

**Einführung einer neuen operativen Methode in der  
Brustchirurgie: Stellenwert der Sentinel  
Lymphknotenbiopsie unter qualitätsgesicherten  
Aspekten**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin

der medizinischen Fakultät

der Medizinischen Fakultät

der Eberhard-Karls-Universität

zu Tübingen

vorgelegt von

Susann Wolf geb. Schulz

2014

Meiner Familie

Dekan:

Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter:

Privatdozent Dr. N. E. Fersis

2. Berichterstatter:

Professor Dr. S. Beckert

# **INHALTSVERZEICHNIS**

## **Abkürzungsverzeichnis**

- 1. EINLEITUNG**
- 2. ZIELE UND FRAGESTELLUNGEN**
- 3. MATERIAL UND METHODEN**
  - 3.1 Die Studie**
  - 3.2 Die Operation**
  - 3.3 Die Technik der Sentinel-Lymphknotenbiopsie**
    - 3.3.1 Die Blaufärbung
    - 3.3.2 Radiokolloidtechnik
  - 3.4 Pathologie**
    - 3.4.1 Histopathologische Aufarbeitung
  - 3.5 Die statistische Auswertung**
    - 3.5.1 Die Spezifität
    - 3.5.2 Die Sensitivität
    - 3.5.3 Die Falsch-Negativ-Rate

- 4. ERGEBNISSE**
  - 4.1 Zu den Patientendaten**
  - 4.2 Zur Sentinellymphonodektomie**
  - 4.3 Zur Evaluation**
  
- 5. DISKUSSION**
  
- 6. ZUSAMMENFASSUNG**
  
- 7. LITERATURVERZEICHNIS**
  
- 8. DANKSAGUNG**
  
- 9. LEBENSLAUF**

## Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ALMANAC ALNE	Axilläre Lymphonodektomie
BET	brusterhaltende Therapie
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
Ci	Curie
cm	Zentimeter
DCIS	ductales Carcinoma in situ
engl.	englisch
et al.	et alii, lat.: und andere
etc.	et cetera, lat.: und so weiter
evtl.	eventuell
G	histologisches Grading
Her-2-neu	human epidermal growth factor receptor 2
H&E	Hämatoxylin- Eosin
Ki 67	Protein, zellulärer Proliferationsmarker
L	Lymphangiosis carcinomatosa

LK	Lymphknoten
M	Metastasen
MBq	Megabequerel
ml	Milliliter
mm	Millimeter
µm	Mikrometer
N	Node, engl.: Lymphknoten
nm	Nanometer
NSABP	National Surgical Adjuvant Breast and Bowel
OP	Operation
R	Resektionsrand
s. Abb.	siehe Abbildung
SN	Sentinel Lymph Node, Sentinel-Lymphknoten
SLNB	Sentinel-Lymphknoten-Biopsie
SLNE	Sentinellymphonodektomie
T	Tumor
Tc	Technetium
Tab.	Tabelle
TNM	Tumorcharakteristika, Tumor, Node, Metastasen
WHO	World Health Organization

# 1 EINLEITUNG

Das Mammakarzinom steht an erster Stelle der malignen Erkrankungen der Frau. Allein in Deutschland treten jährlich etwa 55.000 Neuerkrankungen auf (Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. und das RKI, 2006). Es ist eine der häufigsten Ursachen für den Krebstod und stellt für Frauen zwischen dem 35. und 45. Lebensjahr das größte Todesrisiko dar (Mussurakis et al. 1997).

Die Prognose und damit auch das weitere Procedere hängen von einer Vielzahl Faktoren ab. Diese sind mit klinisch gesicherter Relevanz 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 entscheidendste Prognosefaktor für das Auftreten eines Rezidivs und das Überleben ist bis heute der Befall der axillären Lymphknoten. Der Axillarstatus steht in direktem Zusammenhang mit dem Rezidivrisiko. Außerdem besteht eine positive Korrelation zwischen der Größe des Primärtumors und dem axillären Lymphknotenbefall (Harbeck et al. 2003).

Die Therapie des Mammakarzinoms hat in den letzten Jahren eine Wandlung erlebt. So standen ab Mitte des letzten Jahrhunderts initial radikale, operative Behandlungsmethoden, wie die supraradikale Mastektomie, die radikale Mastektomie nach Rotter-Halstead, modifizierte radikale, einfache oder subkutane Mastektomien im Vordergrund. Diese stellten die lokale Tumorkontrolle in das Zentrum der Therapie. Später setzte sich zunehmend das Verständnis vom Mammakarzinom nicht mehr als lokale, sondern als

komplexe systemische Erkrankung mit regionärer Komponente und früher systemischer Disseminierung durch (Kühn et al. 2004).

Vor ca. 100 Jahren demonstrierte Halsted die kurative Rolle der radikalen Mastektomie (Halsted 1907). Vierzig Jahre später bewiesen Patey und Dyson die modifizierte Mastektomie als einen Teil der chirurgischen Heilung des Mammakarzinoms und als einen festen Bestandteil der integrativen, konservativen Medizin (Patey und Dyson 1948). Seit diesem Zeitpunkt stellt der axilläre Nodalstatus den wichtigsten unabhängigen Prognosefaktor und Grundlage für die Art der postoperativen therapeutischen Interventionen dar.

Obwohl systemische Therapiemöglichkeiten zunehmend an Bedeutung gewinnen, stellt die operative Therapie mit Exzision des Primärtumors und ALNE den Standard für die Erstbehandlung des nicht metastasierenden Mammakarzinoms dar (Kreienberg et al. 1998). Das operative Vorgehen hängt in erster Linie vom diagnostischen und histopathologischen Befund ab.

Die drei möglichen Vorgehensweisen sind die brusterhaltende Therapie, Axilladissektion und anschließender Bestrahlung, die modifizierte radikale Mastektomie, oder die modifizierte radikale Mastektomie mit simultanem oder sekundärem Wiederaufbau (Eiermann et al. 2003).

Der operative Standard der axillären Lymphonodektomie umfasst die Entfernung von mindestens zehn Lymphknoten des Level I und II, im Fall eines metastatischen Befalls auch Level III (Eiermann et al. 2003, Kirikuta et al. 1994, Mathiesen et al. 1990). Die Fünfjahresüberlebensrate bei nodalnegativen Patientinnen liegt bei 94,8%, sie sinkt bei zehn und mehr befallenen Lymphknoten auf 48,1% (Engel et al. 2003).

Auch für die Adjuvant spielt der axilläre Lymphknotenstatus eine wichtige Rolle. Bei nodalpositiven Patientinnen besteht ein erhöhtes Metastasierungsrisiko, so dass die Indikation zur Chemotherapie gegeben ist. 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 Therapie entwickeln 21% der Patientinnen ein Axillarezidiv (Fisher et al. 1981).

Die axilläre Lymphonodektomie geht aufgrund der auf eng verlaufenden Nerven und Gefäßen mit einer hohen Morbidität einher.

Es kommt häufig zu postoperativen Komplikationen, die lebenslange Funktionseinschränkungen und Beschwerden nach sich ziehen können (Ostertag et al. 2000). Zahlreiche Studien haben sich mit den Folgen der axillären Lymphonodektomie beschäftigt (Ivens et al. 1992, Keramopoulos et al. 1993, Tasmuth et al. 1996). Vor allem wird über das gehäufte Auftreten von Lymphödemen gesprochen, wie zum Beispiel bei Ostertag 5-65% oder Petrek 30% (Ostertag et al. 2000, Petrek et al. 2000).

Weitere Komplikationen sind Serombildung, Wundschmerz mit Narbenkontraktur und bleibender Bewegungseinschränkung (Kühn et al. 2000).

Die Morbidität der axillären Lymphonodektomie gab Anlass, nach weniger invasiven Methoden zu suchen, den Nodalstatus zu bestimmen, ohne die onkologische Aussagegenauigkeit zu reduzieren. Außerdem sind ca. 50% der primären in Deutschland operierten Mammakarzinome nodal-negativ (Eiermann et al. 2003). Im Bereich der T1-Tumore liegt die Rate bei 70% (Carter et al. 1989 Shetty et al. 1997). Frühstadien werden aufgrund der verbesserten Vorsorgeuntersuchungen zeitiger erkannt (Cody 1995, Duffy et al. 1991). Der Anstieg der nodalnegativen Patientinnen, die dann ggf. übertherapiert werden würden steigt somit (Cady et al. 1996, Ostertag et al. 2000).

Um diesen Patientinnen die Morbidität der ALNE zu ersparen, wurde die Methode der Sentinellymphknoten-Biopsie beim primären Mammakarzinom entwickelt.

Der Sentinel-Lymphknoten wird definiert als der erste Lymphknoten, der das vom Primärtumor befallene lymphatische Gebiet drainiert. Damit stellt er auch die wahrscheinlichste Lokalisation einer beginnenden lymphogenen Metastasierung dar, so dass ein umfangreiches Nodalstaging durch eine

einfache, morbiditätsarme Lymphknotenentfernung erfolgen kann. Als die Sentinellymphonodektomie wird die Entfernung des Sentinel-Lymphknotens bezeichnet. Es ist ein minimal invasives Operationsverfahren, bei dem der Sentinellymphknoten als histologischer Marker für alle nachgeschalteten Lymphknoten steht (Ostertag et al. 2000). Dabei werden laut Definition nur markierte Lymphknoten entfernt. Es wurde postuliert, dass das Ergebnis der histologischen Untersuchungen des Sentinel-Lymphknotens, bezüglich der Metastasierung repräsentativ für alle in der Region gelegenen Lymphknoten ist (Winchester et al. 1999).

Diese Methode fand zum ersten Mal 1977 durch Cabanas bei Patienten mit Peniskarzinom, Verwendung (Cabanas RM 1977). Er machte die Erfahrung, dass wasserlösliches nicht radioaktives Kontrastmittel injiziert in die dorsalen Lymphgefäße, kontinuierlich den gleichen Weg durch ein spezifisch drainiertes Lymphabflussgebiet nimmt. Daraufhin leitete er 46 Blind-Sentinel-Lymphknotenbiopsien in die Wege und zeigte auf, dass keine metastatische Präsenz in den nachfolgenden Lymphknoten auftrat, wenn der Sentinel-Lymphknoten keinen Befall aufwies. Wenn der SLN befallen war, konnten sich nachfolgend Metastasen anschließen oder nicht (Hsueh et al. 1999). Des Weiteren wurde die Hypothese aufgestellt, dass die Überlebenszeit mit der Identifizierung des SLN korrelierte.

In dem Modell des Sentinel-Lymphknotens fand aber keine weitere Entwicklung statt, bis 1992 das Team um Morton – eine Arbeitsgruppe des John Wayne Cancer Institute – die Technik des Lymphatic Mapping unter erstmaliger Verwendung von blauem Farbstoff, bei der Behandlung des Melanoms beschrieb (Morton et al. 1992). Lymphatic Mapping beschreibt die funktionelle Darstellung des tumorösen Lymphabstromgebietes. Dank Mortons Engagements wurde die Aufmerksamkeit vermehrt auf diese Thematik gelenkt und zog eine Reihe von Studien und Forschungsinitiativen nach sich. Singuläre Lymphknoten konnten beim Melanom durch die Injektion von Technetium-99m Ammoniumsulfid oder Sulfurcolloid in den subdermalen lymphatischen Plexus identifiziert werden.

Während Morton einen speziellen blauen Farbstoff, das Lymphazurin, auf der Suche nach dem Sentinel-Lymphknoten anwendete, wurde die Hand-Held-Gamma-Probe für die radioimmungebundene Chirurgie beim Kolonkarzinom entwickelt. Der Sentinel-Lymphknoten konnte nun auch intraoperativ mit der Hand-Held-Gamma-Kamera, nach vorheriger Injektion von Radiocolloid in die Haut des betreffenden Gebietes in Umgebung des Primärtumors, entdeckt und besser identifiziert werden (Bass und Cox et al.1999). Dies bedeutete, dass Lymphknoten, die den blauen Farbstoff bzw. den radioaktiven Tracer aufnahmen oder bei denen eine Lymphbahn identifiziert werden konnte, als Sentinel-Lymphknoten bezeichnet wurden. Als Detektionsrate bezeichnete man die nach Markierung erfolgreich identifizierten Sentinellymphknoten.

Die ersten Untersuchungsansätze zeigten eine hohe Übereinstimmung zwischen dem histologischen Status des Sentinel-Lymphknotens und dem definitiven Nodalstatus, welcher durch die konventionelle Lymphadenektomie ermittelt wurde.

In den folgenden Jahren wurden zahlreiche Studien zur Technik der Sentinellymphonodektomie durchgeführt (Cody et al. 1999, Turner et al. 1997, Kühn 2001). Dabei war die onkologische Sicherheit der Methode durch die Falsch-Negativ-Rate, die Patientinnen mit nodalnegativem SLN bei nodalpositivem Axillarstatus, definiert. Kühn berichtet von einer durchschnittlichen Detektionsrate von 84% für den Sentinellymphknoten und von einer Sensitivität von 91,8% für die Prädiktion des axillären Nodalstatus (Kühn 2001). In einer der weiteren Studien wird von einer Sensitivität von 92,2% berichtet (McMasters et al. 2000).

Nachdem die Sicherheit der Methode durch zahlreiche Studien geprüft worden war, wurde sie in der Konferenz von St. Gallen 2003 als „akzeptierte Methode“ eingestuft. Es wurde 2003 ein interdisziplinärer Konsens zur Durchführung der Sentinellymphknoten-Biopsie beim Mammakarzinom erarbeitet und veröffentlicht. Grundlage und Orientierungshilfe waren die Empfehlungen des internationalen Konsensusmeetings in Philadelphia (Kühn et al. 2003). 2005 wurde der Konsens erneut überarbeitet. Man bestätigte die Aussagekraft der

vorliegende Datenlage und bestätigte, dass ein tumorfreier Sentinellymphknoten sicher ein Tumorstadium als nodalnegativ bestätigen kann (Kaufmann et al. 2005).

Ein weiteres Konsensuspapier der „Schweizerischen Arbeitsgruppe Sentinel beim Mammakarzinom und der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO)“ legte 2005 ebenfalls genau die Trainingsmodalitäten des Teams, die Anforderungen an die Operateure und das Indikationsspektrum fest. Des Weiteren wird das operative und histopathologische Vorgehen vereinheitlicht.

Die SLNE ist eine Methode, die sowohl die physiologische, als auch die psychische Morbidität senkt. Dies wurde sowohl in der Vergangenheit, als auch in der Gegenwart durch viel versprechende Ergebnisse in der Literatur bestätigt (Bässler et al. 1999, Kühn et al. 2001, Low, Littlejohn 2006).

Unterschiedliche Konzepte, die sich in verschiedenen Aspekten wie z. B. Patientenselektion und Injektionstechnik unterscheiden, verifizieren diesen Sachverhalt. Obwohl sie in bestimmten Sachverhalten divergieren belegen sie doch die Gültigkeit der Auffassung und deren Genauigkeit (Krag et al. 1993, Albertini et al. 1996; Veronesi et al. 1997, Van der Heiden-van der Loo et al. 2006).

Ein uneinheitlich definiertes Indikationsspektrum bzw. uneinheitliche Standards hinsichtlich histopathologischer Aufarbeitung bzw. technischer Durchführbarkeit erschwerten in den Anfängen eine Reproduzierbarkeit (Kühn, Bembenek, Wallwiener et al. 2005).

## **2 ZIELE UND FRAGESTELLUNGEN**

Die Sentinellymphonodektomie stellt einen entscheidenden Schritt in der Individualisierung der Krebstherapie dar. In den letzten Jahren wurden Richtlinien festgelegt um ein standardisiertes Vorgehen zu ermöglichen. Die hier vorliegende Studie zeigt an einem Beispiel aus der Vergangenheit die Einführung der Sentinellymphonodektomie an einem Brustzentrum.

So ergaben sich im Einzelnen folgende Fragen:

- Wie konnte die neue operative Methode sicher etabliert werden?
- Wie erfolgversprechend ist die SNB?
- Wie hat sich die Rolle der Falsch-Negativ-Rate entwickelt?
- Wie ist der heutige Stand der Forschung bezüglich der SNB?

## 3 Material und Methoden

### 3.1 Die Studie

Bei 188 Patientinnen mit primärem Mammakarzinom wurden an der Universitätsfrauenklinik Tübingen von 10/98 bis Ende 2001 die Sentinel-Lymphknotenbiopsie (SLNB) durchgeführt. 184 Patientinnen wurden in diese Studie aufgenommen. Alle Patientinnen wurden über den Inhalt der Studie aufgeklärt und entsprechend dem Votum der Ethikkommission der Universität Tübingen, erklärten die Patientinnen ihre Teilnahme an dieser Untersuchung. Alle Patientinnen erhielten neben einer Sentinel-Lymphknotenentfernung eine axilläre Lymphonodektomie, Level I und II beinhaltend.

Mit dem Ziel, die durch Krebs verursachte Morbidität und Mortalität zu vermindern, wurden im Zuge der Datenauswertung folgende Punkte erhoben:

Patientencharakteristika (Geschlecht, Alter, Eigen - und Fremdanamnese)

1. Tumorcharakteristika (TNM - Status)
2. Morphologische Parameter
3. Proliferations - und Infiltrationsparameter
4. erste Heilungsmaßnahmen (OP, Bestrahlung, Chemotherapie)
5. letzter Kontakt, vitaler Status, Tumorstatus

Die Detektion des Sentinel-Lymphknotens erfolgte entweder lymphographisch über die peritumorale Farbstoffinjektion von Patentblau, oder durch die Applikation eines radioaktiven Tracers. Zuvor war die Diagnose durch Mammographie, Mammasonographie und stanziobiologisch gesichert worden.

## 3.2 Die Operation

Im Falle einer Markierung mittels radioaktiven Tracers erfolgte dies am Vortag, verbunden mit einer unterstützenden Hautmarkierung. Am Operationstag wurde, zur Bestimmung des Punktes mit der maximalen Strahlung, eine Messung mittels Gammasonde durchgeführt.

Nach steriler Abdeckung des Operationsgebietes folgte die Entfernung des Mammatumors nach bestehenden Standards, die Tumorgöße und –tiefe betreffend. Über den anschließenden Axillarandschnitt konnte dann der Sentinellymphknoten unter Verwendung der steril abgedeckten Gammasonde aufgesucht und gezielt exstirpiert werden.

Sofern sich mehrere Lymphknoten mit erhöhter Aktivität darstellten, wurden diese in gleicher Weise entfernt. Alle so herauspräparierten Knoten wurden einzeln markiert und über die aufgesetzte Sonde nochmals die Aktivität jedes Knotens bestimmt und notiert. Nachdem die Axilla noch einmal auf Restaktivität überprüft wurde, schloss sich die klassische Axilladissektion im Level I und II an. Die Lymphknoten im Level III wurden nur entfernt, sofern hier pathologisch vergrößerte Knoten zu tasten waren.

Die genaue Aktivität aller als Sentinellymphknoten markierten Präparate wurde anschließend in der Nuklearmedizin noch einmal bestimmt, um damit die typische Strahlenexposition der an der Untersuchung der Lymphknoten beteiligten Personen (Operateure, Pathologen) bestimmen zu können. Erst danach folgte der Transport des histologisch zu untersuchenden Materials in die Pathologie zur histologischen Aufarbeitung.

### **3.3 Die Technik der Sentinel-Lymphknotenbiopsie**

#### **3.3.1 Blaufärbung**

Es wurden 5ml des Patentblau V<sup>®</sup> (2,5 Prozent Byk Gulden; Deutschland) durch eine 27-Gauge-Nadel, durch vier bis sechs Injektionen peritumoral, an eine oder mehrere Stellen appliziert.

Der Injektionsort lag entweder peritumorös/intraparenchymatös oder sub- bzw. intradermal über dem Hauptabflussgebiet der Lymphe. Die peritumorale Injektion weist die geringsten kosmetischen Beeinträchtigungen auf. Die Verteilung des Farbstoffes erfolgt über die Lymphbahnen in das umliegende Gewebe und dauert ca. eins bis fünf Minuten. Zur Optimierung des Farbergebnisses wurde, durch manuelle Kompression und Massage der Brust als kurzfristige OP-Vorbereitung die Migration des Lymphazurins in die lymphatischen Kanäle gefördert.

Es wurde ein Schnitt einen cm inferior zur Haarlinie der Axilla gemacht und dann weiter entlang der clavipektoralen Faszie fortgesetzt. Durch spreizende, äußerst vorsichtige und mit sehr viel Geduld durchgeführte Präparation folgte der Operateur der angefärbten Lymphbahn. Hierbei war zu beachten, dass eine Verletzung des Gewebes die Möglichkeit vermindert, den Sentinel sichtbar zu machen.

Nach erfolgreicher Identifizierung eines der Lymphgefäße folgte der Operateur diesem nach proximal und distal, bis er auf einen Lymphknoten oder auch eine Lymphknotengruppe traf, die in den meisten Fällen eine Blaufärbung aufwies.

Benachbarte blau markierte bzw. mit Radioaktivität markierte Lymphknoten wurden ebenfalls separat gekennzeichnet und abgegeben.

Die als solche gekennzeichneten Lymphknoten wurden getrennt von dem axillären Dissektionspräparat histologisch aufgearbeitet. Neben der Bestimmung der Anzahl wurde auch die Dimension des bzw. der SLN angegeben. Der betreffende Lymphknoten wurde operativ entfernt und intraoperativ durch das Schnellschnittverfahren untersucht. Im Anschluss erfolgte die axilläre Lymphonodektomie in typischer Weise.

Sowohl tumorzellpositive, als auch tumorzellnegative Knoten wurden in Stufenserienschnitten aufgearbeitet und auf Metastasen bzw. Mikrometastasen untersucht.

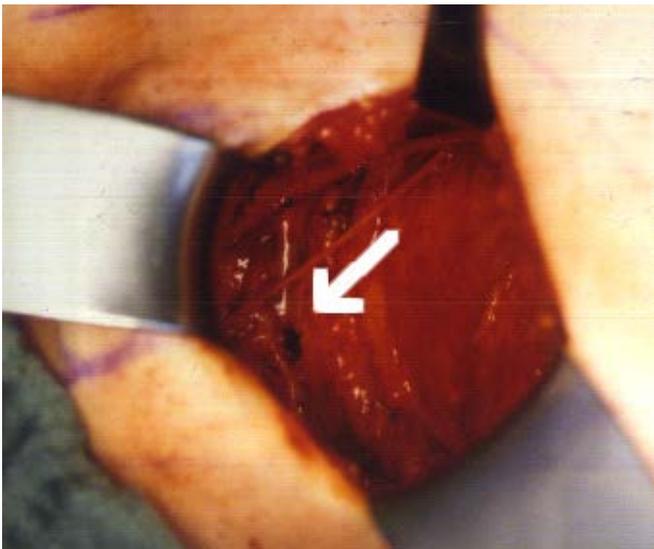
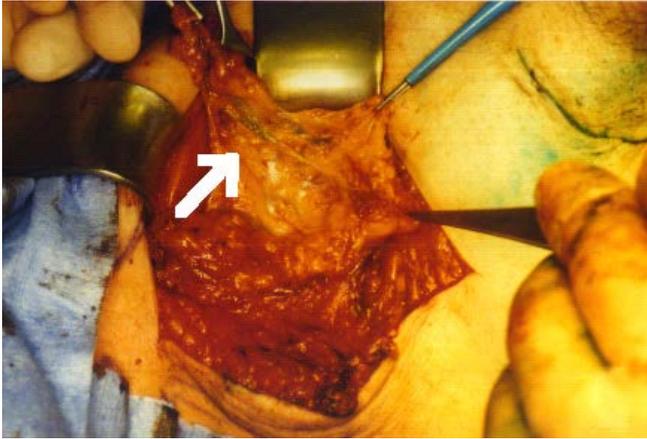


Abb. 1: Intraoperative Darstellung des Sentinel Lymphknotens. Nach Applikation von 2 ml Patentblau V<sup>®</sup>, kommt es zu einer lividen Verfärbung der Lymphbahnen und des Lymphknotens. Zusätzlich wurde die Gamma-Handsonde (Navigator<sup>®</sup>; Auto Suture Deutschland) verwendet

### 3.3.2 Radiokolloidtechnik

Die Radiokolloidtechnik wurde mit Hilfe der Lymphoszintigraphie und einer Gammahandkamera durchgeführt. Um eine Bahn sichtbar zu machen, benötigte man zum Einen eine hohe Konzentration des Radiotracers in den Lymphgefäßen und zum Anderen die Möglichkeit einer sequentiellen Aufnahmetechnik an der Gammahandkamera.

Weltweit werden dafür zwei Substanzen präferiert: In den USA und Kanada wird, auf Grund seiner vielfältigen Einsetzbarkeit und der geringen Kosten, hauptsächlich Sulfurkolloid verwendet. In Europa und damit auch in der Universitätsfrauenklinik in Tübingen, hat sich mit dem kurzlebigeren Gammastrahler Technetium-99m ( $^{99m}\text{Tc}$ -Solco Nanocoll) markiertes kolloidales Humanalbumin mit einer Partikelgröße 95 Prozent  $< 80$  nm, durchgesetzt und wurde subkutan und subdermal verabreicht. Bei nicht palpablen Tumoren wurde mit Hilfe des Ultraschalls oder der Mammographie eine Nadelmarkierung durchgeführt und dementsprechend die radioaktive Substanz intraparenchymal in Tumornähe appliziert.

Für die Aktivitätsmenge war die Überlegung entscheidend, dass zum Zeitpunkt der Operation ein ausreichendes Signal vorhanden sein muss, um den Lymphknoten genau zu lokalisieren. Deswegen musste der radioaktive Zerfall, die Empfindlichkeit der intraoperativen Messsonde, der minimale Lymphknotenuptake und die Messgeometrie berücksichtigt werden. Die Halbwertszeit von Technetium-99m beträgt sechs Stunden, so dass die Aktivität bei einer früheren Sondenmessung angepasst werden konnte.

Die Injektionen erfolgten im bekannten Lymphabflussgebiet oder anhand der durch den Ultraschall durchgeführten Visualisierung, peritumoral bzw. subdermal. Die Patienten erhielten ihre Injektionen mit  $^{99m}\text{Tc}$ -Nanocoll am Nachmittag des Vortages der Operation mindestens 14-18 Stunden präoperativ, wobei sich die Patientin, abhängig von der Lage des Tumors und der Größe der Mamma, in Rücken- oder Seitenlage befand. Der Arm war

zumeist in erhobener Position. Die Lymphszintigraphie erfolgte 30 bzw. 180 Minuten nach Injektion des Radiotracers, wobei der Zeitpunkt des Abbruchs dadurch bestimmt wurde, dass jede Lymphbahn ihren Endpunkt erreicht hat. Eine genaue Vorstellung über die räumliche Situation bzw. die exakte Lage des Sentinel-Lymphknotens war das entscheidende Kriterium zur Beendigung der Aufnahmeserie. Der zeitliche Ablauf strukturierte sich so, dass bis 30 Minuten nach der Injektion ein Bild pro Minute gemacht wurde. Die Aufnahmen erfolgten in zwei Ebenen (s. Abb. 2). Die Einstichstelle war mit einer ca. acht cm großen Bleiplatte abgedeckt, so dass die peritumorale Aktivität nur am Rand schwach sichtbar war. Zusätzliche Ergänzungsaufnahmen wurden alle fünf Minuten für die nächsten zwei Stunden, ebenfalls in Seiten- oder Rückenlage durchgeführt. Statische Aufnahmen in mindestens zwei Ebenen waren obligat, dynamische Aufnahmen fakultativ.

Der Ort der Lokalisation, der „hot spot“, wurde vom Nuklearmediziner mit Hilfe der Gammasonde aufgesucht und durch eine Hautmarkierung kenntlich gemacht.

Der Operateur erhielt daraufhin eine bildliche Darstellung der Radioaktivität, die ihm intraoperativ als Orientierungshilfe zur Verfügung stand.

Es folgte daraufhin eine atraumatische, zielgerichtete Präparation um den Grad der Gewebetraumatisierung so gering wie möglich zu halten. Zur endgültigen intraoperativen Identifikation des SLN wurde das C-Track-Gerät, eine Gammahandsonde, die es möglich macht Aufnahmen in zwei Ebenen durchzuführen, wiederholt verwendet. Dieses Gerät, das selbst niedrigste Impulsraten misst, konnte entweder durch das alte Tumorbett (transvulnär) oder durch eine separate Hautinzision (extravulnär) angewendet werden. In der Mehrzahl der Fälle zeigte sich der Sentinel-Lymphknoten durch ein eindeutiges, kräftiges Signal. Der Lymphknoten bzw. das betreffende Lymphknotengebiet wurde durch den Operateur sorgfältig freipräpariert und selektiv reseziert. Dabei wurden nicht nuklidspeichernde Lymphknoten belassen. Nach der Entfernung des Restgewebes war eine erneute Überprüfung des Signals abseits des OP-

Feldes zur Sicherung der Nuklidspeicherung notwendig. Anschließend wurde das Material dokumentiert und zur histologischen Schnellschnittuntersuchung bzw. zur immunhistochemischen Aufarbeitung gesandt.

Im Bereich der Tumorexzisionsstelle befand sich durch die Applikation des radioaktiven Materials eine große radioaktive Restaktivität, so dass es sehr wichtig war, den Sondenkopf vom Tumorbett weggerichtet zu halten, da es sonst zu Überstrahlung kommen konnte, was die Identifizierung erschweren oder unmöglich machen konnte. Die Sonde wurde, um keine Signale zu übersehen, kreisförmig mit einer Geschwindigkeit von ca. einem cm/s zu bewegt. Die Präparation erfolgte in Richtung der Detektion bzw. der Impulsrate, wobei durch wiederholende Messungen strengstens darauf geachtet wurde, in der Präparationsebene zu bleiben. In der Regel wies der Sentinel-Lymphknoten die höchste Radioaktivität auf, wobei alle entnommenen Lymphknoten auf dieses Merkmal untersucht wurden. Zur Kontrolle wurde die vollständige Lymphonodektomie bei allen Fällen im Anschluss durchgeführt. Die entnommenen Lymphknoten wurden einem Schnellschnittverfahren unterzogen, wobei auch die negativen Knoten in Stufenschnitten aufgearbeitet und immunhistochemisch auf Tumorzellen untersucht wurden.

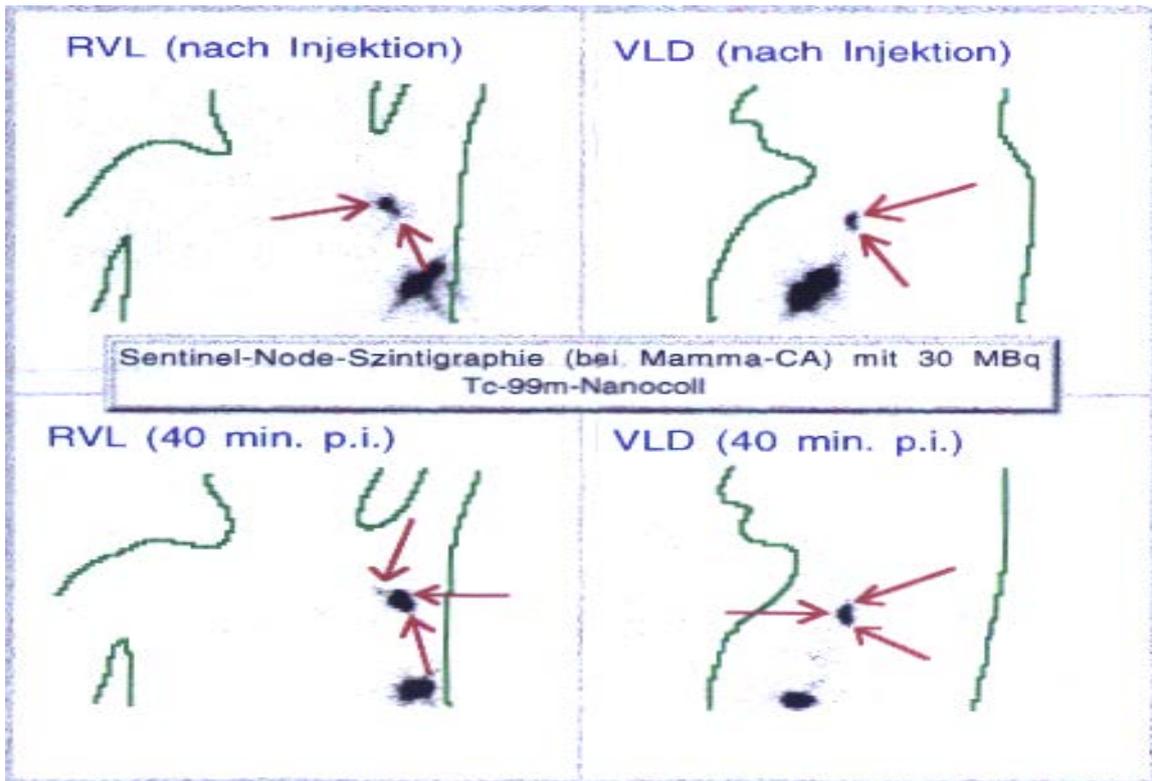


Abb. 2: Präoperative szintigraphische Darstellung des Sentinel Lymphknotens. Die szintigraphische Untersuchung wurde 14 Stunden vor der Operation durchgeführt. Verwendet wurde 99mTc-Solco Nanocoll® mit einer Aktivität 50 MBq.

## **3.4 Pathologie**

### **3.4.1 Histopathologische Aufarbeitung**

Nach der Entnahme der Lymphknoten wurden diese für acht bis zwölf Stunden in Formalin gebettet. Danach erfolgte die Bettung in Paraffin. Der gesamte Block wurde geschnitten und die einzelnen Präparate untersucht. Dabei wurden die kleineren Lymphknoten halbiert, größere in Abständen von zwei bis drei Millimeter lamelliert. Dabei galt die größte Aufmerksamkeit dem Hilus. Dies begründet sich damit, dass eine Vielzahl der afferenten und efferenten Lymphbahnen durch den Hilus ziehen und die Wahrscheinlichkeit die größte Anzahl erfassen zu können, maximiert werden kann. Makrometastasen konnten in den meisten Fällen makroskopisch identifiziert und durch die Anfärbung eines einzelnen Schnittes, bestätigt werden. Um das Gewebe eines makroskopisch tumorfreien Lymphknotens repräsentativ darzustellen wurden in der vorliegenden Studie acht Stufen mit 250µm Intervallen angefertigt.

Die Anfärbung erfolgte mit Haematoxylin und Eosin. Im Anschluss daran wurden die Präparate mit monoklonalen Cytokeratin-Antikörpern behandelt. Bei der Untersuchung durch den Pathologen wurden die H & E-Einfärbungen mit den Cytokeratin-Serienschnitten verglichen. Dabei konnten eventuell aufgetretene histopathologisch suspekten Befunde durch die gezielte Untersuchung der entsprechenden Stufe, immunhistologisch bestätigt werden. Erst danach erfolgte die definitive Befunddokumentation.

### 3.5 Die statistische Auswertung

Die Validität der Sentinel-Lymphonodektomie hängt mit dem Anteil der definierten Lymphknoten, welcher als Detektionsrate bezeichnet wird und der Rate, der als richtig identifizierten tumorbefallenen Lymphknoten, zusammen. Dies stellt die Sensitivität dar. Für eine exakte Evaluation geht man von einer Stichprobe aus, wobei für jeden Patienten das Vorhandensein oder Nicht-Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen durch die initiale Sentinel-Lymphonodektomie und die anschließende Lymphknotenentnahme bekannt ist.

#### 3.5.1 Die Spezifität

Die Spezifität im allgemeinen Sinn beschreibt die Wahrscheinlichkeit, dass ein gesunder Patient ein negatives Testresultat erreicht. Das bedeutet für diese Methode dass die Spezifität den Sachverhalt beschreibt, dass bei Patienten ohne Lymphknotenmetastasen mit hoher Wahrscheinlichkeit richtige negative Ergebnisse erzielt werden.

$$\text{Spezifität (Anteil der richtig-negativen SLNB):} = \frac{\text{Anteil der Patienten mit nicht befallenem SLN}}{\text{Anteil der Patienten ohne Lymphknotenmetastasen}}$$

### 3.5.2 Die Sensitivität

Die Sensitivität im allgemeinen Sinn beschreibt die Wahrscheinlichkeit, dass ein kranker Patient ein positives Testergebnis erhält. Die Sensitivität dieser Methode beschreibt den Sachverhalt, dass bei Patienten mit Lymphknotenmetastasen mit hoher Wahrscheinlichkeit positive Resultate erzielt werden.

$$\text{Sensitivität} = \frac{\text{Anteil der Patienten mit befallenem SLN}}{\text{Anteil der Patienten mit Lymphknotenmetastasen}}$$

(Anteil der richtig-positiven SLNB):

### 3.5.3 Die Falsch-Negativ-Rate

Die 1-Sensitivität beschreibt die Wahrscheinlichkeit, dass ein kranker Patient ein negatives Testergebnis erhält. Das ist gleichzusetzen mit der Falsch-Negativ-Rate. Der Begriff der Falsch-Negativ-Rate symbolisiert den Sachverhalt für den Fall, dass ein negativer Sentinellymphknoten vorliegt, aber in nachgeschalteten Bereichen der Axilla mindestens ein Lymphknoten befallen ist.

$$\text{Falsch-Negativ-Rate: } \frac{\text{Anteil der Patienten mit nicht befallenem SLN}}{\text{Anteil der Patienten mit dargestelltem SLN}}$$

Der Anteil falsch-negativer Patienten beschreibt das onkologische Risiko der Methode. Und ist somit von tumorspezifischen Faktoren, (Tumorgröße, Prognosefaktoren etc.) und von der Durchführung der Methode (Operateur, Klinik, Injektionsverfahren) abhängig (Bauerfeind, Kühn 2003).

## 4 ERGEBNISSE

### 4.1 Zu den Patientendaten

188 Patientinnen im Alter von 24 bis 86 Jahren, die an primärem Mammakarzinom erkrankt waren, wurden in einem Zeitraum von 1998 bis 2001 operativ an der Universitätsfrauenklinik Tübingen versorgt. 184 Patientinnen wurden in diese Studie aufgenommen.

Das Alter der Patientinnen lag bei 24-86 Jahren, im Median bei 56 Jahren.

Der häufigste Tumortyp war das invasiv-duktales Karzinom, welches bei 126 Patientinnen (68%) diagnostiziert wurde. Der Anteil an invasiv-lobulären Karzinomen betrug 46 Patientinnen (25%), an intraduktalen Karzinomen (DCIS) 5 Patientinnen (2,7%), an medullär-invasiven Karzinomen 4 Patientinnen (2%) und an tubulär-invasiven Karzinomen 3 (1,6%).

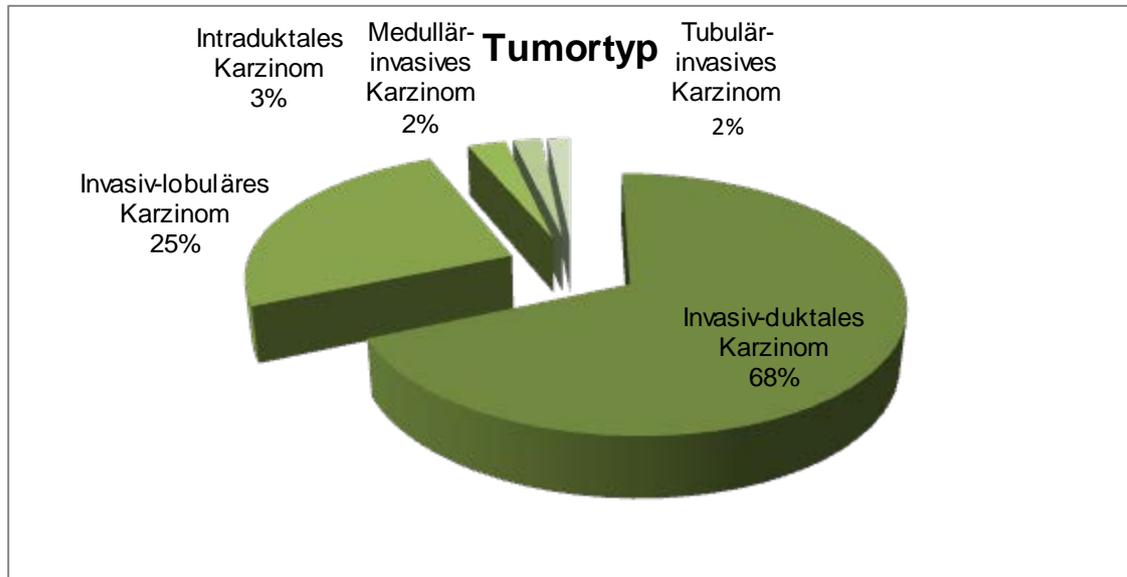


Abb.: Verteilung des Tumortypes

Die Tumorgrößen erstreckten sich von 2 bis 80 Millimetern bei einem Median von 15 Millimetern. Bezüglich der Tumorgröße fanden sich 120 Patientinnen (65%) im T1-, 44 Patientinnen (24%) im T2-, 14 Patientinnen (8%) im T3- und 6 Patientinnen (3%) im T4-Stadium.

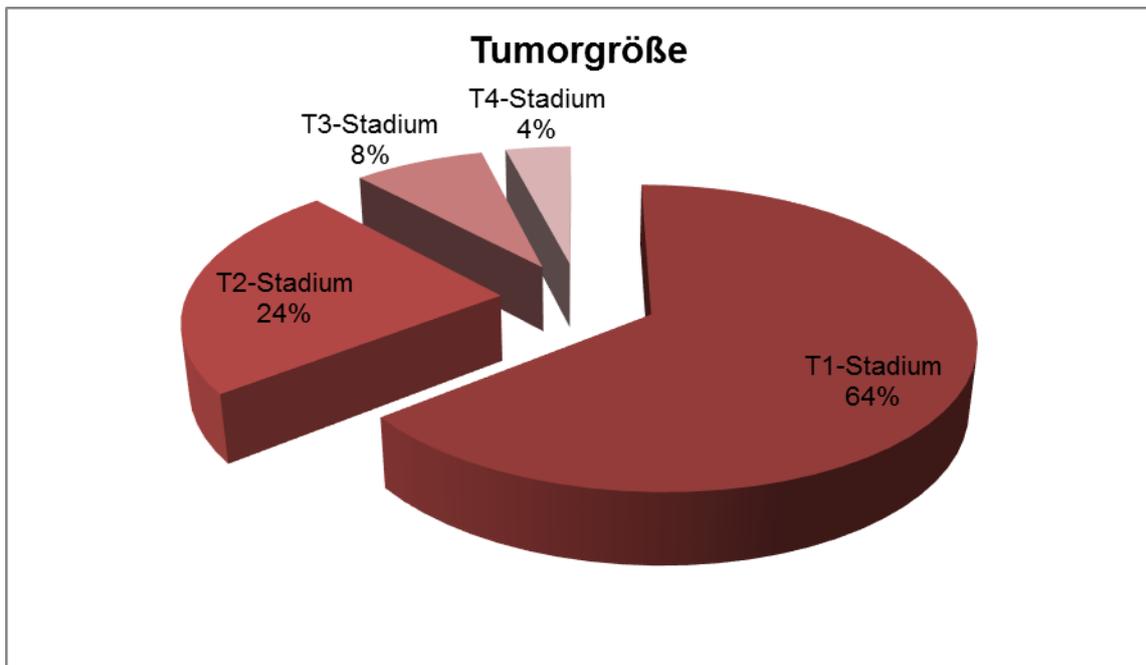


Abb.: Verteilung der Tumorgröße und T-Stadien

Die Karzinome von 13 Patientinnen (7%) wiesen eine Lymphangiosis carcinomatosa ohne Einbruch in die Gefäße, bei 5 Patientinnen (2,7%) mit Einbruch in die Gefäße auf. Die Tumore der restlichen 166 Patientinnen (90,3%) zeigten keine Lymphangiosis carcinomatosa.

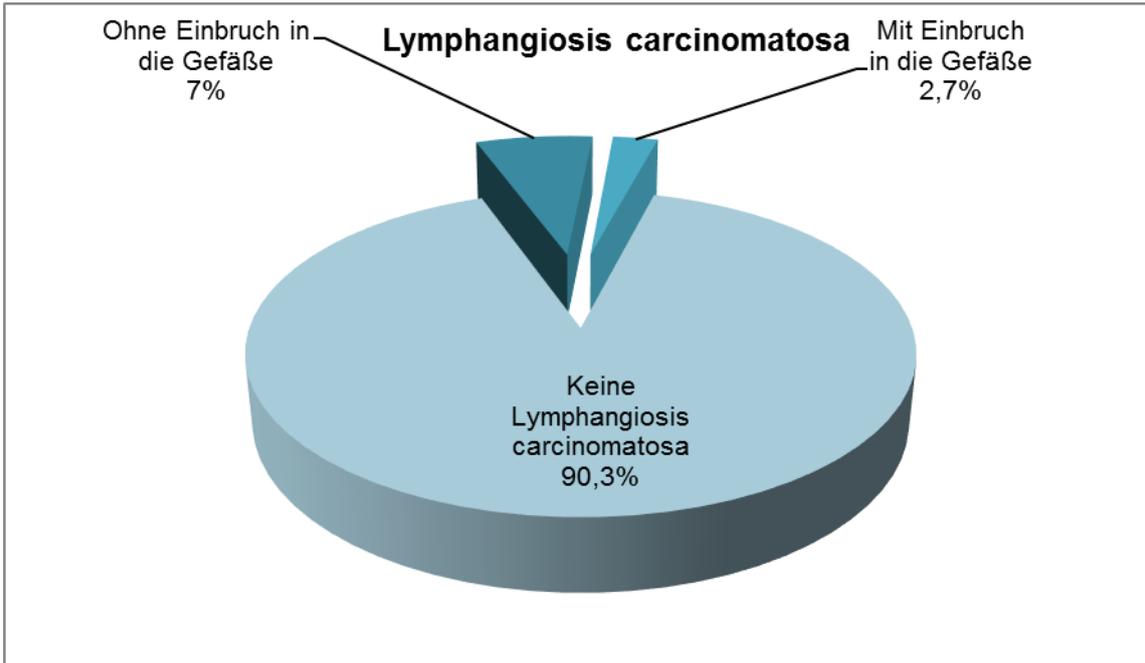


Abb.: Verteilung der Lymphangiosis carcinomatosa

Bei 121 Patientinnen (66,5%) wurde eine Segmentresektion durchgeführt, 47 Patientinnen (26%) erhielten eine ablativ Therapie, 12 Patientinnen (6,5%) eine radikale Mastektomie, 4 Patientinnen (2%) wurden einer tumoradaptierten Reduktionsplastik unterzogen.

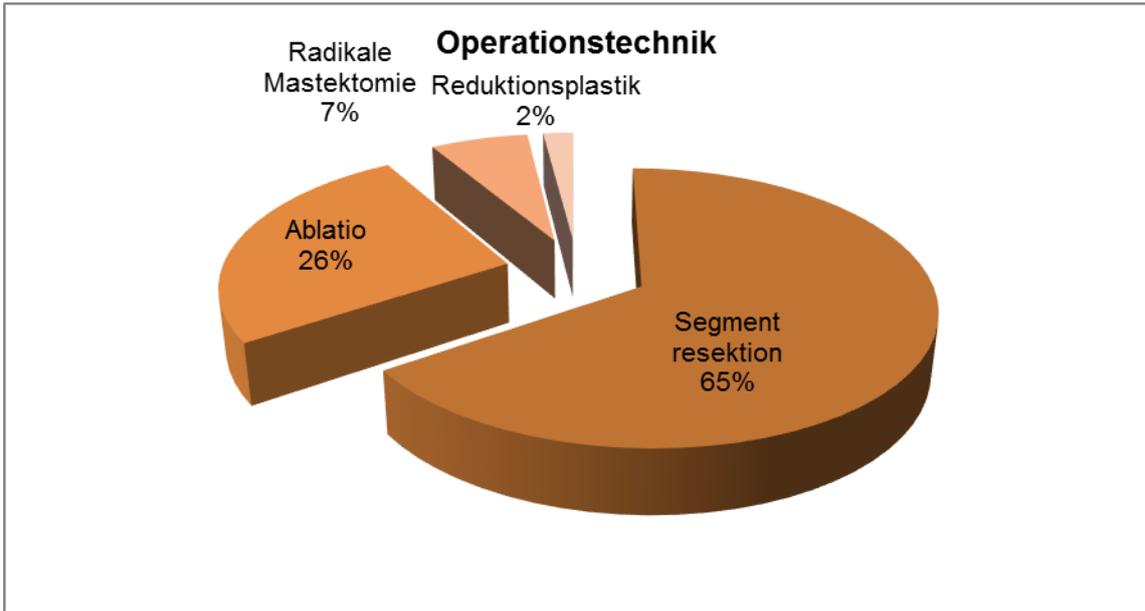


Abb.: Verteilung der Operationstechnik

184 Patientinnen (100%) erhielten eine axilläre Lymphonodektomie, wobei bei 11 Patientinnen ausschließlich das Level 1 (6%), bei 165 Patientinnen das Level I und II (90%) und bei 8 Patientinnen das Level I und II und III (4%) ausgeräumt wurden. Die Farbstofflösung wurde peritumoral injiziert.

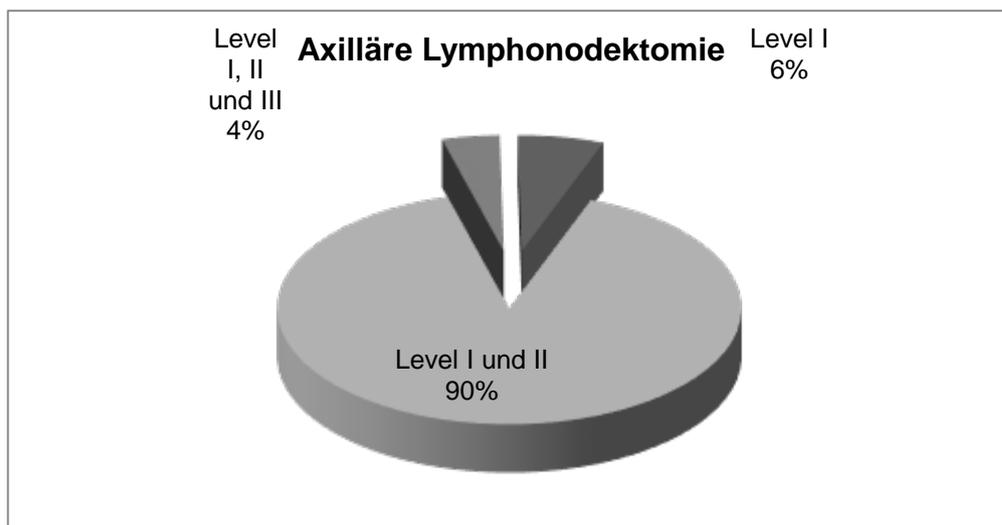


Abb.: Verteilung der axillären Lymphonodektomie

## 4.2 Zur Sentinellymphonodektomie

Im gesamten untersuchten Kollektiv fanden sich in 52 Fällen eine nodalpositive Axilla (28%), in 132 Fällen eine nodalneegative Axilla (72%).

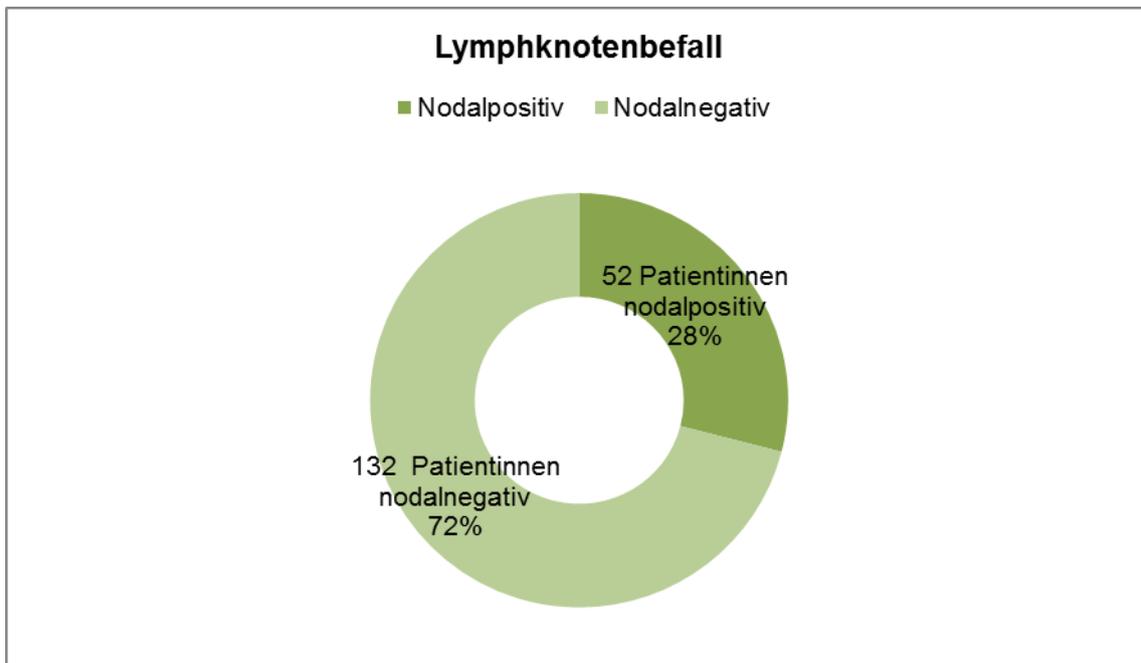


Abb.: Verteilung des Lymphknotenbefalls der Axilla

Alle 184 Patientinnen (100%) wurden der präoperativen Blaufärbung unterzogen. Bei 58 Patienten wurde zusätzlich eine Markierung mittels Technetium-99m durchgeführt. Bei 159 von 184 Patientinnen konnte ein Sentinel-Lymphknoten erfolgreich dargestellt werden (86%). Dabei wurden die Sentinel-Lymphknoten bei allen Patienten, bei denen die kombinierte Markierungsmethode Anwendung fand, erfolgreich dargestellt (100%).

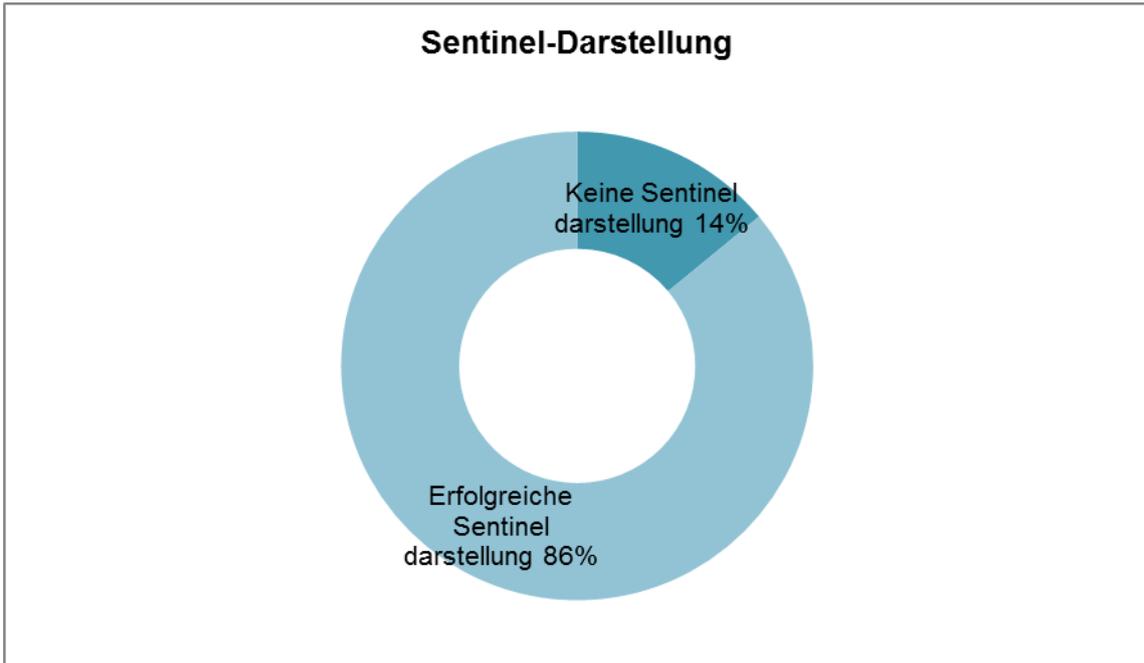


Abb.: Verteilung der Sentinelentnahme

Die Darstellung des Lymphknotens gestaltete sich insbesondere zu Beginn der Studie problematisch, so dass hier nicht immer eindeutig ein Sentinel-Lymphknoten gefunden wurde. Ebenfalls wenn ein axillärer Lymphknotenbefall vorlag, konnte der Sentinel-Lymphknoten nicht immer eindeutig identifiziert werden. Die 25 Frauen bei denen eine Darstellung des Wächterlymphknotens nicht möglich war, wurden alle im Jahr 1999 operativ versorgt.

Bei den 159 Patientinnen wurden insgesamt 201 Lymphknoten exstirpiert. Bei 112 Patientinnen wurden jeweils 1 Lymphknoten (70 %), bei 30 Patientinnen 2 (19 %), bei 10 Patientinnen 3 (6 %), bei 1 Patientin 4 (0,6 %), bei 2 Patientinnen 5 (1,3 %), bei 2 Patientinnen 6 (1,3 %), bei 1 Patientin 8 (0,6 %) und bei 1 Patientin 10 Lymphknoten (0,6 %) entfernt.

So ergab sich im Median eine Exstirpationsrate von 1 Lymphknoten pro Patientin.

32 dieser 201 Lymphknoten waren histologisch positive Sentinel-Lymphknoten. Pro Patientin waren 1-3 Lymphknoten metastatisch befallen. 27 der 32 Patientinnen wiesen 1 positiven Sentinel-Lymphknoten auf (84%), 4 Patientinnen 2 (12,5%) und bei 1 Patientin konnten 5 nodalpositive Sentinel-Lymphknoten diagnostiziert werden (3,5%). Im Median lag pro Patientin 1 befallener Sentinel-Lymphknoten vor.

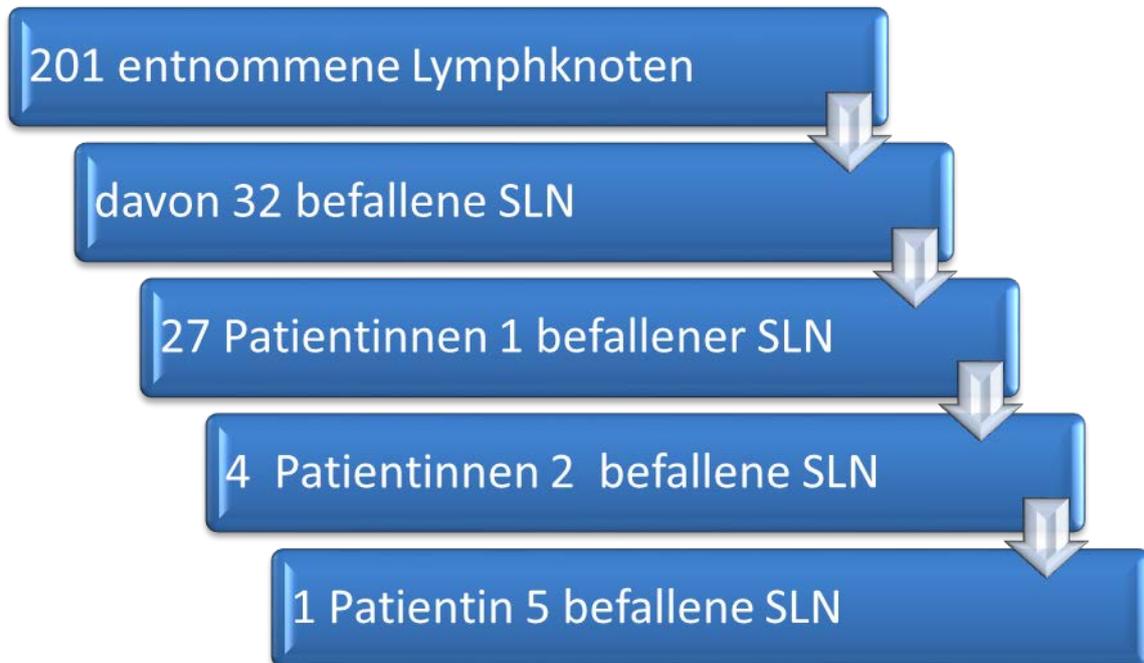


Abb.: Verteilung der befallenen SLN

52 Patientinnen hatten einen Befall der axillären Lymphknoten.

Bei 32 Patientinnen konnte eine positive Lymphknotenmetastasierung des Sentinel-Lymphknotens nachgewiesen werden.

Von den 159 Patientinnen mit dargestelltem Sentinel-Lymphknoten waren 32 befallen. Davon hatten 10 Patientinnen (31,75%) einen positiven Lymphknotenbefall nur des Sentinel-Lymphknotens. Bei den übrigen 22 Patientinnen (68,75 %), waren neben dem Sentinel-Lymphknoten auch andere Lymphknoten aus dem nachfolgenden Level befallen.

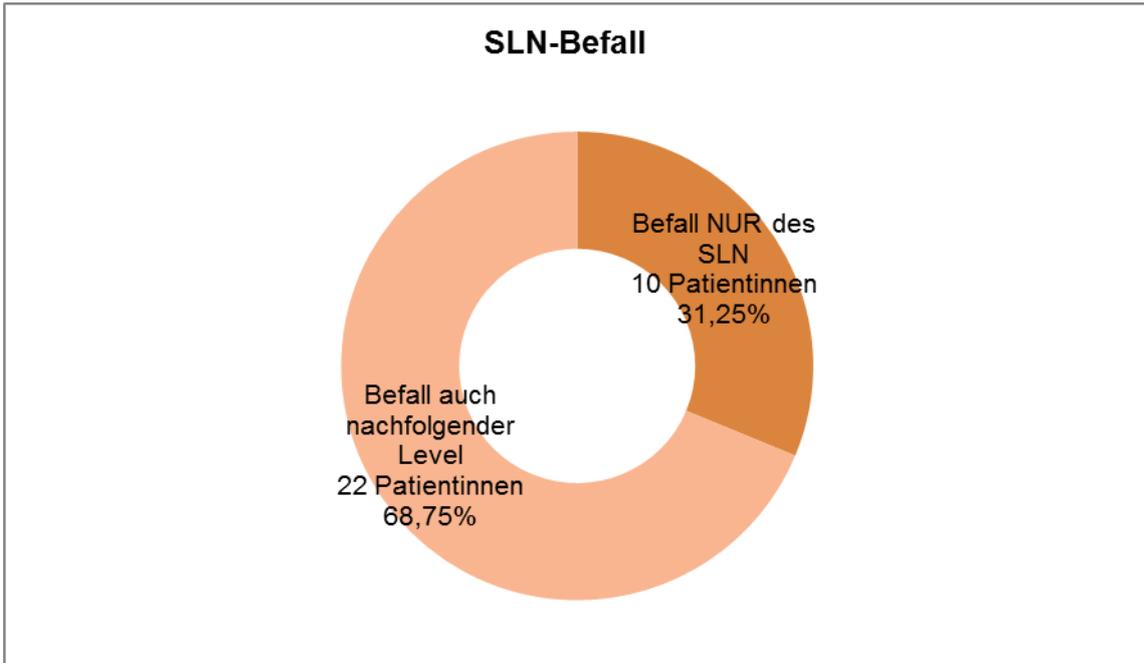


Abb.: Verteilung der befallenen SLN nach Level

Bei 12 Patientinnen war der Sentinel-Lymphknoten in der konventionellen Paraffinschnittaufarbeitung negativ, aber ein positiver Befall der nachgeschalteten Lymphknotenabflussgebiete (Level I und II) konnte festgestellt werden.

Die Charakteristika dieser Patientinnen beinhalteten bezüglich der Tumorgöße 7 Patientinnen im Tumorstadium T1, 4 Patientinnen im Stadium T2 und 1 Patientin im Tumorstadium T3. Das bedeutet im Median eine Tumorgöße von 19 Millimetern.

Bei diesen 12 Frauen wurden 10-21 Lymphknoten entnommen. Dies stellt eine mediane Entnahmerate von 15 Lymphknoten pro Patientin dar. Bei den 12 Patientinnen wurde die axilläre Ausräumung bis einschließlich des Level II durchgeführt. Bei 3 Frauen zeigte sich intraoperativ eine Lymphangiosis carcinomatosa.

Bezüglich des Tumorgradings zeigte sich in 9 Fällen ein Grading 2, in 3 Fällen ein Grading 3. In der histologischen Aufarbeitung wurde in 11 Fällen (92%) ein

invasiv-duktales Karzinom und in 1 Fall (8,3%) ein invasiv-lobuläres Karzinom diagnostiziert.

### 4.3 Zur Evaluation

		Nachgeschaltete Lymphknoten-Befall		
		Ja	Nein	
SLN-Befall	Ja	a	B	a + b
	Nein	c	D	c + d
		a + c	b + d	N

n = Anzahl Patientinnen mit erfolgreich dargestelltem Sentinel-Lymphknoten

a + b = Anzahl Patientinnen mit Sentinel-Lymphknoten-Befall

c + d = Anzahl Patientinnen ohne Sentinel-Lymphknoten-Befall

a + c = Anzahl Patientinnen mit nachgeschaltetem Lymphknoten-Befall

b + d = Anzahl Patientinnen ohne nachgeschaltetem Lymphknoten-Befall

a = Anzahl Patientinnen mit Sentinel-Lymphknoten- und nachgeschaltetem Lymphknoten-Befall

b = Anzahl Patientinnen mit Sentinel-Lymphknoten-, aber ohne nachgeschaltetem Lymphknoten-Befall

c = Anzahl Patientinnen ohne Sentinel-Lymphknoten-, aber mit nachgeschaltetem Lymphknoten-Befall

d = Anzahl Patientinnen ohne Sentinel-Lymphknoten- und ohne nachgeschaltetem Lymphknoten-Befall

Sensitivität:  $a / (a + c)$

Spezifität:  $d / (b + d)$

		Nachgeschaltete Lymphknoten-Befall		
		Ja	Nein	
SLN-Befall	Ja	a → 22	b → 10	a + b → 32
	Nein	c → 12	d → 115	c + d → 127
		a + c → 34	b + d → 125	n → 159

Unter Benutzung der zu Beginn definierten Größen ergeben sich für diese folgenden Werte:

Spezifität:  $\frac{115 \text{ Patientinnen mit negativem SLN/}}{125 \text{ Patientinnen ohne Lymphknotenmetastasen}}$   
= 92%

Sensitivität gesamt:  $\frac{22 \text{ Patientinnen mit befallenem SLN/}}{32 \text{ Patientinnen mit Lymphknotenmetastasen}}$   
= 69%

Falsch-Negativ-Rate:  $\frac{12 \text{ Patientinnen mit negativem SLN und pos. Axilla/}}{159 \text{ Patientinnen mit dargestelltem SLN}}$   
= 7,5%

## 5 DISKUSSION

Der axilläre Lymphknotenstatus ist nach wie vor der wichtigste Prognosefaktor beim primären Mammakarzinom (Kolberg et al. 2004). Die Sentinellymphonodektomie ist mittlerweile als Standardverfahren zur Bestimmung des axillären Lymphknotenstatus beim Mammakarzinom etabliert.

Sie wird alleinig aber nur bei nodal-negativem Lymphknotenstatus durchgeführt. Bei positivem Sentinellymphknoten wird die anschließende ALNE empfohlen.

Die ausgedehnte ALNE, ist die einzige Methode, die eine Früherkennung der axillären Invasion möglich macht. Sie geht mit einer erhöhten Schulter-Arm-Morbidität einher und korreliert mit einer Inzidenz von 40 Prozent für das Auftreten von Lymphödemen (Bass et al. 1999).

Aus diesem Grund ermöglicht die Sentinellymphonodektomie als minimal-invasives Verfahren die Evaluation des Lymphknotenstatus ohne die onkologische Sicherheit zu verringern. Dabei wird den nodalnegativen Patientinnen die operationsbedingte Morbidität der ALNE erspart. Zahlreiche Studien führten zu einer Einstufung dieser Methode 2003 als „akzeptierte Methode“ und als Standardmethode 2005 in St. Gallen auf der Konsensuskonferenz.

Im Falle der hier vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine Studie aus der Zeit der Anfänge der Etablierung der Sentinel-Lymphknotenbiopsie. Es sollte unter qualitätsgesicherten Aspekten ein neues operatives Verfahren etabliert werden. Hier sollten zu Beginn 2 erfahrene Operateure die neue Methode anwenden, auf Praktikabilität prüfen und breitere Anwendung für den klinischen Alltag etablieren.

Gleichzeitig sollten die interdisziplinären Aspekte bei der Durchführbarkeit der Methode ausgelotet werden.

Grundlage war ein Patientenkollektiv von 184 Frauen mit primärem Mammakarzinom, die im Zeitraum von Oktober 1998 bis Dezember 2001 in der Universitätsfrauenklinik Tübingen operiert wurden.

Die Detektion des Sentinel-Lymphknotens erfolgte entweder lymphographisch über die peritumorale Farbstoffinjektion von Patentblau, oder in Verbindung mit Applikation eines radioaktiven Tracers.

In unserer Studie wurde bei allen 184 Patientinnen die Farbstoffmethode durchgeführt. Dabei konnte bei 159 Patientinnen der Sentinellymphknoten gefunden werden. Die Detektionsrate lag bei 86%. Dies entspricht der Datenlage der damaligen Zeit. In den Anfängen der Etablierung der Sentinellymphonodektomie variierte die Detektionsrate zwischen 70 und 100% (Veronesi et al. 1997, Giuliano et al. 1994, Cox 1998). Im Verlauf zeigten sich eine Verbesserung der Detektionsrate und eine Minimierung der Falsch-Negativ-Rate.

Die Spezifität betrug 92%, die Sensitivität 69%.

Bei 58 von den 159 Patientinnen wurde die kombinierte Markierungstechnik angewendet. Bei all diesen Patientinnen konnte der Sentinel-Lymphknoten erfolgreich dargestellt werden. Dies entspricht einer Detektionsrate von 100% und belegt die These, dass die kombinierte Technik die besseren Ergebnisse erzielt.

Wie die Entwicklung der letzten Jahre beweist, ist die Kombination beider Methoden, wie auch in der vorliegenden Untersuchung, als die erfolgreichste anzusehen.

Es ist eine Verfeinerung beider Techniken zu verzeichnen, was dazu führte, dass die anschließend durchgeführten Studien, eine hohe Detektionsrate und eine hohe Aussagegenauigkeit aufwiesen.

Voraussetzung sind ausreichende Erfahrungen des Operateurs. Dadurch kann die visuelle Methode durch die Detektion mit der Gamma-Hand-Kamera

ergänzt werden. Dies ist in zahlreichen Studien bestätigt worden (Boolbol et al. 2001, Cody et al. 2001).

Das Vorgehen bedingt sowohl einen ausgeprägten finanziellen, als auch organisatorischen Mehraufwand, aber die Detektionsrate wird erheblich erhöht (Bedrosian et al. 2000, Rahusen et al. 2000, Cody und Borgen 1999, Morten et al. 1999, Pendas et al. 1999, Pendas et al. 2000).

In einer 2001 durchgeführten Studie zeigte sich allerdings, dass auch mit alleiniger Technetiummarkierung eine sehr gute Detektionsrate erzielt werden konnte (Kühn 2001). Dies zeigt auch schon Veronesi mit 98,2% 1997 (Veronesi et al. 1997).

Im Konsensusbericht 2003 wird die Markierung mittels radioaktivem Tracer beschrieben, die Anwendung der Farbstoffmethode nur in ergänzender Funktion um das Auffinden des Sentinellymphknotens zu erleichtern (Kühn et al. 2003).

Dies ist vor allem in den niedrigeren Detektionsraten, welche bei alleiniger Anwendung der Farbstoffmethode erzielt wurden, begründet. Die Literatur zeigt in zahlreichen Studien Detektionsraten von 66% bis 94% (Kühn 2001, Giuliano et al. 1994).

Allerdings beschreibt das Forschungsteam um Kim 2006, einige Jahre später, durch die Ergebnisse einer Metaanalyse von 69 Studien, dass die kombinierte Methode die Detektionsrate anhebt und die Falsch-Negativ-Rate senkt. Außerdem ist die Lernkurve für den Operateur bei der kombinierten Methode flacher.

Intraoperativ werden alle palpatorisch suspekten, angefärbten und radioaktiven Lymphknoten entfernt. In der NSABP-B-32-Studie waren 17,8% der lediglich palpatorisch suspekten Lymphknoten, welche jedoch weder radioaktiv noch blau waren, histologisch tumorbefallen. Somit muss die kombinierte Methode als Standard bezeichnet werden.

Die NSABP-B-32 ist dafür ein wichtiges Beispiel. Die NSABP-B-32-Studie war eine randomisierte kontrollierte Phase-3-Studie, die in 80 Zentren in den USA und Kanada zwischen Mai 1999 und Februar 2004 durchgeführt wurde. Dabei wurden 5611 Patientinnen mit Mammakarzinom untersucht. Es arbeiteten 233 Operateure mit der kombinierten Methode und es ließ sich eine signifikante Steigerung der Detektionsrate feststellen (Julian et al. 2004). Die ALMANAC-Studie zeigte ebenfalls eine Detektionsrate von 92,5 und 100% bei 13 Operateuren (Mansel et al. 2006).

Über den Injektionsort finden sich in der Literatur unterschiedliche Angaben. Viele Autoren beschreiben die peritumorale Injektionsart (Giuliano et al. 1994, Turner et al. 1997), andere messen dem Injektionsort keine wichtige Bedeutung bei (Bergkvist et al. 2001).

Wie später auch im Konsensusbericht festgehalten wurde, haben auch wir in der vorliegenden Untersuchung das Patentblau peritumorös injiziert. Bei dieser Injektionsart sind die wenigsten kosmetischen Beeinträchtigungen zu erwarten (Kühn et al. 2003).

Aktuelle Studien beschäftigen sich in zunehmendem Maße mit der Anatomie der Lymphabflusswege bzw. der Injektionstechnik des Farbstoffs bzw. des Radionuklids, um eine Verbesserung der beiden Applikationstechniken zu erreichen.

Die operativen Eingriffe wurden an unserer Klinik ausschließlich von erfahrenen Operateuren durchgeführt. Dies spielt auch wie eine Studie von Mc Master zeigt eine entscheidende Rolle für die Detektionsrate (Mc Master et al. 2001).

Des Weiteren wurden die Tumore präoperativ histologisch gesichert, was den aktuellen Empfehlungen des Mammakarzinoms entspricht (Eiermann et al. 2003).

Intraoperativ wurde der Tumor entfernt, der Sentinellymphknoten biopsiert und anschließend die ALNE durchgeführt. Bei den 159 Patientinnen wurden insgesamt 201 Lymphknoten exstirpiert. Bei 112 Patientinnen wurden jeweils 1 Lymphknoten (70 %), bei 30 Patientinnen 2 (19 %), bei 10 Patientinnen 3 (6

%), bei 1 Patientin 4 (0,6 %), bei 2 Patientinnen 5 (1,3 %), bei 2 Patientinnen 6 (1,3 %), bei 1 Patientin 8 (0,6 %) und bei 1 Patientin 10 Lymphknoten (0,6 %) entfernt. Das Ergebnis gleicht einer Studie von Veronesi, welcher intraoperativ bei 65% einen, bei 26% zwei und bei 9% der Patientinnen 3 oder mehr Lymphknoten gefunden hat (Veronesi et al. 1997).

184 erhielten eine axilläre Lymphonodektomie, wobei bei 11 Patientinnen ausschließlich das Level 1 (6%), bei 165 Patientinnen das Level I und II (90%) und bei 8 Patientinnen das Level I und II und III (4%) ausgeräumt wurden.

Im gesamten untersuchten Kollektiv fanden sich in 54 Fällen eine nodalpositive Axilla (29%), in 134 Fällen eine nodalnegative Axilla (71%).

Von entscheidender Bedeutung für die Etablierung der Methode ist die Falsch-Negativ-Rate. Diese stellt die Anzahl der Patientinnen mit nodalnegativem Sentinellymphknoten bei nodalpositiver ALNE dar. Das Risiko eine hohe Falsch-Negativ-Rate zu erzielen, steigt mit der präoperativen Wahrscheinlichkeit einer nodalen Metastasierung. In der Literatur finden sich sehr viele Studien zur Evaluation der Falsch-Negativ-Rate.

In einer Metaanalyse von Kim et al. zeigte sich bei 8059 nicht voroperierten Patientinnen eine Falsch-Negativ-Rate von 8,3%. Dennoch zeigt die Datenlage, dass die Höhe der falsch-negativen Befunde mit der Erfahrung der Operateure zusammen hängt. Studien mit über 100 Patientinnen und einer hohen Detektionsrate weisen eine erheblich niedrigere Falsch-Negativ-Rate auf.

Die Falsch-Negativ-Rate der vorliegenden Arbeit, bei unserem Patientenkollektiv beträgt 7,5%. Damit sind unsere Befunde vergleichbar mit denen in der Literatur erhobenen Daten.

Bezüglich der Chemotherapie zeigt die Literatur mittels einer Vielzahl von Studien eine Abweichung der Falsch-Negativ-Rate von 0-33% nach neoadjuvanter Chemotherapie (Lang et al. 2004, Miller et al. 2002, Kang et al. 2004).

Von Xing wurde in einer Metaanalyse die Ergebnisse von 21 Studien an 1273 Patientinnen, die sich einer neoadjuvanten Chemotherapie unterzogen haben, beschrieben.

Die Axilladissektion, wurde wie auch in unserem Haus bei allen Patientinnen direkt im Anschluss der Sentinel-Lymphknotenbiopsie durchgeführt. Die Auswertungen ergaben eine Detektionsrate von 90%. Die Falsch-Negativ-Rate betrug 12% (Xing et al. 2006).

Dies belegt erneut, dass bei Patientinnen, die bereits an einem fortgeschrittenen Tumorleiden erkrankt sind und deshalb eine neoadjuvante Chemotherapie erhalten, mit einer höheren Falsch-Negativ-Rate bzw. mit einem höheren Metastasierungsrisiko gerechnet werden muss. Die Interpretation dieses Sachverhalts stellt die Zuverlässigkeit der Sentinellymphonodektomie in diesem Fall in Frage und somit sollten alle Patientinnen, die eine primäre systemische Therapie erhalten haben, einer kompletten Axillaausräumung unterzogen werden. Das Risiko eines falsch negativen Nodalstatus ist gegen eine erhöhte postoperative Morbidität mit eventueller Übertherapie abzuwägen (Bauerfeind et al. 2007).

Vielmehr scheint das Auftreten von axillären Rezidiven bei Patientinnen, die eine primäre systemische Therapie erhalten haben von großer Bedeutung zu sein.

Als weiteren Faktor, der die Falsch-Negativ-Rate beeinflusst, kommt die Tumorgroße in Frage. Die Datenlage zeigt, dass mit zunehmender Tumorgroße das axilläre Metastasierungsrisiko steigt. Lokal fortgeschrittene Befunde bewirken eine erschwerte Markierung des Sentinellymphknotens, das heißt falsche Lymphknoten werden entnommen und der Lymphknotenstatus wird falsch eingeschätzt.

In unserem Patientenkollektiv fanden sich bezüglich der Tumorgroße 120 Patientinnen (65%) im T1-, 44 Patientinnen (24%) im T2-, 14 Patientinnen (8%) im T3- und 6 Patientinnen (3%) im T4-Stadium. Mit dem hohen Anteil an T1-

Tumoren lässt sich der Rückschluss auf die relativ niedrige Falsch-Negativ-Rate ziehen.

Bei 12 Patientinnen in unserem Kollektiv wurde der Nodalstatus aufgrund der Sentinellymphknoten als falsch-negativ eingestuft. Die Charakteristika dieser Patientinnen beinhalteten bezüglich der Tumorgöße 7 Frauen im Tumorstadium T1, 4 im Stadium T2 und 1 Patientin im Tumorstadium T3.

Bei den 12 Patientinnen wurde die axilläre Ausräumung bis einschließlich des Levels II durchgeführt.

Barone et al. beschrieb ein deutlich erhöhtes Risiko für eine erhöhte Falsch-Negativ-Rate bei größeren Tumoren. Die Analyse umfasste die Daten von 213.292 Patientinnen (Barone et al. 2005). Es gibt aber auch zahlreiche Studien die diesen Sachverhalt widerlegen (Wong et al. 2001, Mamounas et al. 2005, Bergkvist et al. 2005, McMasters et al. 2000).

Vor einigen Jahren wurde durch die Mailänder Forschungsgruppe um Veronesi die These vertreten, dass multizentrische Tumore gehäuft falsch-negative Ergebnisse nach sich ziehen würden. Es wurde postuliert dass das Prinzip des erstdrainierenden Lymphknotens durch das Vorhandensein multipler Tumore außer Kraft gesetzt werden würde (Veronesi et al. 1999, Veronesi et al. 1997).

Die ALMANAC-Studie zeigen jedoch, dass die Falsch-Negativ-Rate bei multifokalen Tumoren nicht signifikant höher zu erwarten ist, als bei unifokalen (Goyal et al. 2004). Trotz der scheinbaren Zuverlässigkeit der Methode ist die Datenlage noch dünn, so dass die Deutsche Gesellschaft für Senologie die Indikationsstellung als optional und individuell ansieht (Kuehn et al. 2005).

Die Ergebnisse zeigen, dass die Sensitivität, die Aussagekraft und die Falsch-Negativ-Rate der Sentinel-Lymphonodektomie bei Patientinnen mit unifokalen Tumoren vergleichbar sind mit der bei Patientinnen mit multifokalen Tumoren.

Daraus ergibt sich, dass die Sentinel-Lymphonodektomie bei Patientinnen mit multizentrischen bzw. multifokalen Tumoren eine sehr gute Alternative zur axillären Dissektion ist (Kim et al. 2007; Ferrari et al. 2006).

Die histopathologische Aufarbeitung hat als Ziel die Entdeckung von Makrometastasen, wobei dies die Größe ab 2mm beinhaltet, um eine Reduktion der Falsch-Negativ-Rate auf 2 Prozent zu bewirken.

Aufgrund des hohen Arbeitsaufwandes und des geringen Vorteils, die Falsch-Negativ-Rate zu senken, hat man sich in den vorangegangenen Studien festgelegt, dass es nicht empfehlenswert ist Metastasen systematisch zu suchen, die kleiner als 2 mm sind. Mikrometastasen, welche jedoch als solche initial diagnostiziert werden konnten, werden bezüglich der weiteren Therapieentscheidungen als Makrometastasen kategorisiert.

Für die Entdeckung aller Metastasen ist es z.B. entscheidend, die Lymphknoten vollständig einzubetten und im Anschluss daran eine gleichmäßige Lamellierung durchzuführen.

In der vorliegenden Untersuchung wurde der Lymphknoten in 8 Stufen lamelliert in 250µm-Intervallen. Im Konsensusbericht von 2003 wurde aber die Anfertigung von 3 mm dicken Scheiben für die makroskopische Untersuchung und histologische Stufenschnitte in 500 µm-Intervallen (maximal 6 Stufen) postuliert.

Werden die Stufen ungleichmäßig dick geschnitten, besteht das Risiko Makrometastasen zu übersehen und damit die Falsch-Negativ-Rate zu erhöhen. Anderenfalls erbringt das Vorgehen eine Detektionswahrscheinlichkeit von 100 Prozent (Kühn et al. 2003).

Für die Makrometastasen besteht die sichere prognostische Relevanz bezüglich der Gesamtüberlebensrate, das heißt Metastasen > 2 mm im Bereich des Sentinel-Lymphknotens haben eine sehr große Bedeutung für die nachgeschalteten Lymphknoten und somit auf die Gesamtüberlebensrate.

Um die pathologische Aufarbeitung vorzubereiten ist eine einheitliche intraoperative Dokumentation notwendig. Es ist wichtig die Lymphknoten in der Reihenfolge der Entnahme zu nummerieren, die Methodik, welche zur Entnahme führte zu dokumentieren bzw. das Level zu kennzeichnen.

Eine Sonderrolle nimmt das ductale-Carcinoma-in-situ (DCIS) ein. Unser Patientenkollektiv wies 5 Patientinnen mit diesem Karzinomtyp auf. Die Definition hebt hervor, dass es im Rahmen eines ductalen-Carcinoma-in-situ (DCIS) nicht zur Ausbildung von axillären Metastasen kommt. Die Entfernung des Sentinellymphknotens muss erst bei ausgedehntem DCIS über 4cm in Erwägung gezogen werden.

In der aktuellen Literatur wird wegen des niedrigen Sentinelbefalls die Sentinel-Lymphonodektomie nicht als Standardprozedere sondern vielmehr eine radikale Exzision des betroffenen Herdes mit tumorfreien Resektionsrändern empfohlen. Dies ist sinnvoll um im Fall eines Rezidives bzw. des Auftretens eines invasiven Prozesses die Entnahme des Sentinel-Lymphknotens nicht zu gefährden.

Eine ausgedehnte und genaueste histopathologische Untersuchung ist obligat, um mikroinvasive Läsionen frühzeitig zu erkennen bzw. das Auftreten von Metastasen im Bereich des Wächterlymphknotens zu senken. Sollte durch die histopathologische Untersuchung, durch das Vorhandensein von großen Tumoren, Multizentrität oder ausgedehnte Mikrokalzifikationen der Verdacht auf ein invasives Geschehen erhärtet worden sein, ist es angeraten die Sentinel-Lymphonodektomie durchzuführen. Im Fall eines metastatischen Lymphknotenbefalls des Sentinel-Lymphknotens ist die axilläre Dissektion nicht zu vermeiden (Veronesi et al. 2005).

In aktuellen Studien wird bestätigt, dass die Entnahme des Sentinel-Lymphknotens nicht routinemäßig bei DCIS angewendet werden sollte, aber dass eine selektive Durchführung eine sehr gute adjuvante Möglichkeit zur Therapie von Patientin mit high-risk DCIS darstellt (Moran et al. 2007).

Die Morbidität bei der axillären Lymphonodektomie ist 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).

Inhalt einiger Studien war der Vergleich der Morbidität nach ALNE und SLNE.

Bei 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 weiteren 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 deutlich seltener (Roumen et al. 2001). Andere Untersuchungen zeigten ähnliche Resultate (Bourak et al. 2002).

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 müssen gewährleistet sein. Die eigenen Daten sollten protokollgerecht dokumentiert und ausgewertet werden.

Der Stellenwert der lokalen Therapie beim primären Mammakarzinom hat sich hinsichtlich des radikalen operativen Vorgehens dahin gehend gewandelt, dass die systemische Behandlung als sinnvolle Ergänzung der regionären Therapie vermehrt im Zentrum der Brustkrebstherapie steht. Diese Entwicklung ist ein Paradigmenwandel im Verständnis der Erkrankung.

Strahlen-, Chemo-, Hormon- und operative Therapie bilden heute in ihren verschiedenen Kombinationen die Grundpfeiler der Behandlung. Im Wissen um prognostisch gleichwertige Ergebnisse haben sich kosmetisch günstige brusterhaltende Operationsverfahren mit anschließender Bestrahlung unter Einhaltung streng definierter Ein- und Ausschlusskriterien durchgesetzt. Diese Entwicklung stellt vor allem einen Vorteil im individuellen Behandlungskonzept der Patientinnen dar und wurde sehr stark von der Durchführung klinischer Studien beeinflusst.

Dieser Tatsache entsprechend wurde es notwendig, die Behandlungskonzepte dahingehend zu modifizieren, einen frühen Einsatz systemischer

Therapiemaßnahmen standardisiert durchzuführen. Dadurch konnte ein erheblicher Gesamtüberlebensvorteil für die behandelten Patientinnen erzielt werden (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG 2005).

Durch moderne, multimodale Behandlungskonzepte, bestehend aus: möglichst organerhaltender und minimalinvasiver operativer Therapie, computertomographisch geplanter Bestrahlung sowie vor allem zytostatischer und endokriner Systemtherapie, inklusive Antikörpertherapie war es möglich, die Radikalität des chirurgischen Vorgehens zu minimalisieren.

Dies hat die Lebensqualität der betroffenen Patientinnen entscheidend verbessert. So haben sich brusterhaltende Therapien und die Einführung der Sentinellymphonodektomie, die Entfernung des erst drainierenden (Sentinel-Lymphknotens) in den letzten Jahren etabliert.

## 6 ZUSAMMENFASSUNG

Das Mammakarzinom steht an erster Stelle der malignen Erkrankungen der Frau in Deutschland. Die operative Standardtherapie umfasst in der Regel die brusterhaltende Therapie des Primärtumors und bisher die Entfernung von mindestens 10 axillären Lymphknoten im Bereich Level I und II. Da dieser Eingriff mit einer hohen Schulter-Arm-Morbidität einhergeht und ein Großteil der Patienten durch die axilläre Lymphonodektomie übertherapiert wird, wurde die Sentinellymphonodektomie als zuverlässige Alternativmethode etabliert.

Die Sentinellymphonodektomie hat sich in den letzten Jahren zum Standard in der Therapie des primären Mammakarzinoms bei klinisch und sonographisch unauffälligem Nodalstatus entwickelt.

Sie erweist sich als verlässliche Methode für das axilläre Lymphknotenstaging, da nachgewiesen werden konnte, dass der histopathologische Befund des Sentinellymphknotens aussagekräftig für den gesamten Status der Axilla ist.

Aufgrund der aus dieser Methode resultierenden exakteren, histopathologischen Aufarbeitung der Sentinellymphknoten kam es zu einem signifikanten Anstieg der Detektionsrate von Mikrometastasen.

Diese bilden sowohl bezüglich ihrer prognostischen Relevanz als auch bei der Frage nach der Indikation für weitere lokaltherapeutische Maßnahmen und adjuvante, systemische Therapien Gegenstand kontroverser Diskussionen.

Mit der Einführung der axillären Sentinellymphonodektomie hat sich ein innovatives Verfahren etabliert, das es, durch selektive Entnahme eines oder mehrerer Lymphknoten erlaubt, den axillären Nodalstatus ohne Informationsverlust, als exakten Prädiktor zu bestimmen und durch die minimal invasive Vorgehensweise die Morbidität zu senken bzw. unter entsprechenden Sicherheitskriterien und Wahrung der onkologischen Qualitätsstandards sich

als eine vergleichbare Methode zur konventionellen axillären Lymphonodektomie zu stabilisieren.

Ziel dieser Studie war es, unter qualitätsgesicherten Aspekten ein neues operatives Verfahren in der Klinik zu etablieren und Schlussfolgerungen anhand des eigenen Patientenkollektivs zu ziehen.

In unserer vorliegenden prospektiven Studie, schlossen wir 184 Frauen mit primärem Mammakarzinom ein, die zwischen 1998 und 2001 eine Sentinellymphonodektomie an der Universitätsfrauenklinik Tübingen erhalten hatten.

Bei 159 von 184 Patientinnen konnte ein Sentinellymphknoten erfolgreich mittels Farbstoffmethode, peritumorös injiziert, dargestellt werden. Das ergibt eine Detektionsrate von 86%.

Die Spezifität betrug 92%, die Sensitivität 69%.

In der Gruppe der Frauen, die trotz negativen Sentinellymphknoten axillär disseziert worden sind, zeigte sich in 12 von 159 Fällen ein nodalpositiver Axillastatus. Das entspricht einer Falsch-Negativ-Rate von 7,5%.

In unserem Patientenkollektiv fanden sich bezüglich der Tumorgöße 120 Patientinnen (65%) im T1-, 44 Patientinnen (24%) im T2-, 14 Patientinnen (8%) im T3- und 6 Patientinnen (3%) im T4-Stadium.

Mit dem hohen Anteil an T1-Tumoren lässt sich der Rückschluss auf die relativ niedrige Falsch-Negativ-Rate ziehen. Die Ergebnisse unserer Untersuchung stimmen mit der derzeitigen Literatur überein.

Wir konnten die Zuverlässigkeit der Sentinellymphonodektomie bestätigen. 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. Dies bestätigt den Beschluss der St. Galler Konsenskonferenz.

Nach Auswertung unserer oben ausgeführten Studienergebnisse kommen wir, trotz der kurzen Verlaufskontrollen, zu dem Fazit, dass sich die Sentinellymphonodektomie als zuverlässige Methode zur Bestimmung des Axillarstatus etabliert hat. Sie hat sich als sichere Methode vor allem bei geringerer Tumorgöße und nicht systemisch vorbehandelten Patientinnen bewährt.

## 7 LITERATURVERZEICHNIS

Albertini JJ, Lyman GH, Cox, C, Yeatman T, Balducci L, Ku N, Shivers S, Bermann C, Wells K, Raport D, Shons A, Horton J, Greenberg H, Nicosia S, Clark R, Cantor A, Reintgen DS (1996)  
Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in the patient with breast cancer.  
JAMA 276: 1818-1822

Barone JE, Tucker JB, Perez JM, Odom SR (2005)  
Evidence-based medicine applied to sentinel lymph node biopsy in patients with breast cancer. Ann Surg 71: 66-70

Bässler R (1999)  
Mamma  
in: Remmele, W. (Hrsg), Pathologie  
Springer, Berlin 4: 135-365

Bass SS, Cox CE, KU NN, Bermann C, Reintgen DS, (1999)  
The role of sentinel lymphnode biopsy in breast cancer  
J Am Coll Surg 189: 183-194

Bauerfeind I, Abenhardt W, Beinert T, Harbeck N (2007)  
Primär systemische Therapie. Manual Mammakarzinome, Tumorzentrum München  
Zuckschwerdt Verlag, 11. Auflage 2007: 128-137

Bauerfeind I, Kuehn T, SENTINA-Studiengruppe (2007)  
Stellenwert der Sentinel-Node-Biopsie im Rahmen neoadjuvanter  
Therapiekonzepte beim Mammakarzinom: Überblick und aktuelles  
Studienkonzept  
Senologie - Zeitschrift für Mammadiagnostik und –therapie 4: 99-104

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

Boolbol SK, Fey JV, Borgen PI, Heerdt AS, Montgomery LL, Paglia M, Petrek JA, Cody HS 3rd, Van Zee KJ (2001)  
Intradermal isotope injection: a highly accurate method of lymphatic mapping in  
breast carcinoma  
Ann Surg Oncol Jan-Feb: 3-6.

Burak WE, Hollenbeck ST, Zervos EE, Hock KL, Kemp LC, Young DC (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

Cabanas RM (1977)

An approach for the treatment of penile carcinoma  
Cancer 39: 456-466

Cady B, Stone M D, Schuler J G, Thakur R, Wanner MA, Lavin PT (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

Carter CL, Allen C, Henson DE (1989)

Relation of tumor size, lymph node status and survival in 24.740 breast cancer cases  
Cancer 63: 181-87

Cody HS, Borgen PI (1999)

State-of-the-art approaches to sentinel node biopsy for breast cancer: study design, patient selection, technique, and quality control at Memorial Sloan-Kettering Cancer Center  
Surg Oncol 8: 85-91

Cody HS 3rd, Fey J, Akhurst T, Fazzari M, Mazumdar M, Yeung H, Yeh SD, Borgen PI (2001)

Complementarity of blue dye and isotope in sentinel node localization for breast cancer: univariate and multivariate analysis of 966 procedures  
Ann Surg Oncol. Jan-Feb 8: 3-6.

Cox CE, Pendas S, Cox JM (1998)

Guidelines for sentinel node biopsy and lymphatic mapping of patients with breast cancer  
Ann Surg 227: 645-653

De Boer R, Hillen HFP, Roumen RMH, Rutten HJT., van der Sangen MJC, Voogd AC (2001)

Detection, treatment and outcome of axillary recurrence after axillary clearance for invasive breast cancer.  
Br J Surg 88: 118-122

Duffy SW, Tabar L, Fragerberg G (1991)

Breast screening. Prognostic factors and survival- results from the Swedish Two County Study  
Br J Cancer 64: 1133-38

Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) (2005)

Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials.  
Lancet.,14-20, 365(9472), 1687-717

Eiermann W, Bauerfeind I, Baumeister RGH, de Waal JC, Fügen 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: 82-88

Engel J, Hölzel D, Kerr J, Schubert- Fritschle G (2003)  
Epidemiologie. Manual Mammacarcinome  
Tumorzentrum München, Zuckschwerdt Verlag, 9. Auflage 2003: 1-11

Ferrari A, Dionigi P, Rovera F, Boni L, Limonta G, Garancin, S, De Palma D, Dionigi G, Vanoli C, Diurni M, Carcano G, Dionigi R (2006)  
Multifocality and multicentricity are not contraindications for sentinel lymph node biopsy in breast cancer surgery  
World J Surg Oncol. 4: 79

Fisher B, Wolmark N, Bauer M, Redmond C, Gebhardt M (1981)  
The accuracy of clinical nodal staging and of limited axillary dissection as a determinant of histologic nodal status in carcinoma of the breast  
Surg Gynecol Obstet 152: 765-72

Gesellschaft für epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.  
und das RKI  
Krebs in Deutschland.  
5. überarbeitete, aktualisierte Ausgabe. Saarbrücken, 2006

Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL (1994)  
Lymphatic mapping and sentinel lymphadenektomy for breast cancer  
Ann Surg 220:391-401

Goyal A, Newcombe RG, Chhabra A, Mansel RE, ALMANAC Trialists Group (2006)  
Factors affecting failed localisation and false-negative rates of sentinel node biopsy in breast cancer--results of the ALMANAC validation phase  
Breast Cancer Res Treat. 99(2): 203-8

Goyal A, Newcombe RG, Mansel RE (2004)  
Sentinel lymph node biopsy in patients with multifocal breast cancer.  
Eur J Surg Oncol 30: 475-479

Halsted WS (1907)  
The results of radical operations for the cure of carcinoma of the breast  
Ann Surg 46: 1

Harbeck N, Eiermann W, Engel J, Funke I, Janni W, Lebeau A, Permanetter W, Raab G, Untch M, Zemzoum I (2003)  
Prognostische und prädiktive Faktoren beim Mammacarcinom. Manual  
Mammacarcinome  
Tumorzentrum München, Zuckschwerdt Verlag, 9. Auflage 2003: 67-71

Hsueh, EC, MD, Turner, RR, Glass, EC, MD, Brenner, RJ, MD, Brennan, MB, RN, AOCN, Giuliano, AE., MD, FACS (1999)  
Sentinel node biopsy in breast cancer  
J Am Coll Surg 189: 207-213

Ivens D, Hoe AL, Podd TJ (1992)  
Assessment of morbidity from complete axillary dissection  
Br J Cancer 66: 136-138

Julian TB, Krag D, Brown A, Anderson S, Harlow S, Ashikaga T, Weaver D, Miller B, Jalovec L, Frazier T, Noyes RD, Robidoux A, Scarth H, Mammolito D, McCreedy D, Mamounas E, Constantino J, Bryant J, Wolmark N (2004)  
Preliminary technical results of NSABP B-32, a randomised phase III clinical trial to compare sentinel node resection to conventional axillary dissection in clinically node-negative breast cancer patients.  
Breast Cancer Res and Treat 88: 11

Kang SH, Kim SK, Kwon Y, Kang HS (2004)  
Decreased identification rate of sentinel lymph node after neoadjuvant chemotherapy  
World J Surg 28: 1019-1024

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

Keramopoulos A, Tsionou 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

Kim T, Giuliano AE, Lyman GH (2006)  
Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in early stage breast carcinoma: a metaanalysis  
Cancer 106: 4-6

Kim HJ, Lee JS, Park EH, Choi SL, Lim WS, Chang MA, Ku BK, Gong GY, Son BH, Ahn SH (2007)  
Sentinel node biopsy in patients with multiple breast cancer  
Breast Cancer Res Treat. 2008 Jun;109(3):503-6. Epub 2007 Jul 28.

Kirikuta JC, Warszawski N, Tausch J, Galimberti V, Zurrada S (1994)  
Incomplete axillary dissection in early breast cancer and the risk of erroneous staging  
Oncology reports 1: 661-666

Kolberg HC, Friedrich M, Diedrich K (2004)  
Sentinel- Lymphknoten- Biopsie in der Therapie des Mammacarcinoms.  
Historischer Überblick und aktueller Standard  
Gynäkologe 37: 654- 661

Krag DN, Weaver DL, Alex JC, Fairbank JT (1993)  
Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast  
cancer using a gamma probe  
Surg Oncol 2: 335-340

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: 133-150

Kühn T, Bembenek A, Büchels H, Decker T, Dunst J, Müllerleile U, Munz DL,  
Ostertag H, Sautter-Bihl ML, Schirrmeister H, Tulusan AH, Untch M, Winzer KJ,  
Wittekind C (2003)  
Sentinel-Node-Biopsie beim Mammakarzinom-Interdisziplinär abgestimmter  
Konsensus der Deutschen Gesellschaft für Senologie für eine  
qualitätsgesicherte Anwendung in der klinischen Routine  
Geburtsh. Frauenheilk 63: 835-840

Kühn T, Bembenek A, Büchels H, Decker T, Dunst J, Müllerleile U,  
Munz DL, Ostertag H, Sautter-Bihl ML, Schirrmeister H, Tulusan AH,  
Untch M, Winzer KJ, Wittekind C (2004)  
Wächterlymphknotenbiopsie beim Mammakarzinom  
Nuklearmedizin 43: 4-9

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

Kühn T, Bembenek A, Decker T, Munz DL, Sautter-Bihl ML, Untch M,  
Wallwiener D, Consensus Committee of the German Society of Senology  
(2005)  
A concept for the clinical implementation of sentinel lymph node biopsy in  
patients with breast carcinoma with special regard to quality assurance  
Cancer 103: 451-61

Kühn T, Klauss W, Darsow M, Regele S, Flock F, MaiterthC, 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

- Kühn T, Tio J, Himsel I, Bauerfeind I (2007)  
Sentinel-Lymphknotenentfernung beim Mammakarzinom – neue Indikationen  
Sentinel node excision in breast carcinoma – new indications  
Der Gynäkologe Volume 40, Number 6: 440-447
- Kühn T, Vogl FD, Santjohanser C, Kotzerke J, Schirrmeister H, Grimm S, Koretz K., Kreienberg R (2001)  
Sentinel- Node- Biopsie beim Mammakarzinom- Ergebnisse einer Multicenterstudie  
Geburtshilfe und Frauenheilkunde 61: 376-383
- Lang JE, Esserman LJ, Ewing CA, Rugo, HS (2004)  
Accuracy of selective sentinel lymphadenectomy after neoadjuvant chemotherapy: effect of clinical node status at presentation  
J Am Coll Surg 199: 856-862
- Low KS, Littlejohn DR (2006)  
Optimal number of sentinel nodes after intradermal injection isotope and blue dye  
ANZ J Surg.76: 472-5
- Mamounas EP, Brown A, Anderson S, Smith R et al. (2005) Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: Results from national surgical adjuvant breast and bowel project protocol B-27  
J Clin Oncol 23: 2694-2702
- Mansel RE, Fallowfield L, Kissin M, Goyal A et al. (2006)  
Randomized multicenter trial of sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in operable breast cancer: The ALMANAC Trial.  
J Natl Cancer Inst 98: 599-609
- 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
- McMasters KM, Tuttle TM, Carlson DJ, Brown CM (2000)  
Sentinel lymph node biopsy for breast cancer: A suitable alternative to routine axillary dissection in multiinstitutional practice when optimal technique is used  
J Clin Oncol 18: 2560-2566
- McMasters KM, Wong SL, Chao C, Woo C, Tuttle TM, Noyes RD, Carlson DJ, Laidley AL, McGlothlin TQ, Ley PB, Brown CM, Glaser RL, Pennington RE, Turk PS, Simpson D, Edwards MJ(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

- Miller AR, Thomason VE, Yeh IT, Alrahwan A (2002)  
Analysis of sentinel lymph node mapping with immediate pathologic review in patients receiving preoperative chemotherapy for breast carcinoma  
Ann Surg Oncol 9: 243-247
- Moran CJ, Kell MR, Flanagan FL, Kennedy M, Gorey TF, Kerin MJ (2007)  
Role of sentinel lymph node biopsy in high-risk ductal carcinoma in situ patients  
Am J Surg.194(2): 172-5
- Morton DL, Thompson JF, Essner R, Elashoff R, Stern SL, Nieweg OE, Roses DF, Karakousis CP, Mozzillo N, Reintgen D, Wang HJ, Glass EC, Cochran AJ (1999)  
Validation of the accuracy of intraoperative lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for early stage melanoma: a multicenter trial. Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial Group  
Ann Surg 230: 453-463
- Morton DL, Wen DR, Wong JH, Economou JS, Cagle LA, Storm FK, Foshag LJ, Cochran AJ (1992)  
Technical Details of intraoperative Lymphatic Mapping for early Stage of Melanoma  
Arch Surg 27: 392-399
- Mussurakis S, Buckley A, Horsemann A (1997)  
Prediction of axillary lymph node status in invasive breast cancer with dynamic contrast-enhanced MR-imaging  
Radiol 203: 317-321
- Ostertag H, Eidtmann H, Jonat W (2000)  
Neuere Operationstechniken in der Axilla bei Patientinnen mit Mammacarcinom  
Gynäkologe 33: 246-254
- Patey D H, Dyson WH (1948)  
The Prognosis of carcinoma of the breast in relation to the type of operation performed  
Br J Cancer 2: 7
- Pendas S, Dauway E, Cox CE, Giuliano R, Ku NN, Schreiber RH, Reintgen DS (1999)  
Sentinel node biopsy and cytokeratin staining for the accurate staging of 478 breast cancer patients  
Ann Surg: 65: 500-505
- Pendas S, Dauway E, Giuliano R, Ku N, Cox CE, Reintgen DS (2000)  
Sentinel node biopsy in ductal carcinoma in situ patients  
Ann Surg Oncol 7:15-20

Petrek JA, Pressman PI, Smith RA (2000)  
Lymfedema: current issues  
Cancer J Clin 50: 292-307

Rahusen FD, Pijpers R, van-Diest PJ, Bleichroth RP, Torrengra H, Meije rS (2000)  
The implementation of the sentinel node biopsy as a routine procedure for patients with breast cancer.  
Surgery 128: 6-12

Ramesh HS, Pope D, Gennari R, Audisio RA (2005)  
Optimising surgical management of elderly cancer patients  
World J Surg Oncol. 23 3(1): 17

Reintgen D, MD, Joseph E, MD, Lyman GH, MD, MPH, Yeatman T, MD, Balducci L, MD, Horton J, MB, ChB, Greenberg H, MD, Nicosia S, MD, Clark R, MD, Shivers S, PhD, Li W, MD, Wang X, MD, Cantor A, PhD, Cox C, MD (1997)  
The Role of Selective Lymphadenectomy in Breast Cancer  
Cancer Control 4: 211-219

Roumen RMH, Kuijt GP, Liem IH, van Beek MWPM (2001)  
Treatment of 100 patients with sentinel- node negative breast cancer without further axillary dissection  
Br J Surg 88: 1639-1643

Schlag PM (2001)  
Sentinel Lymphknoten Biopsie  
Ecomed, 1. Auflage

Schmidt-Matthiesen H, Hepp H (1998)  
Gynäkologie und Geburtshilfe, 390-407  
9. Aufl., Schattauer, Stuttgart, New York

Schmidt-Matthiesen H, Bastert (1993)  
Das Mammakarzinom, 100-12  
In: Gynäkologische Onkologie. Diagnostik, Therapie und Nachsorge der bösartigen Genitaltumoren und des Mammakarzinoms.  
4. Aufl. Schattauer, Stuttgart

Sener SF, Winchester DJ, Martz CH (2001)  
Lymfedema after sentinel lymphadenektomie for breast carcinoma  
Cancer 92: 748-752

Shetty MR, Reimann HM, 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

- Turner RR, Ollila DW, Krasne DL, Giuliano AE (1997)  
Histologic validation of the sentinel node hypothesis for breast carcinoma.  
Ann surg 226: 271-278
- Van der Heiden-van der Loo M, Bezemer PD, Hennipman A, Siesling S, van Diest PJ, Bongers V, Peeters PH (2006)  
Introduction of sentinel node biopsy and stage migration of breast cancer  
Eur J Surg Oncol.
- Veronesi P, Intra M, Vento AR, Naninato P, Caldarella P, Paganelli G, Viale G.  
Sentinel lymph node biopsy for localised ductal carcinoma in situ? (2005)  
Breast.14(6): 520-2
- Veronesi U, Paganelli G, Galimberti V, Viale G, Zurrada S, Bedoni M, Costa A, de Cicco C, Geraghty JG, Luini A, Sacchini V, Veronesi P (1997)  
Sentinel -node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph-nodes  
Lancet 349: 1864-1867
- Veronesi U, Paganelli G, Viale G, Galimberti V, Luini A, Zurrada S, Robertson C, Sacchini V, Veronesi P, Orvieto E, De Cicco C, Intra M, Tosi G, Scarpa D (1999)  
Sentinel lymph node biopsy and axillary dissection in breast cancer: results in a large series  
J Natl Cancer Inst 91: 368-73
- Winchester DJ, MD, FACS, Sener SF, MD, FACS, Winchester DP, MD, FACS, Perlman RM, MD, Goldschmidt RA, MD, Motykie G, MD, Martz CH, RN, MSN, Rabbitt SL, RN, BSN, Brenin D, MD, Stull MA, MD, Moulthrop J M, MD (1999)  
Sentinel lymphadenectomy for breast cancer: Experience with 180 consecutive patients: Efficacy of filtered technetium 99m sulphur colloid with overnight migration time  
J Am Coll Surg 188: 597-603
- Wong SL, Edwards MJ, Chao C, Tuttle TM, Noyes RD, Carlson DJ, Cerrito PB, McMasters KM. Sentinel lymph node biopsy for breast cancer: impact of the number of sentinel nodes removed on the false-negative rate.  
J Am Coll Surg 2001 192: 684-689
- Xing Y, Foy M, Cox DD, Kuerer HM, Hunt KK, Cormier JN (2006)  
Metaanalysis of sentinel lymph node biopsy after preoperative chemotherapy in patients with breast cancer  
Br J Surg. 93(5): 539-46

## 8 DANKSAGUNG

Ich danke meinem Doktorvater Herrn PD Dr. Nikos Fersis, Chefarzt der Frauenheilkunde und Geburtshilfe am Klinikum Chemnitz für die Überlassung des Themas zur Durchführung meiner Dissertation.

Ich möchte ihm einen besonders großen Dank dafür aussprechen, dass er mich stets geduldig und freundlich auf meinem „langen Weg“ begleitete und mir fortwährend den roten Faden durch die Arbeit wies.

Ich danke allen Mitarbeitern der Universitätsfrauenklinik Tübingen, die mir durch ihre freundliche Zuarbeit die Realisierung dieser Dissertation ermöglicht haben.

Ich danke Frau Aline Naumann für die statistische Betreuung meiner Arbeit und die Entwirrung der Daten.

Meinem Ehemann Michael Wolf danke ich für seinen Beistand und für seinen beharrlichen Antrieb und die Konsequenz im Bereich Form und Farbe.

Nicht zuletzt danke ich meinen Eltern, Kristine und Dr. Manfred Schulz, meiner Schwester Ulrike Schulz und meiner Schwiegermutter Hannelore Wolf zutiefst für ihre unermüdliche Motivation und Unterstützung sowie den unbeirrbaren Glauben an mich.

Meinen Kindern Greta, Helena und Johann Nikolas danke ich für Ihr Verständnis in den letzten „heißen“ Wochen sowie Marlene Schultheiss und Larisa Bursac Durakovic fürs Rücken frei halten.

Frau Julia Franke danke ich für Ihre geduldige Freundschaft.

## 9 LEBENSLAUF

**Name:** Susann Wolf  
**Geboren** 20.September 1974, Leipzig  
**Familienstand** verheiratet

### Studium

1993 Abitur am Reclam-Gymnasium Leipzig  
1993-1994 Pflegeassistentin Universitätsfrauenklinik  
Leipzig  
Oktober 1994 Beginn des Studiums der Humanmedizin an  
der Eberhard-Karls-Universität Tübingen  
2001-2002 PJ 1. Innere Medizin, Limmattalspital Schweiz  
PJ 2. Chirurgie, Addington Hospital, Südafrika  
PJ 3. Gynäkologie, Universitätsklinik Tübingen  
November 2002 3. Staatsexamen Humanmedizin

### Beruflicher Werdegang

04/2003-06/2004 Assistenzarzt Chirurgie am Kantonsspital  
Münsterlingen, Schweiz  
07/2004-07/2005 Assistenzarzt Chirurgie am Kantonsspital  
St. Gallen, Schweiz  
10/2005-02/2006 Assistenzarzt Chirurgie am Kreiskrankenhaus  
Herrenberg  
03/2006-07/2013 Assistenzarzt/Facharzt Chirurgie an der  
Filderklinik, Filderstadt  
11/2012 Facharztprüfung Chirurgie  
Seit 01/2014 Facharzt für Chirurgie am Klinikum am  
Steinenberg, Reutlingen