) Duffy S. W., Tabar L., Fragerberg G. (1991)
Breast screening. Prognostic factors and survival- results from the Swedish Two County Study. *Br J Cancer* 64: 1133-38

- 25) Eiermann W., Bauerfeind I., Baumeister R.G.H., de Waal J.C., Füger Th., Funke I., Gabka C., Höß C., Lebeau A., Plattner B., Raab G., Untch M. (2003)
Operative Therapie des primären Mammacarcinoms. *Manual Mammacarcinome, Tumorzentrum München, Zuckschwerdt Verlag, 9. Auflage 2003, pp: 82-88*
- 26) Engel J., Hölzel D., Kerr J., Schubert- Fritschle G. (2003)
Epidemiologie. *Manual Mammacarcinome, Tumorzentrum München, Zuckschwerdt Verlag, 9. Auflage 2003, pp: 1-11*
- 27) Ferlay J., Bray F., Pisani P., Parkin D. (2001)
GLOBOCAN 2000: Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide, Version 1.0. IARC Cancer BASE No. 5. *IARC Press*
- 28) Fisher B., Bauer M., Wickerham L., Redmond C.K., Fisher E.R. (1983)
Relation of number of positive nodes to the prognosis of patients with primary breast cancer. An NSABP update. *Cancer 52: 1551-1557*
- 29) Fisher B., Wolmark N., Bauer M., Redmond C., Gebhardt M. (1981)
The accuracy of clinical nodal staging and limited axillary dissection as a determinant of histologic node status in carcinoma of the breast. *Surg Gynecol Obstet 152: 765- 772*
- 30) Fisher B., Wolmark N., Redmond C., Deutsch M., Fisher E.R. (1981)
Findings from NSABP Protocol No. B-04: comparison of radical mastectomy with alternative treatments. II. The clinical and biologic significance of medial- central breast cancers. *Cancer 48: 1863- 1872*
- 31) Fisher E.R., Anderson S., Redmond C., Fisher B. (1993)
Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project Protocol B –06: 10 year pathological and clinical prognostic discriminants. *Cancer 71: 2507-2514*
- 32) Fisher E.R., Sass R., Fisher B. (1984)
Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Project for Breast Cancers (protocol no. 4). *Cancer 53: 712-723*
- 33) Fisher E.R., Swamidoss S., Lee C.H., Rockette H., Redmond C., Fisher B. (1978)
Detection and significance of occult axillary node metastases in patients with invasive breast cancer. *Cancer 42: 2025-2031*
- 34) Flett M.M., Going J.J., Stanton P.D., Cooke T.G. (1998)
Sentinel node localization in patients with breast cancer. *Br J Surg 85: 991-993*
- 35) Fölscher D.J., Langman G., Panieri E. (1997)
Sentinel axillary lymph node: helpful in axillary management in patients with breast cancer? *Br J Surg 84: 1586 (abstract)*
- 36) Frick H., Leonhardt H., Starck D. (1980)
Allgemeine Anatomie, Spezielle Anatomie I. *Thieme Verlag 1980; p: 576*
- 37) Gipponi M., Bassetti C., Canavese G., Catturich A., Di Somma C., Vecchio C., Nicolò G., Schenone F., Tomei D., Cafiero F. (2004)
Sentinel lymph node as a new marker for therapeutic planning in breast cancer patients. *J Surg Oncol 85: 102-111*
- 38) Giuliano A.E., Jones R.C., Brennan M. ,et al. (1997)
Sentinel lymphadenectomy in breast cancer. *J Clin Oncol 15:2345- 2350*

- 39) Giuliano A.E., Kirgan D.M., Guenther J.M., Morton D.L. (1994)
Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg* 220:391-401
- 40) Guenther J. M. (1999)
Axillary dissection after unsuccessful sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Am Surg* 65 (10) 991-94
- 41) Guenther J.M., Krishnamoorthy M., Tan L.R. (1997)
Sentinel lymphadenectomy for breast cancer in a community managed care setting. *Cancer J Sci Am* 3: 336-340
- 42) Hack T.F., Cohen L., Katz J., Robson L., Goss P. (1999)
Physical and physiological morbidity after axillary lymph node dissection for breast cancer. *J Clin Oncol* 17: 143-149
- 43) Hansen N.M., Grube B.J., Te W., et al. (2001)
Clinical significance of axillary micrometastases in breast cancer: how small is too small? *Proc Am Soc Clin Oncol* 20: 91a
- 44) Harbeck N., Eiermann W., Engel J., Funke I., Janni W., Lebeau A., Permanetter W., Raab G., Untch M., Zenz M. (2003)
Prognostische und prädiktive Faktoren beim Mammacarcinom. *Manual Mammacarcinome, Tumorzentrum München, Zuckschwerdt Verlag, 9. Auflage 2003, pp: 67-71*
- 45) Heuser T., Rink T., Weller E., Fitz H., Zippel H.H., Kreienberg K., Kuehn T. (2001)
Impact of axillary nodal status on sentinel node mapping in breast cancer and its relevance for technical proceeding. *Breast Cancer Res Treat* 67: 125-132
- 46) Hill A.D., Tran K.N., Akhurst T., Yeung H., Yeh S.D., Rosen P.P., Borgen P.I., Cody H.S.III. (1999)
Lessons learned from 500 cases of lymphatic mapping for breast cancer. *Ann Surg* 229 (4): 528-535
- 47) Ivens D., Hoe A.L., Podd T.J., Hamilton C.R., Taylor I., Royle G.T. (1992)
Assessment of morbidity from complete axillary dissection. *Br J Cancer* 66: 136-138
- 48) Kahlert St., Bischoff J., v. Bismarck F., Eiermann W., Funke I., Gutschow K., Harbeck N., Heinemann V., Janni W., Oberlechner E., Petrides P., Raab G., Salat C., Sattler D., Sauer H., Sommer H., Untch M., Zenz M. (2003)
Adjuvante Hormon- und Chemotherapie. *Manual Mammacarcinome, Tumorzentrum München, Zuckschwerdt Verlag, 9. Auflage 2003, pp: 111-124*
- 49) Kang S.H., Kang J.H., Choi E.A., Lee E.S. (2004)
Sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer* 11(3): 233-241
- 50) Kaufmann M., Jonat W., v. Minckwitz G. (2005)
Primäre Therapie operabler Mammacarcinome. Ergebnisse der 9. Internationalen Konferenz in St. Gallen. *Dtsch Ärzteblatt* 22:1341-1342

- 51) Keramopoulos A., Tsiou C., Minaretzis D., Michalas S., Aravantinos D. (1993)
Arm morbidity following treatment of breast cancer with total axillary dissection: A multivariate approach. *Oncology* 50: 445-449
- 52) Kirikuta J.C., Warszawski N., Tausch J., Galimberti V., Zurrida S. (1994)
Incomplete axillary dissection in early breast cancer and the risk of erroneous staging. *Oncology reports* 1: 661-666
- 53) Kolberg H.C., Friedrich M., Diedrich K. (2004)
Sentinel- Lymphknoten- Biopsie in der Therapie des Mammacarcinoms. Historischer Überblick und aktueller Standard. *Gynäkologe* 37: 654- 661
- 54) Krag D.N., Weaver D.L., Alex J.C. et al. (1993)
Surgical resection and radiolocalisation of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe. *Surg oncol* 2:335-340
- 55) Kreienberg R., Runnebaum IB, Beck T. (1998)
Präoperative Diagnostik und operative Therapie des Mammacarcinoms. In: *Kreienberg R., Möbus V., Alt D. (Hrsg.): Management des Mammacarcinoms. Springer- Verlag 1998; pp: 133-150*
- 56) Kühn Th. (2001)
Verbesserung des Tumorstagings beim Mammacarcinom unter besonderer Berücksichtigung von Lebensqualität und neuen operativen Techniken zum Management der Lymphabflußwege. *Habilitationsschrift an der Medizinischen Fakultät der Universität Ulm, 2001*
- 57) Kühn Th., Bembeneck A., Büchels H., Decker T., Dunst J., Müllerleile U., Munz D.L., Ostertag H., Sautter-Bihl M.L., Schirrmeyer H., Tulusan A.H., Untch M., Winzer K.J., Wittekind C. (2003)
Sentinel-Node- Biopsie beim Mammacarcinom. Interdisziplinär abgestimmter Konsensus der Deutschen Gesellschaft für Senologie für eine qualitätsgesicherte Anwendung in der klinischen Routine. *Geburtsh Frauenheilk* 63: 835-840
- 58) Kühn Th., Klauss W., Darsow M., Regele S., Flock F., Maiterth C., Dahlbender R., Wendt I., Kreienberg R. (2000)
Long-term-morbidity following axillary dissection in breast cancer patients- clinical assessment, significance for life quality and the impact of demographic, oncologic and therapeutic factors. *Breast cancer Res Treat* 64: 275-286
- 59) Kühn Th., Vogl F.D., Helms G., Pueckler S.V., Schirrmeyer H., Strueber R., Koretz K., Kreienberg R. (2004)
Sentinel-node biopsy for axillary staging in breast cancer: results from a large prospective German multi- institutional trial. *EJSO* 2004; 30: 252-259
- 60) Lebeau A., Nathrath W., Permanetter W. (2003)
Pathomorphologie des Mammacarcinoms. *Manual Mammacarcinome, Tumorzentrum München, Zuckschwerdt Verlag, 9. Auflage pp:41-59*
- 61) Levine M.N., Bramwell V.H., Pritchard K.I. et al. (1998)
Randomized trial of intensive cyclophosphamide, epirubicin and fluorouracil chemotherapy compared with cyclophosphamide, methotrexate and fluorouracil in premenopausal women with node-positive breast cancer. National Cancer Institute of Canada Clinical Trialists Group. *J Clin Oncol* 16: 2651- 2658

- 62) Liljegren G., Holmberg L.(1997)
Arm morbidity after sector resection and axillary dissection with or without postoperative radiotherapy in breast cancer stage I. Results from a randomized trial. *Eur J Cancer* 33(2): 193-9
- 63) Lin P.P., Allison D. C., Wainstock J.(1993)
Impact of axillary lymphnode dissection on the therapy of breast cancer patients. *J Clin Oncol* 11: 1536-1544
- 64) Mathiesen O., Carl J., Bonderup O., Panduro J.(1990)
Axillary sampling and the risk of erroneous staging of breast cancer. An analysis of 960 consecutive patients. *Acta Oncol* 29: 721-725
- 65) Maunsell E., Brisson J., Deschenes L.(1993)
Arm problems and psychological distress after surgery for breast cancer. *Can J Surg* 36: 315-320
- 66) McGuckin M.A., Cummings M.C., Walsh M.D., Hohn B.G., Bennet I.C., Wright R.G.(1996)
Occult axillary node metastases in breast cancer: the detection and prognostic significance. *Br J Cancer* 73: 88-95
- 67) McMasters K.M., Tuttle T.M., Carlson D.J., Brown C.M., Noyes R.D., Glaser R.L., Vennekotter D.J., Turk P.S., Tate P.S., Sardi A., Cerrito P.B., Edwards M.J.(2000)
Sentinel lymph node biopsy for breast cancer: A suitable alternative to routine axillary dissection in multiinstitutional practice when optimal technique is used. *J Clin Oncol* 18 (3): 2560-2566
- 68) McMasters K.M., Wong S.L., Chao C., Woo C., Tuttle T.M., Noyes R.D., Carlson D.J., Laidley A.L., McGlothlin T.Q., Ley P.B., Brown C.M., Glaser R.L., Pennington R.E., Turk P.S., Simpson D., Edwards M.J.(2001)
Defining the optimal surgeon experience for breast cancer sentinel lymph node biopsy: a model for implementation of new surgical techniques. *Ann Surg* 234: 292-300
- 69) Morton D.L., Wen D.R., Wong J.H., Economou J.S., Cagle L.A., Storm F.K., Foshag L.J., Cochran A.J.(1992)
Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 127: 392-399
- 70) Nason K., Anderson B., Byrd D.(2000)
Increased false negative sentinel node biopsy rates after preoperative chemotherapy for invasive breast carcinoma. *Cancer* 89: 2187-2194
- 71) Neville A.M., Price K.N., Gelber A.D., Goldhirsch A.(1991)
Axillary node micrometastases and breast cancer. *Lancet* 337: 1110
- 72) Newman L.A.(2004)
Current issues in the surgical management of breast cancer: a review of abstracts from the 2002 San Antonio Breast Cancer Symposium , the 2003 Society of Surgical Oncology annual meeting, and the 2003 American Society of Clinical meeting. *Breast J* 10 (suppl 1): S22-25
- 73) Ostertag H., Eidtmann H., Jonat W.(2000)
Neuere Operationstechniken in der Axilla bei Patientinnen mit Mammacarcinom. *Gynäkologe* 33: 246-254

- 74) O'Hea B.J., Hill A.D.K., El- Shirbiny A.M.(1998)
Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: initial experience at memorial Sloan-Kettering Cancer Center. *J Am Coll Surg* 186: 423-427
- 75) Petrek J.A., Pressman P.I., Smith R.A.(2000)
Lymphedema: current issues. *Cancer J Clin* 50: 292-307
- 76) Pickren J.W.(1961)
Significance of occult metastases. A study of breast cancer. *Cancer* 14: 1266-1271
- 77) Reitsamer R., Peintinger F., Prokop E., Menzel C., Cimpoica W., Rettenbacher L.(2003)
Sentinel lymph node biopsy alone without axillary node dissection – follow up of sentinel lymph node negative breast cancer patients. *EJSO* 29: 221-223
- 78) Reynolds C., Mick R., Donohue J.H.(1999)
Sentinel lymph node biopsy with metastasis: Can axillary dissection be avoided in some patients with breast cancer? *J Clin Oncol* 17: 1720-1726
- 79) Rodier J.F., Janser J.C.(1997)
Surgical technical details improving sentinel node identification in breast cancer. *Oncol Rep* 4:281-283
- 80) Roumen R.M.H., Kuijt G.P., Liem I.H., van Beek M.W.P.M.(2001)
Treatment of 100 patients with sentinel- node negative breast cancer without further axillary dissection. *Br J Surg* 88: 1639-1643
- 81) Sener S.F., Winchester D.J., Martz C.H. et al.(2001)
Lymphedema after sentinel lymphadenektomie for breast carcinoma. *Cancer* 92: 748-752
- 82) Shetty M.R., Reimann H. M., Jr.(1997)
Tumor size and axillary metastasis, a correlative occurrence in 1244 cases of breast cancer between 1980 and 1995. *Eur J surg Oncol* 23 (2): 139-141
- 83) Tafta L., Lannin D.R., Swanson M.S., Van Eyk J.J., Verbanac K.M., Chua A.N., Ng P.C., Edwards M.S., Halliday B.E., Henry C.A., Sommers L.M., Carman C.M., Molin M.R., Yurko J.E., Perry R.R., Williams R.(2001)
Multicenter trial of sentinel node biopsy for breast cancer using both technetium sulfur colloid and isosulfan blue dye. *Ann Surg* 233: 51-59
- 84) Tasmuth T., von Smitten K., Kalso E.(1996)
Pain and other symptoms during the first year after radical and conservative surgery for breast cancer. *Br J Cancer* 74: 2024-2031
- 85) Turner R.R., Chu K.U., Qi K., et al.(2000)
Pathologic features associated with nonsentinel lymphnode metastases in patients with metastatic breast carcinoma in a sentinel lymph node. *Cancer* 89: 574-581
- 86) Turner R.R., Ollila D.W., Krasne D.L., Giuliano A.E.(1997)
Histologic validation of the sentinel node hypothesis for breast carcinoma. *Ann surg* 226: 271-278
- 87) Turner-Warwick R.T.(1959)
The lymphatics of the breast. *Br J Surg* 46: 574-582

- 88) Uren R.F., Howman-Giles R.B., Thompson J.F. et al.(1995)
Mammary lymphoscintigraphy in breast cancer. *J Nucl Med* 36: 1785-1790
- 89) Van der Veen H., Hoekstra O.S., Paul M.A., Cuesta M.A., Meijer S.(1994)
Gammprobe-guided sentinel-node biopsy to select patients with melanoma for lymphadenectomy. *Br J Surg* 81: 1769-1770
- 90) Veronesi U., Paganelli G., Galimberti V., Viale G., Zurrada S., Bedoni M., Costa A., de Cicco C., Geraghty J. G., Luini A., Sacchini V., Veronesi P.(1997)
Sentinel node biopsy to avoid axillary node dissection in breast cancer with clinically negative lymph nodes. *Lancet* 349: 1864-1867
- 91) Veronesi U., Paganelli G., Viale G., et al.(1999)
Sentinel lymph node biopsy and axillary dissection in breast cancer: Results in a large series. *J Natl Cancer Inst* 91: 368-373
- 92) Veronesi U., Paganelli G., Viale G., Luini A., Zurrada S., Galimberti V., Intra M., Veronesi P., Robertson C., Maisonneuve P., Renne G., De Cicco C., De Lucia F., Gennari R.(2003)
A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *N Engl J Med* 349: 546-553
- 93) Wada N., Imoto S., Hasebe T., Ochiai A., Ebihara S., Moriyama N.(2004)
Evaluation of intraoperative frozen section diagnosis of sentinel lymph nodes in breast cancer. *Jpn J Clin Oncol* 34 (3): 113-117

7. Lebenslauf

Name: Christina Martens-Rogall, geb. Rogall

Geburtsdatum: 26. 09. 1970

Geburtsort: Köln

Schulbildung:

09/1976-07/1980 Volksschule Grainau

09/1980-06/1989 Werdenfels-Gymnasium Garmisch-Partenkirchen

Freiwilliges Soziales Jahr:

04/1991- 03/1992 Deutsches Herzzentrum München

Hochschulausbildung:

09/1990- 03/1991 Sprachen- und Dolmetscherinstitut, München

Studium der Humanmedizin

05/1992-04/1994 Vorklinik Ludwig-Maximilians-Universität München

05/1994-11/1998 Klinik Ludwig-Maximilians-Universität München

Beruflicher Werdegang:

12/1998-06/2000 ÄiP in der Frauenklinik vom Roten Kreuz München
(Prof. Dr. W. Eiermann)

06/2000-04/2004 Ärztin in Weiterbildung in der Frauenklinik vom Roten Kreuz
München

06. 07. 2004 Anerkennung zur Fachärztin für Frauenheilkunde und
Geburtshilfe

seit 2004 Freiberufliche Tätigkeit als niedergelassene Frauenärztin in
der Praxis Dr. H. Rogall Garmisch-Patenkirchen

8. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Eiermann und Herrn Prof. Dr. Weissenbacher für die Überlassung des Themas und für die Unterstützung bei der Fertigstellung der Dissertation.

Ganz herzlich bedanke ich mich bei Frau Dr. Beyhan Ataseven und Herrn Dr. Moritz Schwoerer für die große Unterstützung in Fachfragen und bei der Korrektur.

Bedanken möchte ich mich auch bei den Mitarbeiterinnen des Sekretariats und Archivs für die gründliche Aktensuche.

Ganz besonders danke ich meinen Eltern, meinen Schwestern, meinen Freunden, meinen Kollegen aus der Taxisstrasse und vor allem meinem Mann, Herrn Dr. Dr. Helge Martens für die hilfreiche Unterstützung und die unermüdliche Motivation, ohne die diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.