

**Aus dem Robert-Bosch-Krankenhaus Stuttgart  
(Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Tübingen)  
Abteilung für Frauenheilkunde und Geburtshilfe  
Ärztlicher Leiter: Professor Dr. W. Simon**

**Die Sentinel-Node-Biopsie beim Mammakarzinom**

**Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät  
der Eberhard Karls Universität  
zu Tübingen**

**vorgelegt von  
Maria Karavalaki  
aus  
Ludwigsburg  
2005**

**Dekan: Professor Dr. C. D. Claussen**  
**1. Berichterstatter: Professor Dr. W. Simon**  
**2. Berichterstatter: Professor Dr. D. Wallwiener**

**Meinem Sohn Christos gewidmet**

An Krebs zu denken ist, als wär man in einem dunklen Zimmer mit einem Mörder eingesperrt. Man weiß nicht, wo und wie und ob er angreifen wird!



Sind Krebszellen schon unterwegs, haben sie sich bereits irgendwo angesiedelt? Dieses lautlose, schleichende, schmerzlose Zerstörungswerk!



Das Fenster ist offen, ein frischer Luftzug hüllt mich ein. Ich sehe das Zimmer, die Menschen, ich kann Menschen sehen...Wie bewusst ich auf einmal das Leben liebe. Egal wie, es ist alles kristallklar um mich herum. Nur eine Woche noch oder ein halbes Jahr, aber hinausgehen können, einmal noch da herauskommen und seinen Weg selber bestimmen können!



Ich darf noch ein paar Tage Leben probieren! Jeden Tropfen Leben werde ich auskosten, Leben tröpferweise, aber sicherlich habe ich mehr davon als viele andere Menschen, die nicht wissen, was Leben eigentlich ist!

Aus: Leben wär´eine prima Alternative von Maxie Wander (verstorben an Brustkrebs im Jahre 1977)

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. EINLEITUNG</b> .....	<b>1</b>
1.1. DAS MAMMAKARZINOM .....	1
1.1.1. Epidemiologie .....	1
1.1.2. Regine Hildebrandt: Sozialministerin in Brandenburg und ein Opfer des Brustkrebs.....	2
1.1.3. Risikofaktoren.....	3
1.1.4. Klinische Zeichen .....	4
1.1.5. Mammographie-Screening .....	4
1.1.6. Operative Therapie des Mammakarzinoms .....	5
1.1.7. Operative Therapie der Axilla .....	7
1.2. GESCHICHTE DER SENTINELLYMPHKNOTEN-TECHNIK .....	9
1.3. DAS SENTINELLYMPHKNOTEN-KONZEPT .....	9
1.4. FRAGESTELLUNGEN .....	11
<b>2. MATERIAL UND METHODEN</b> .....	<b>12</b>
2.1. SENTINELPATIENTINNEN .....	12
2.2. DIE TECHNISCHE DURCHFÜHRUNG DER SENTINELLYMPHKNOTEN-TECHNIK	14
2.2.1. Radioisotopentechnik .....	15
2.2.2. Farbgesteuerte Lymphographie.....	17
2.2.3. Sentinellymphknoten-Technik .....	20
2.2.4. Histologische Aufarbeitung des Sentinellymphknoten .....	22
2.2.5. Datenerfassung und Statistik.....	26
2.2.6. Fotografische Technik .....	27
<b>3. ERGEBNISSE</b> .....	<b>28</b>
3.1. BESCHREIBUNG DES GESAMTKOLLEKTIVS UND DES STUDIENKOLLEKTIVS ..	28
3.2. BESCHREIBUNG DES KOLLEKTIVS MIT SLNB .....	31
3.2.1. Tumorgröße (T) im Kollektiv der Sentinelpatientinnen.....	32
3.2.2. Nodalstatus (N) im Kollektiv der Sentinelpatientinnen .....	38
3.2.3. Metastasenstatus (M) im Kollektiv der Sentinelpatientinnen .....	39
3.2.4. Tumorlokalisierung im Kollektiv der Sentinelpatientinnen .....	39
3.2.5. Tumorrezidiv im Kollektiv der Sentinelpatientinnen .....	40
3.2.6. Fokalität im Kollektiv der Sentinelpatientinnen .....	41
3.2.7. Malignitätsgrad (G) im Kollektiv der Sentinelpatientinnen .....	42
3.2.8. Zweitkarzinome im Kollektiv der Sentinelpatientinnen .....	43
3.2.9. Histologische Subtypen im Kollektiv der Sentinelpatientinnen .....	44
3.2.10. Östrogenrezeptoren (ER) im Kollektiv der Sentinelpatientinnen ....	45
3.2.11. Progesteronrezeptoren (PR) im Kollektiv der Sentinelpatientinnen	46
3.2.12. Durchführung und Ergebnis des uPA/PAI-Test .....	47

3.3.	BESCHREIBUNG DES SENTINELLYMPHKNOTEN.....	48
3.3.1.	Anzahl der szintigraphisch dargestellten Sentinellymphknoten .....	48
3.3.2.	Intraoperative Darstellung des Sentinellymphknoten.....	49
3.3.3.	Anzahl der histologisch untersuchten Sentinellymphknoten .....	49
3.3.4.	Lokalisation des Sentinellymphknoten.....	51
3.3.5.	Histologische Untersuchung des Sentinellymphknoten .....	52
3.3.6.	Durchführung und Diagnose der Schnellschnittuntersuchung .....	53
3.3.7.	Durchführung und Ergebnis der immunhistochemischen Untersuchung .....	55
3.4.	OPERATIONSKONSEQUENZEN DER SENTINELPATIENTINNEN .....	56
3.4.1.	Operative Eingriffe an der Mamma im Studienkollektiv .....	56
3.4.2.	Operative Eingriffe an der Axilla im Studienkollektiv.....	57
3.4.3.	Komplikationen der konventionellen Axilladisektion im Studienkollektiv.....	59
3.4.4.	Komplikationen der Sentinellymphknoten-Entfernung im Studienkollektiv.....	60
3.4.5.	Durchführung und histologische Diagnose der Nachresektion .....	61
3.5.	ADJUVANTE CHEMOTHERAPIE.....	62
3.6.	ADJUVANTE HORMONTHERAPIE .....	63
3.7.	ADJUVANTE STRAHLENTHERAPIE .....	64
3.8.	AXILLÄRE REZIDIVRATE .....	64
3.9.	ÜBERLEBENS DATEN DER SENTINELPATIENTINNEN .....	65
3.10.	VERGLEICH DER SENTINELPATIENTINNEN MIT DEM GESAMTKOLLEKTIV .....	66
3.11.	VERGLEICH DER SENTINELPATIENTINNEN MIT EINEM NACH STADIUM GEMATCHTEN VERGLEICHSKOLLEKTIV .....	67
3.12.	ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE .....	71
<b>4.</b>	<b>DISKUSSION.....</b>	<b>75</b>
4.1.	GESAMTKOLLEKTIV UND SENTINELKOLLEKTIV.....	75
4.2.	SENTINELPROBLEMATIK .....	75
4.3.	DISKUSSION DER ERGEBNISSE.....	76
4.3.1.	Detektion des Sentinellymphknoten .....	77
4.3.2.	Größe des Tumors in Bezug zur Detektionsrate des Sentinellymphknoten .....	80
4.3.3.	Immunhistochemie und Mikrometastasen bei der SLNB .....	81
4.3.4.	Schnellschnittuntersuchung des Sentinellymphknoten.....	82
4.3.5.	A. Mammaria-interna-Sentinellymphknoten.....	82

4.3.6. Morbidität der konventionellen Axilladisektion versus alleiniger SLNB .....	84
4.3.7. Langzeitüberleben der Sentinelpatientinnen .....	84
4.4. ÜBERLEGUNGEN.....	86
4.5. AUSBLICK .....	88
<b>5. ZUSAMMENFASSUNG.....</b>	<b>89</b>
<b>6. LITERATURVERZEICHNIS.....</b>	<b>91</b>
<b>7. ANHANG .....</b>	<b>101</b>
7.1. TNM-KLASSIFIKATION DES MAMMAKARZINOMS .....	101
7.2. STADIENGRUPPIERUNG DES MAMMAKARZINOMS .....	102
<b>8. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....</b>	<b>103</b>
<b>9. DANKSAGUNG .....</b>	<b>105</b>
<b>10. LEBENS LAUF .....</b>	<b>106</b>

# **1. EINLEITUNG**

## **1.1. Das Mammakarzinom**

### **1.1.1. Epidemiologie**

Das Mammakarzinom ist in Deutschland und in den anderen Industrieländern die häufigste maligne Tumorerkrankung der Frau und für 26% aller jährlichen Krebsneuerkrankungen bei Frauen verantwortlich (Wasser et al., 2005). Die Inzidenz des Mammakarzinoms ist steigend und liegt bei circa 115 Neuerkrankungen pro 100 000 Frauen. Derzeit muss jede zehnte Frau damit rechnen im Laufe ihres Lebens ein Mammakarzinom zu entwickeln (Delorme, 2004).

Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 62 Jahren, 10% der Frauen sind bei Diagnosestellung jünger als 45 Jahre, 17,5% älter als 75 Jahre. Mehr als die Hälfte aller Mammakarzinome wird erstmalig bei Frauen über 60 Jahren diagnostiziert. Die Mortalität ist hoch, jährlich versterben rund 18 000 Frauen bundesweit (Engel et al., 2001). Bei Frauen im Alter zwischen 35 und 55 Jahren ist das Mammakarzinom die häufigste Todesursache (Kreienberg et al., 2002).

Die epidemiologisch herausragende Bedeutung des Mammakarzinoms hat zur Folge, dass schon geringe Verbesserungen bei der Versorgung einen großen Effekt auf die Gesundheit der gesamten Bevölkerung haben (Geraedts et al., 2003). Die stets steigende Inzidenz und die damit verbundenen Folgen stellen das Mammakarzinom sowohl im klinischen als auch im wissenschaftlichen Bereich als eine große Herausforderung dar.

### 1.1.2. Regine Hildebrandt: Sozialministerin in Brandenburg und ein Opfer des Brustkrebs



Regine Hildebrandt, ehemalige brandenburgische Sozialministerin, verstarb am 26. November 2001 mit 60 Jahren an Brustkrebs. Regine Hildebrandt kämpfte gegen den Brustkrebs. Sie war ein großes Vorbild, weil sie nicht wie andere Betroffene in Passivität verfiel, sondern offensiv mit ihrer Krankheit umging. Um vielen Mitleidenden zu helfen, setzte sie ihre Popularität ein, um auf die Krankheit Brustkrebs aufmerksam zu machen.

Die Krankheitsgeschichte von Regine Hildebrandt ähnelte der, vieler an Brustkrebs erkrankten Frauen. Als Ministerin hatte sie einen vollen Terminplan und ging deshalb nicht regelmäßig zu den Vorsorgeuntersuchungen. Den ersten Anzeichen schenkte sie keine Aufmerksamkeit und als die ersten Symptome auftraten war es bereits zu spät.

Eine Woche nach ihrer Mastektomie gab sie eine Pressekonferenz als Sozialministerin.

Woher aber, fragt man sich, nahm Regine Hildebrandt die Kraft, so offensiv mit ihrer Krankheit umzugehen? *„Wichtig ist, sich in kritischen Situationen auf das zu besinnen, was einem im Leben geholfen hat“*, erklärte die ehemalige brandenburgische Sozialministerin einmal.

Über ihren Tod hinaus werden das Engagement und die Courage von Frau Hildebrandt gewürdigt. Mit ihrer beharrlichen Arbeit half sie unzähligen Menschen und weckte neue Hoffnungen sowohl im Rahmen der Politik, als auch im Rahmen ihrer Unterstützung für krebserkrankte Menschen.

Ihr Leben und Sterben steht somit stellvertretend für eine Art von Krankheitsverläufen, die hoffentlich in Zukunft immer seltener werden.

### 1.1.3. Risikofaktoren

Als Risikofaktoren für eine Mammakarzinomerkrankung gelten:

- Familiäre Disposition: etwa 5-10% aller Brustkrebserkrankungen sind genetisch bedingt. Hierfür verantwortlich ist das Breast Cancer Gene-1 (BRCA-1) auf dem Chromosom 17 (17q21). Frauen mit einer BRCA-1 Mutation haben ein 80-95%iges Risiko in ihrem Leben an einem Mammakarzinom zu erkranken. 1994 wurde ein zweites Gen auf Chromosom 13 entdeckt, das Breast Cancer Gene-2 (BRCA-2). BRCA-1 und BRCA-2 sind für rund 90% der erblichen Mammakarzinome verantwortlich, der Rest entfällt auf seltene Genmutationen (Jonat et al., 2001).

Zusätzliche Risikofaktoren sind (Armstrong et al., 2000):

- Alter (50 Jahre und älter)
- Nulliparität
- Keine Laktation
- Frühe Menarche
- Späte Menopause
- Hormonersatztherapie
- Atypisch duktales oder lobuläre Hyperplasie
- Duktales Karzinom in situ (DCIS)
- Lobuläres Karzinom in situ (LCIS)
- Ionisierende Strahlung
- Adipositas

#### **1.1.4. Klinische Zeichen**

Folgende klinische Zeichen des Mammakarzinoms können in einem früheren oder späteren Stadium auftreten: Schwellung, Rötung, Einziehung, Peau d'orange, Größenveränderung und eine derbe, nicht verschiebliche Induration. Aufgrund dieser Eigenschaften ist es gut verständlich, dass ein nicht unbeträchtlicher Teil (etwa 90%) dieser primären Mammakarzinome durch Selbstuntersuchung der Patientinnen entdeckt werden.

#### **1.1.5. Mammographie-Screening**

Um die Mortalitätsrate von Brustkrebs zu verringern, ist nach Einschätzungen der World Health Organization (WHO) ein Mammographie-Screeningsprogramm zur Früherkennung des Mammakarzinoms sinnvoll. Durch das Screeningsprogramm werden die durchschnittlichen Tumordurchmesser bei Erstdiagnose eines Mammakarzinoms abnehmen. Bei kleinem Tumordurchmesser ist die Anzahl nodalnegativer Tumoren reduziert und dadurch ist der Krankheitsverlauf günstiger. Bei Tumoren unter 1 cm Durchmesser, welche bereits mammographisch erkennbar sind, beträgt die Heilungsrate 90% (Peer et al., 1996). Diese nodalnegativen Patientinnen würden von einem minimal-invasiven Operationsverfahren, wie es die Sentinellymphknoten-Technik ist, profitieren.

Weil in anderen Ländern, wie z.B. den Niederlanden und Schweden, die Mammographie-Screening bereits zu einer Reduktion der Mortalitätsrate geführt hat, wird in Deutschland nun ein flächendeckendes Screeningsprogramm eingeführt. Frauen zwischen 50 und 69 Jahren erhalten alle 2 Jahre eine Einladung zur Mammographie. Die Einladung wird durch „zentrale Stellen“ ergehen, wie z.B. die Gesundheitsämter oder die Kassenärztlichen Vereinigungen. Die Daten der Frauen werden vom Einwohnermeldeamt übermittelt. Mit einer Flächendeckung des Screeningsprogramms ist in Deutschland etwa Ende 2007 zu rechnen (Wasser et al., 2005). Man erwartet nach 10 Jahren, anhand der Ergebnisse des Kopenhagener Screenings-

programms die online publiziert sind, eine Senkung der Mortalität um 25% (Olsen et al., 2005) und eine Verdreifachung der Brustkrebsdiagnosen gegenüber der Zeit vor Einführung des Screenings.

### **1.1.6. Operative Therapie des Mammakarzinoms**

Die Therapie des Mammakarzinoms ist durch eine Individualisierung des Vorgehens gekennzeichnet, wobei man den operativen Eingriff nicht nur anhand des diagnostischen und histopathologischen Befundes bestimmt, sondern auch auf die Wünsche der Patientin eingeht.

Drei prinzipielle Vorgehensweisen bieten sich an:

- a. Brusterhaltende Therapie (BET)
- b. Modifiziert radikale Mastektomie (MRM)
- c. MRM mit simultanem (oder sekundärem) Wiederaufbau

#### **a. Brusterhaltende Therapie (BET)**

Die BET beinhaltet die pathohistologisch komplette Entfernung des Primärtumors mit anschließender Bestrahlung der Restbrust und wird in 60% bis 80% der Patientinnen als Standardverfahren eingesetzt. Die BET kann entweder als Tumorektomie mit ausreichendem Sicherheitssaum, als Segmentresektion oder als Quadrantenresektion durchgeführt werden. Ziel der operativen Therapie ist die komplette Entfernung des Karzinoms mit einem tumorfreien Resektionsrand (R0) (Renton et al., 1996) und mit einem mikroskopisch gemessenen Sicherheitsabstand zwischen Tumor und Resektionsrand von mehr als 1 mm, für die invasive und die intraduktale Tumorkomponente (Schnitt et al., 1994, Bilchert-Toft et al., 1997).

Randomisierte klinische Untersuchungen haben gezeigt, dass unter Berücksichtigung bestimmter klinischer und histologischer Parameter die BET identische Überlebensraten wie die Mastektomie erzielt (Fisher et al., 2002, Veronesi et al., 2002).

Indikationen zur BET des Mammakarzinoms sind:

- Lokal begrenzte, nicht invasive Karzinome (DCIS, LCIS)
- Invasive Karzinome mit günstiger Relation von Tumorgröße zu Brustvolumen
- Invasive Karzinome mit intraduktaler Begleitkomponente, solange die Resektionsränder im Gesunden verlaufen

Ausschlusskriterien für eine BET beim Mammakarzinom sind:

- Tumore mit extensiver intraduktaler Komponente (EIC)
- Exzision die nicht im Gesunden verlaufen ist (freier Randsaum < 2mm)
- Lymphangische Karzinose intramammär und intrakutan
- Multizentrität
- Diffuse Mikroverkalkung in der Mammographie
- Ablehnung der postoperativen Radiotherapie durch die Patientin

#### **b. Modifiziert radikale Mastektomie (MRM)**

Sie gilt heute als Standardverfahren der Radikaloperationen, wenn die Indikation für eine BET nicht gegeben ist und wird bei 20% bis 40% der Patientinnen angewendet. Bei diesem Verfahren wird der gesamte Brustdrüsenkörper einschließlich der oberflächlichen Schichten der Pektoralisfaszie, unter Belassung beider Pektoralismuskeln, entfernt.

Eine MRM ist indiziert bei (Fisher et al., 2002, Voogd et al., 2001):

- Multizentrität
- Ausgedehntem intraduktalen Karzinom
- Diffusen und ausgedehnten Kalzifikationen
- Inkompletter Tumorentfernung
- Inflammatorischem Mammakarzinom
- Ablehnung einer postoperativen Nachbestrahlung

### **c. Modifiziert radikale Mastektomie (MRM) mit simultanem oder sekundärem Wiederaufbau**

Plastisch rekonstruktive Eingriffe sind im Rahmen des Primäreingriffes oder in einem zweiten Eingriff möglich. Sie dienen einerseits der Defektdeckung und dem Volumenersatz und andererseits auch der Erfüllung des Wunsches der Patientin nach Wiederherstellung der körperlichen Integrität. Es erfolgt der Wiederaufbau mit körpereigenem Gewebe (Lappen vom M. latissimus dorsi oder vom M. rectus abdominis) oder einer Silikonprothese. Dieser plastische Eingriff (Lappenplastik) kann mit der Sentinellymphknoten-Technik kombiniert werden.

#### **1.1.7. Operative Therapie der Axilla**

Die chirurgische Begrenzung der Axilla wird vom Unterrand der V. axillaris (nach oben), dem M. subscapularis (nach unten), dem M. serratus anterior (nach medial) sowie dem M. latissimus dorsi (nach lateral) gebildet. Das Kompartiment der Axilla wird in 3 Level unterteilt:

- Level I: Bereich lateral des M. pectoralis minor
- Level II: Bereich unterhalb des M. pectoralis minor
- Level III: Bereich medial des M. pectoralis minor

Bei dem histologisch nachgewiesenen, invasiven Mammakarzinom, ist die konventionelle axilläre Lymphonodektomie der Level I und II operativer Goldstandard (Eiermann et al., 2003). Standard ist die Ausräumung der Level I und II, wobei mindestens 10 Lymphknoten entfernt und untersucht werden sollten. Die Ausräumung von Level III ist mit einer stark erhöhten Morbidität verbunden und wird aus diesem Grund nicht durchgeführt.

Ziel der konventionellen Axilladisektion ist erstens die lokoregionale Tumorkontrolle und zweitens die Stadienerfassung des Tumors, wobei der Evaluation des Nodalstatus ein besonderer Stellenwert zukommt. Der Nodalstatus gilt beim Mammakarzinom als wichtigster prognostischer Faktor und dient als Parameter zur Abschätzung sowohl der Rezidivgefährdung als auch des Langzeitüberlebens (Kühn et al., 1999). Außerdem dient der

Nodalstatus als entscheidendes Kriterium zur Auswahl einer adjuvanten Systemtherapie. Mit der konventionellen Axilladisektion in Level I und II kann man demnach den genauen Lymphknotenstatus erfassen. Die Ausräumung der axillären Lymphknoten ist aufgrund der dort auf engem Raum verlaufenden Nerven und Gefäßen postoperativ häufig mit Komplikationen des Arm-Schulter-Bereichs verbunden. Zu den akuten Komplikationen der Axilladisektion gehören Hämatome, Wundserome, Wundinfektionen und Wundheilungsstörungen. Zu den chronischen Komplikationen zählen Lymphödeme des Armes, Bewegungseinschränkungen, Dysästhesien und chronische Schmerzsyndrome. Je nach Publikation beträgt die postoperative Morbidität der konventionellen Axilladisektion zwischen 10% und 50% (Haid et al., 2002).

Unter den circa 50 000 pro Jahr neu diagnostizierten Mammakarzinomen in Deutschland sind etwa 35 000 nodalnegativ und vielfach bereits durch die alleinige Brustoperation geheilt (Rody et al., 2004). Diese Patientinnen sind damit unnötig den oben aufgeführten Komplikationen der konventionellen Axilladisektion ausgesetzt.

Die Frage ob es notwendig ist die axilläre Lymphonodektomie bei nodalnegativen Patientinnen in Bezug auf Rezidivfreiheit sowie auf die Prognose der Patientinnen durchzuführen, ist bis heute eine ungeklärte Frage. Aus diesem Grund wurde nach einer Methode gesucht, die die gleiche Aussagekraft bezüglich des Nodalstatus hat und mit einer geringeren Morbidität einhergeht. Deshalb wurde das bereits seit längerem angewandte Konzept der Sentinellymphknoten-Technik (Sentinel Node Biopsy, SLNB) bei anderen malignen Erkrankungen auf die Therapie des Mammakarzinoms übertragen.

## **1.2. Geschichte der Sentinellymphknoten-Technik**

Durch Cabanas et al. (1977) wurde das Konzept der SLNB für das Peniskarzinom vorgestellt. Von ihm stammt auch die Bezeichnung „Sentinel Node“. Cabanas konnte beweisen, dass durch die bildgebende Darstellung der Lymphabflusswege der oder die Lymphknoten identifiziert werden können, bei denen es sich um den wahrscheinlichsten Ort der Metastasierung handelt.

Das Sentinellymphknoten-Konzept wurde durch Morton et al. (1992) auf das maligne Melanom übertragen, und zeigte auch hier Erfolge. Kurz darauf begannen mehrere Arbeitsgruppen mit Untersuchungen über die Anwendbarkeit der Sentinellymphknoten-Technik beim Mammakarzinom. Durch Krag et al. (1993) wurde das Sentinellymphknoten-Konzept zum ersten Mal mit großem Erfolg beim Mammakarzinom angewendet. Diese Arbeitsgruppe benutzte zur Detektion des Sentinellymphknoten einen Tracer (<sup>99m</sup>Technetium markiertes Kolloid), während Giuliano et al. (1994) durch Injektion von Farbstoff (Lymphazurin®) in das Lymphsystem der Mamma, den Sentinellymphknoten ebenfalls mit hoher Erfolgsrate detektieren konnte. Zur Markierung des Sentinellymphknoten werden heute beide Techniken sowohl allein, als auch kombiniert eingesetzt. Die kombinierte Technik, bestehend aus Radioisotop und Blaufarbstoff, wird heutzutage durch viele Studien als die effektivere Detektionsmethode des Sentinellymphknoten beschrieben (Tafra et al., 2001).

## **1.3. Das Sentinellymphknoten-Konzept**

Das Sentinellymphknoten-Konzept beruht auf der Annahme, dass es einen oder mehrere Lymphknoten gibt, der die primäre Lymphe des Primärtumors mit freigesetzten Tumorzellen aufnimmt und gleichsam filtriert (Kitagawa et al., 2004). Dieser Lymphknoten (Wächterlymphknoten, Sentinellymphknoten oder Sentinel Node, SN) besitzt die höchste Wahrscheinlichkeit, mit Metastasen befallen zu sein. Eine wesentliche Voraussetzung für das Konzept der

Sentinellymphknoten-Technik ist das anatomisch regelhafte und vorhersehbare Ausbreitungsmuster der lymphatischen Drainage in das regionäre Lymphknotensystem (Veronesi et al., 1986 und 1990). In seiner Studie konnte Veronesi an 1446 nodalpositiven Patientinnen demonstrieren, dass der axilläre Lymphknotenbefall in 98,7% seriell über Level I, II und III erfolgte. In nur 1,3% wurden tumorbefallene Lymphknoten vorgefunden, die unter Umgehung einer oder mehrerer Lymphknotenstationen in höheren Levels auftraten (sog. Skip-Metastasen).

Durch die selektive Entnahme und Untersuchung des SN, kann man den korrekten Nodalstatus vorhersagen, ohne dass weitere Lymphknoten entfernt und untersucht werden müssen. Diese Methode erlaubt eine Optimierung des Lymphknotenstagings und eine Verminderung der Morbidität, dadurch dass Patientinnen keinen zusätzlichen chirurgischen Maßnahmen ausgesetzt werden.

Seit der Einführung der Sentinellymphknoten-Technik besteht somit die Hoffnung, mit dieser minimal-invasiven Technik auf einen Großteil der konventionellen Axilladissektionen verzichten zu können.

Hauptziel der Sentinellymphknoten-Technik ist es, die Patientinnen mit Lymphknotenmetastasen vollständig oder mit einem vernachlässigbaren kleinen Fehler zu erfassen und die postoperative Morbidität der Axilladisektion bei nodalnegativen Frauen zu vermeiden.

## 1.4. Fragestellungen

Wie eingangs beschrieben, ist das Mammakarzinom die häufigste maligne Tumorerkrankung bei der Frau und geht mit einer hohen Mortalität einher. Operativer Standard bleibt bis heute die konventionelle Axilladisektion von Level I und II, auch wenn diese erhebliche Komplikationen nach sich ziehen kann.

Seit der Einführung der SLNB ist große Hoffnung gehegt worden, nodalnegativen Frauen in Zukunft die konventionelle Axilladisektion zu ersparen. Die ersten klinischen Daten waren so Erfolg versprechend, dass diese Technik rasch in den Rang eines Therapiestandards erhoben wurde, obwohl einige Aspekte nach wie vor ungeklärt sind und im Rahmen weiterer klinischer Studien behandelt werden sollten. Vor diesem Hintergrund und auf der Basis unserer eigenen Daten wurde von uns untersucht, welche Aussage über die Sentinellymphknoten-Technik beim Mammakarzinom getroffen werden kann.

Dabei ergaben sich folgende Fragestellungen:

1. Ist die SLNB ein sicheres Verfahren zum Staging der Axilla?
2. Kann die konventionelle Axilladisektion durch die SLNB ersetzt werden?
3. Ist das Überleben der Patientinnen nach einer SLNB benachteiligt?
4. Ist die postoperative Morbidität nach einer SLNB reduziert?
5. Wie hoch ist die Rate der Axillarezidive nach einer SLNB?
6. Welchen Einfluss hat die Mammaria-interna-SLNB auf das Management und die Prognose der Patientinnen?

## **2. MATERIAL UND METHODEN**

In der nachfolgenden Arbeit wird vom Sentinellymphknoten-Verfahren und vom Sentinellymphknoten (Sentinel Node, SN) geschrieben. Der operative Eingriff wird mit dem Begriff „Sentinel Node Biopsy“ (SLNB) belegt. Obwohl in vielen Fällen mehrere Sentinellymphknoten detektiert und entfernt werden, sprechen wir zum besseren Verständnis immer von einem Sentinellymphknoten.

### **2.1. Sentinelpatientinnen**

Im Zeitraum von Dezember 1997 bis Dezember 2003 wurde im Robert-Bosch-Krankenhaus Stuttgart bei 369 Patientinnen eine SLNB geplant.

Die hier aufgearbeiteten Sentinelpatientinnen sind Teil einer fortlaufenden Datenbank mit derzeit 2406 Fällen (Gesamtkollektiv) und einem letzten Follow-up-Status von Ende 2004. Diese Datenbank umfasst somit die Untergruppe der Sentinelpatientinnen, ebenso wie eine Vergleichsgruppe der Formel T1 und T2 (ohne durchgeführte SLNB), sowie auch T3- und T4-Patientinnen (siehe Anhang: TNM-Klassifikation). Es muss allerdings bedacht werden, dass diese Vergleichsgruppe eher den Jahren vor 1997 entstammt, da am Robert-Bosch-Krankenhaus die SLNB ab 1997 eingeführt wurde.

Die klinischen Daten wurden der Datenbank, den Krankenakten, den pathologisch-anatomischen Berichten und den Akten des Onkologischen Schwerpunkt Stuttgarts (OSP) entnommen. Die Patientinnen wurden mündlich und schriftlich über die Neuheit und den Stand der Methode aufgeklärt.

Die folgenden Daten wurden erhoben:

1. Für das Gesamtkollektiv:

- Alter, Tumorgröße, WHO-Stadium, Überlebensdaten

2. Für das Sentinelkollektiv:

- Alter
- Tumorcharakteristika: palpatorische / sonographische / histologische Tumorgröße, Nodalstatus, Metastasenstatus, WHO-Stadium, Tumorlokalisation (Seite, Quadrant), Tumorrezidiv, Fokalität des Tumors, Malignitätsgrad, Zweitkarzinom, histologischer Subtyp des Tumors, Östrogenrezeptorstatus, Progesteronrezeptorstatus, Durchführung und Ergebnis des Urokinase-Typ Plasminogenaktivator/Plasminogenaktivator-Inhibitor Typ 1-Test (uPA/PAI-Test)
- Beschreibung des SN: Durchführung einer präoperativen Lymphoszintigraphie, Anzahl der dargestellten SN, Anzahl der histologisch untersuchten SN, intraoperative Darstellung des SN, histologische Untersuchung des SN, Lokalisation des SN, Durchführung eines Schnellschnittes des SN, Ergebnis der Schnellschnittuntersuchung des SN und immunhistochemische Untersuchung des SN
- Operationskonsequenzen: operativer Eingriff an der Mamma, operativer Eingriff an der Axilla, histologische Paraffin-Einbettung (PE) des Mammakarzinoms, postoperative Komplikationen der SLNB, postoperative Komplikationen der konventionellen Axilladisektion, Durchführung und Ergebnis der histologischen Untersuchung einer Nachresektion
- Therapieformen: adjuvante Chemotherapie, adjuvante Radiotherapie, adjuvante Hormontherapie
- Überlebensdaten

Einschlusskriterien für die Durchführung einer SLNB waren:

- Histologisch nachgewiesenes, invasives, unifokales Mammakarzinom mit Tumorgröße < 3 cm
- Keine palpablen axillären Lymphknoten, klinisch (palpatorisch und sonographisch) cN0
- Palpabler Tumor
- Einverständniserklärung der Patientin

Ausschlusskriterien für die Durchführung einer SLNB waren:

- Tumorgröße > 3 cm
- Multizentrität
- Inflammatorisches Mammakarzinom
- Zweitkarzinom
- Verdacht auf axilläre, suspekte Lymphknoten
- Vor-Operation in der Brust und/oder Axilla
- Schwangerschaft und Stillzeit
- Allergie oder Überempfindlichkeit gegen Humanalbumin oder verabreichte Farbstoffe
- Keine Einverständniserklärung der Patientin

## **2.2. Die technische Durchführung der Sentinellymphknoten-Technik**

Zur Detektion des SN wurden verschiedene Techniken entwickelt, die eine visuelle Darstellung des Lymphabflusses und des SN ermöglichen. Dafür wurde der Begriff „lymphatic mapping“ eingeführt. Man benutzt zur Darstellung des SN die Radioisotopentechnik und die Lymphographie mit Blaufarbstoff. Diese Methoden können einzeln oder in Kombination angewendet werden. Bei unseren Patientinnen wurde hauptsächlich die Radioisotopentechnik angewendet. Die Blaufarbstoffmethode wurde nur dann zusätzlich verwendet, wenn sich kein SN mittels der Radioisotopentechnik darstellen ließ.

### 2.2.1. Radioisotopentechnik

Technetium (Tc) ist ein chemisches Element und zur Mangangruppe gehörendes künstlich erzeugtes Metall. Technetium-99m ( $^{99m}\text{Tc}$ ) ist ein metastabiles chemisches Element, welches unter Emission von Gammastrahlung in den Grundzustand (Technetium-99) des Isotopes von Technetium übergeht. Wegen der kurzen physikalischen Halbwertszeit (circa 6 Stunden) und des für den Nachweis mit Gammakameras bestens geeigneten Energiespektrums wird es als Radiopharmakon, gekoppelt an Humanalbumin, in der Radioisotopentechnik zur Detektion des SN angewendet.

Das Prinzip der Radioisotopentechnik besteht darin, dass am Vortag (2-Tages-Protokoll) oder am Operationstag (1-Tages-Protokoll) 2 bis 20 Stunden präoperativ im Bereich des Tumors ein mit  $^{99m}\text{Tc}$ -markiertes Humanalbumin (Nanocoll<sup>®</sup>) mit einer Partikelgröße bis 80 nm injiziert wird, um den lymphogenen Abfluss aus der Brustdrüse in die Axilla oder in eine extra-axilläre Lokalisation (supraklavikulär, infraklavikulär, A. Mammaria interna) zu erkennen. Beide Protokolle wurden bei unseren Patientinnen angewendet. Die Protokolle unterscheiden sich im Wesentlichen in der Menge der applizierten radioaktiven Dosis. Die zu applizierende Aktivität wurde so festgelegt, dass zum Operationszeitpunkt ein ausreichendes Targetsignal erreicht wird. Die zu applizierende Gesamtaktivität lag bei 180 MBq und das Volumen pro Injektion zwischen 0,2 und 1,0 ml. Die Radiokolloide, mit einer Halbwertszeit von circa 6 Stunden, wurden je nach applizierter Dosis in den SN gespeichert und waren dann mittels einer Gammasonde (G 100 Gamma Finder, World of Medicine AG, Abb. 1) auffindbar. Die Art der Injektion erfolgte peritumoral oder mit der periareolären/subdermalen Injektion. Mindestens 4 Stunden nach der Injektion des Radiopharmakons wurde eine Lymphoszintigraphie durchgeführt. Hiermit ließ sich der Lymphabfluss des Tumors darstellen und der SN besser nachweisen. Es erfolgte eine Bilddokumentation in 2 Ebenen, mittels einer anteroposterieuren und einer lateralen Aufnahme. Die Aufnahmen wurden für eine sichere Festlegung des SN in früh- und spätstatische Aufnahmen unterteilt. Fallbezogen wurden die frühstatischen Aufnahmen als dynamische Sequenz (10 Sekunden/Bild) oder als aufeinander folgende Einzelaufnahmen (1

Minute/Bild) gemacht. War der SN ein bis zwei Stunden nach der Injektion nicht nachweisbar, wurden am nächsten Morgen Spätaufnahmen gemacht.

Intraoperativ wurde mit einer handgeführten Gammasonde und unter Korrelation der wegweisenden Lymphoszintigraphie hinsichtlich der Lokalisation und Anzahl der SN, die Anreicherung des radioaktiven Materials im SN transdermal gemessen (Abb. 2). Die Identifizierung des SN erfolgte demnach durch Festlegung des maximalen Aktivitätssignals durch die Gammasonde. Der nukleidspeichernde Lymphknoten wurde freipräpariert und möglichst selektiv reseziert. Im Idealfall führte man den Hautschnitt direkt über dem zu entfernenden Lymphknoten. Nach der Lymphknotenentnahme wurde der Situs auf verbliebene Restaktivität überprüft, um eventuell noch speichernde Lymphknoten zu detektieren und operativ zu entfernen (Abb. 3).

**Abb. 1: G 100 Gamma Finder** (aus [www.worldofmedicine.de](http://www.worldofmedicine.de))



**Abb. 2: Aufsuchen des SN mittels Gammasonde** (aus [www.worldofmedicine.de](http://www.worldofmedicine.de))



**Abb. 3: Überprüfung nach Restaktivität** (aus [www.worldofmedicine.de](http://www.worldofmedicine.de))



### **2.2.2. Farbgesteuerte Lymphographie**

Nach Einleitung der Allgemeinnarkose, wurden 1-6 ml Farbstofflösung (Patentblau V<sup>®</sup>) in das den Tumor umgebende Brustdrüsengewebe injiziert (Abb. 4). Die Art der Injektion erfolgte, wie auch bei der Injektion des radioaktiv markierten Humanalbumins, peritumoral oder mit der periareolären/subdermalen Injektion. Bei der peritumoralen Injektion, treten die geringsten kosmetischen Beeinträchtigungen durch Hauttätowierungen auf. Nach einer 5- bis 10minütigen Massage, erfolgte die maximal 4 cm lange Hautinzision. Die Schnitfführung wurde circa 1 cm caudal der axillären Haargrenze und lateral des M. pectoralis major im Thoraxwandbereich ausgeführt (Abb. 5). Nach Darstellung und Durchtrennung der Fascia axillaris wurde das Gewebe sehr schonend stumpf präpariert. Die blauen Lymphbahnen wurden freigelegt und bis zum ersten blau angefärbten Lymphknoten verfolgt (Abb. 6). Für die Suche nach dem SN nahm man zusätzlich, wie unter 2.2.1. beschrieben, die Gammasonde zur Hilfe. Jeder blaue und jeder speichernde Lymphknoten wurde einzeln entnommen (Abb. 7) und an die Pathologie geschickt. Die Menge der injizierten Lösung, der Farbstoff und das Zeitintervall zwischen Injektion und Beginn der SLNB wurden dokumentiert.

**Abb. 4: Injektion des Blaufarbstoffes**



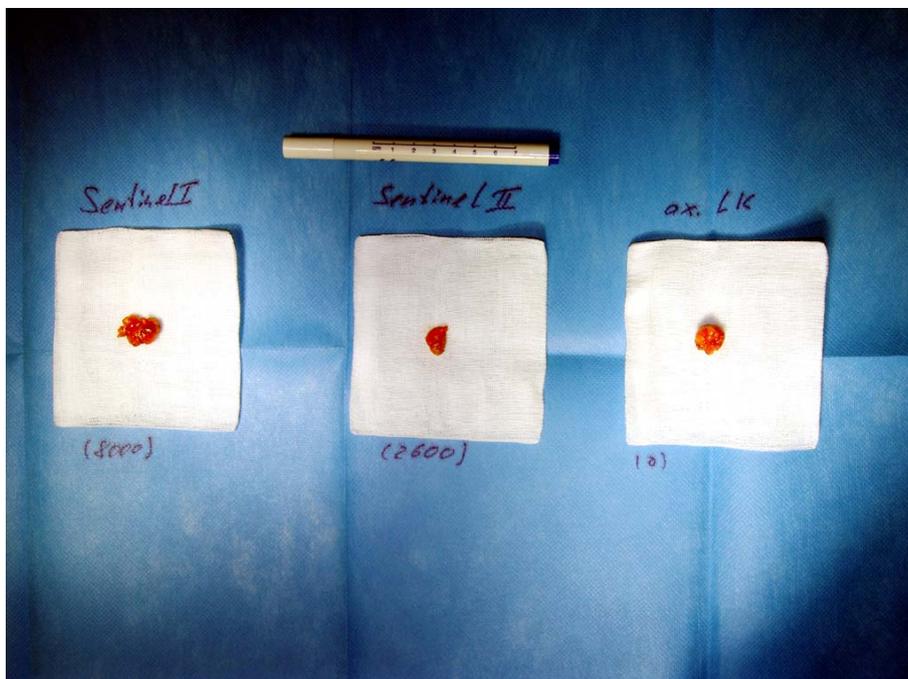
**Abb. 5: Schnittführung**



**Abb. 6: Blaumarkierter SN**



**Abb. 7: Einzeln entnommene SN und ein axillärer Lymphknoten**



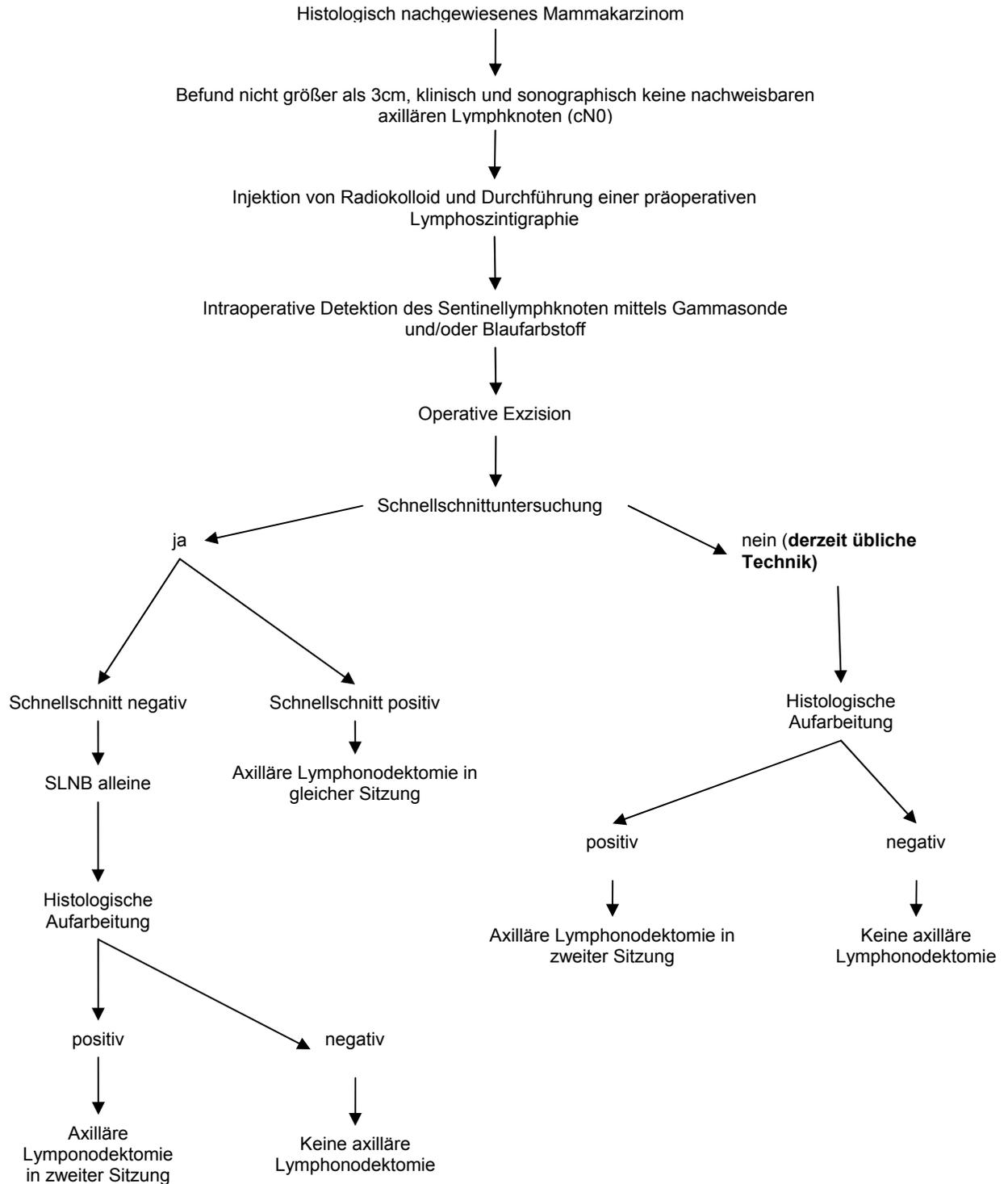
### 2.2.3. Sentinellymphknoten-Technik

Der Ablauf der Sentinellymphknoten-Technik ist als folgt:

- 2-20 Stunden präoperativ wird das radioaktiv markierte Humanalbumin (Nanocoll®) in der Nuklearmedizin peritumoral oder mit der subdermalen/subareolären Injektion verabreicht.
- Anteroposterieure und laterale lymphoszintigraphische Aufnahmen werden durchgeführt.
- Es erfolgt die Operation des Primärtumors.
- Mit der Gammasonde versucht man den SN zu detektieren.
- Bevor der Hautschnitt erfolgt, wird der extra-axilläre Lymphabfluss aufgesucht und wenn nötig gemessen und dokumentiert.
- Bei erfolgloser Detektion mittels Gammasonde wird der Blaufarbstoff analog der Radioisotopengabe injiziert.
- Das Gewebe wird 5 bis 10 Minuten lang leicht massiert.
- Nach der Hautinzision und der Durchtrennung der axillären Faszie wird das Gewebe schonend stumpf präpariert.
- Die blauen Lymphbahnen werden freigelegt und bis zum blaugefärbten Lymphknoten (SN) verfolgt.
- Jeder blaue und jeder speichernde Lymphknoten gilt als SN und wird einzeln entnommen.
- Nach Entnahme des SN wird dieser an die Pathologie geschickt.
- Wird intraoperativ eine Schnellschnittuntersuchung (SS) durchgeführt, handelt man anhand des Ergebnisses. Bei negativem Befund wird die alleinige SLNB durchgeführt. Bei positivem Befund erfolgt die konventionelle Axilladisektion in gleicher Sitzung. Seit dem Jahre 2001 wird im Robert-Bosch-Krankenhaus kein SS mehr durchgeführt.
- Nach Exzision des SN wird das Operationsgebiet auf weitere Restaktivität untersucht.
- Abschließend wird die Wundhöhle digital nach weiteren tastbaren Lymphknoten untersucht. Suspekte, derbe und vergrößerte Lymphknoten werden ebenfalls entnommen und untersucht.

Der Ablauf der Sentinellymphknoten-Technik wird hier noch einmal schematisch dargestellt:

### Ablauf der Sentinellymphknoten-Technik



## 2.2.4. Histologische Aufarbeitung des Sentinellymphknoten

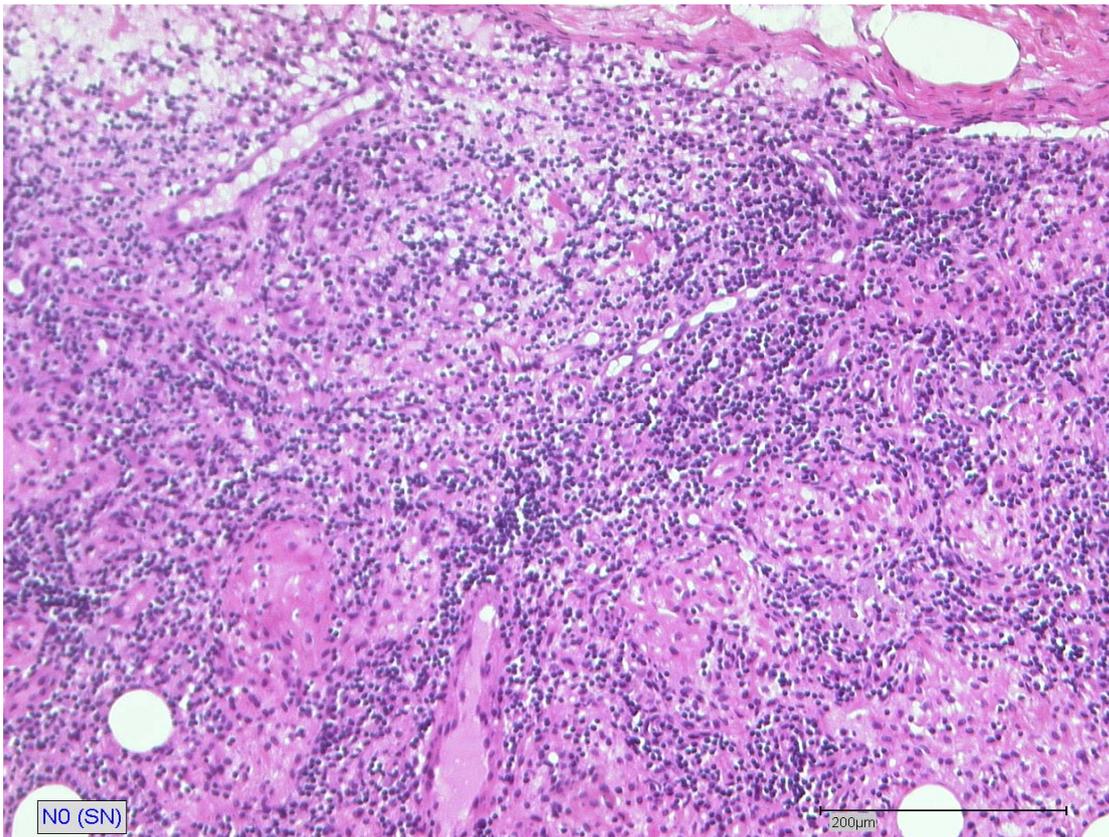
Nach Exzision des SN wird dieser als solcher gekennzeichnet und in gepuffertem 4%-igem Formalin an die Pathologie übersandt. Der entnommene SN wird aus dem umgebenden Fettgewebe herausgelöst und als folgt bearbeitet:

- Anzahl und Größe des Lymphknotens werden bestimmt.
- Der SN wird im größten Durchmesser durchgeschnitten, d.h. in 2 Hälften geteilt.
- Die eine Hälfte wird in 4%-ig gepuffertem Formalin fixiert.
- Wenn eine Schnellschnittuntersuchung erfolgt, wird diese mittels einer Hämatoxylin/Eosin (H/E)-Färbung durchgeführt. Sind die ersten Schnitte tumorfrei, wird eine weitere Stufe und bei erneuter Tumorfreiheit eine dritte Stufe untersucht. Der Stufenabstand beträgt 500 µm.
- Bei negativem Ergebnis bricht man die Schnellschnittuntersuchung zu diesem Zeitpunkt ab und teilt das Ergebnis dem Operateur mit.
- Das Restmaterial wird in 4%-ig gepuffertem Formalin fixiert, in Paraffin gebettet und mittels einer HE-Färbung analysiert.
- Man untersucht zunächst 3 Schnittstufen je Block (mit Abstand 150 – 200 µm), dabei werden mindestens 3 Schnitte pro Schnittstufe angefertigt.
- Bei tumorfreien Paraffinschnitten, wurden in manchen Fällen bei mikroskopischem Metastasenverdacht zusätzliche Schnitte immunhistochemisch mit Zytokeratinantikörpern und molekularpathologisch untersucht. (Dieses Vorgehen geht über die Empfehlungen der TNM-Klassifikation hinaus. Immunhistochemische Untersuchungen wurden daher an unserem Material nicht regelhaft durchgeführt und sind auch nicht Gegenstand unserer Untersuchungen).

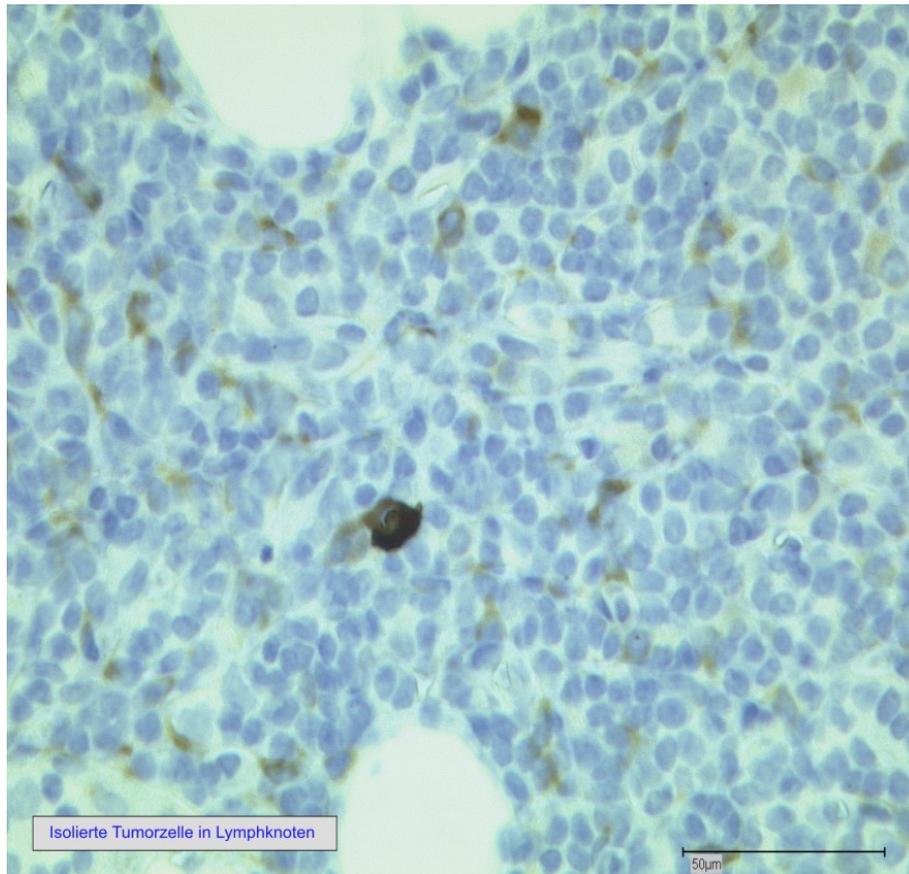
Im Pathologiebericht muss festgehalten werden, ob man einen tumorfreien SN (Abb. 8) oder Metastasen entdeckt. Bei Feststellung von Metastasen muss

dokumentiert werden, ob es sich um isolierte Tumorzellen ( $\leq 0.2$  mm und keine Hinweise auf Stromainfiltration, Abb. 9), Mikrometastasen ( $\leq 2$  mm, Abb. 10)) oder Makrometastasen ( $> 2$  mm) handelt.

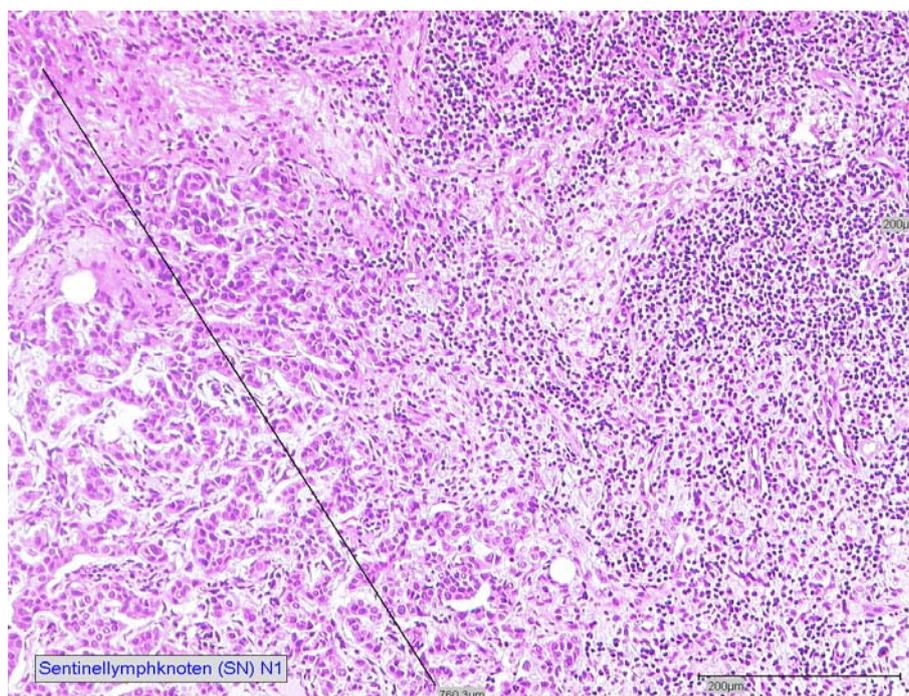
**Abb. 8: Sentinellymphknoten**



**Abb. 9: Isolierte Tumorzelle**



**Abb. 10: Mikrometastase**



Die Klassifikation des SN erfolgt anhand der von der International Union Contre le Cancer (UICC) vorgeschlagenen Richtlinien (Wittekind et al., 2003):

- pNX (sn): SN kann histologisch nicht beurteilt werden
- pNo (sn): Histologisch keine Lymphknotenmetastasen
- pN1 (sn): Befall des SN

Ist ein SN mit zusätzlichen Methoden untersucht worden, sollte dieser als folgt klassifiziert werden (Wittekind et al., 2003):

- pNo(i-)(sn): histologisch keine SN-Metastasen, bei morphologischer Untersuchung isolierte Tumorzellen nicht nachweisbar
- pNo(i+)(sn): histologisch keine SN-Metastasen, bei morphologischer Untersuchung isolierte Tumorzellen nachweisbar
- pNo(mol-)(sn): histologisch keine SN-Metastasen, negativer Befund bei molekularpathologischer Untersuchung
- pNo(mol+)(sn): histologisch keine SN-Metastasen, positiver Befund bei molekularpathologischer Untersuchung

Die Dokumentation des histopathologischen Befundes erfolgt entsprechend der TNM-Klassifikation (Kühn et al., 2001):

- a) Makrometastase: Lymphknotenmetastase mit maximalem Durchmesser, Kapseldurchbruch ja/nein, Verweis auf pN-Kategorie am axillären Dissektionspräparat
- b) Mikrometastase: Mikrometastase mit maximalem Durchmesser, Verweis auf pN-Kategorie am axillären Dissektionspräparat
- c) Isolierte Tumorzellen: Isolierte Tumorzellen im SN: bei Nachweis durch immunhistochemischer Untersuchung pN0(i+)(sn)
- d) Tumorfrei: Metastasenfreier SN ohne Nachweis isolierter Tumorzellen nach zusätzlicher Untersuchung in Stufenschnitten und/oder zusätzlicher immunhistochemischer Untersuchung: pN0(i-)(sn)

### 2.2.5. Datenerfassung und Statistik

Alle relevanten klinischen Daten wurden zusammen mit den Ergebnissen der Auswertung in einer Excel-Datei und in einer SPSS-Datei (SPSS 12.1) erfasst. Die Berechnungen basierten auf folgenden statistischen Testverfahren: T-Test, Chi<sup>2</sup>-Test, Anova-Test, Kaplan-Meier-Schatzerverfahren und Cox-Regressionsanalyse.

Für numerische Daten wie die der Tumorgröße wurde ermittelt: Mittelwert, Median, Spannweite, Schiefeit und Kurtosis sowie Standardabweichung.

Vergleiche zwischen normal verteilten Messwerten wurden mit dem T-Test oder dem Anova-Test gerechnet. Für kategorische Werte (ordinal oder nominal) wurde der Chi<sup>2</sup>-Test eingesetzt.

Die Überlebensstatistik (1-, 3- und 5- Jahres-Überlebensraten) wurde mit dem Kaplan-Meier-Schatzerverfahren berechnet.

Für die Unterscheidung zweier Überlebenskohorten wurde der log-rank-Test eingesetzt. Werte <0.05 wurden als signifikant bewertet.

Der Vergleich der einzelnen Verfahren wurde mit Hilfe des „log-likelihood“-Modells erstellt.

Die durchgeführten multivariaten Analysen beruhten auf dem Cox proportionalen „Hazard“-Verfahren, wobei die univariat signifikanten Prognosefaktoren in die Modellrechnung einbezogen wurden.

Weiterhin wurden folgende Werte errechnet:

Sensitivität = (richtig positiv/richtig positiv + falsch negativ) × 100

Spezifität = (richtig negativ/richtig negativ + falsch positiv) × 100

Positiv prädiktiver Wert = (richtig positiv/richtig positiv + falsch positiv) × 100

Negativ prädiktiver Wert = (richtig negativ/richtig negativ + falsch negativ) × 100

Testeffizienz = (richtig positiv + richtig negativ) / Gesamtanzahl der Patienten

### **2.2.6. Fotografische Technik**

Die Photos der Gammasonde (Abb. 1, 2, 3) wurden aus der Internet-Adresse [www.worldofmedicine.de](http://www.worldofmedicine.de) übernommen.

Die intraoperative Aufnahmen (Abb. 4, 5, 6, 7) wurden mit einer Digitalkamera G5 der Firma Canon gemacht.

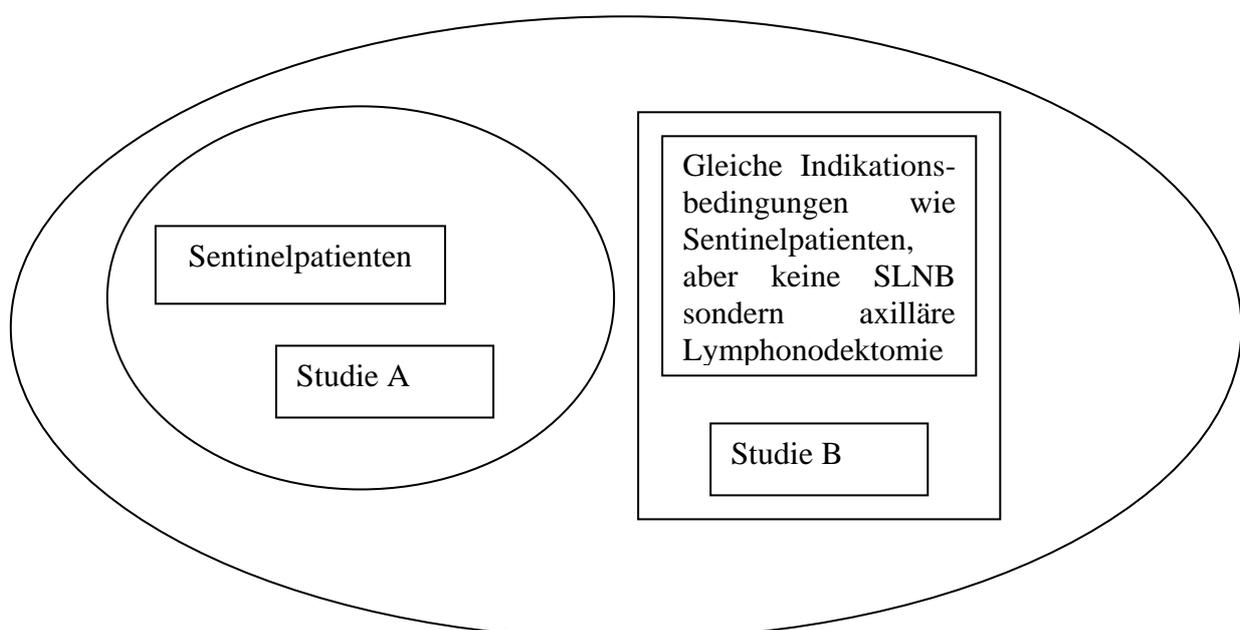
Die histologischen Schnitte (Abb. 8, 9, 10) wurden mit einem Leica DMRA-Mikroskop der Firma Sony im digitalen Format aufgenommen.

### 3. ERGEBNISSE

#### 3.1. Beschreibung des Gesamtkollektivs und des Studienkollektivs

Das gesamte Kollektiv der Patientinnen mit primärem Mammakarzinom umfasst eine fortlaufende Datensammlung, die auf den Krankengeschichten, den pathologisch-anatomischen Berichten und den Akten des Onkologischen Schwerpunkt Stuttgarts (OSP) beruhen. Regelmäßige Datenabgleiche unter Einbeziehung des Einwohnermeldeamtes werden durchgeführt (letzter Abgleich: Ende 2004). In diesem Kollektiv ist die Teilmenge der Patientinnen enthalten, bei denen eine SLNB vorgenommen wurde (Studie A). Diese Teilmenge unterscheidet sich demnach durch die Indikationsbedingungen, die an unserem Krankenhaus für die Durchführung einer SLNB zugrunde gelegt wurden. Ein Vergleichskollektiv mit gleichen Bedingungen wie für die SLNB, aber mit konventioneller Axilladissektion, wurde als Vergleichsgruppe verwendet (Studie B, siehe Venn-Diagramm: Abb.11).

**Abb. 11: Schematische Darstellung der Sentinelpatienten zum Vergleichskollektiv (Venn-Diagramm)**

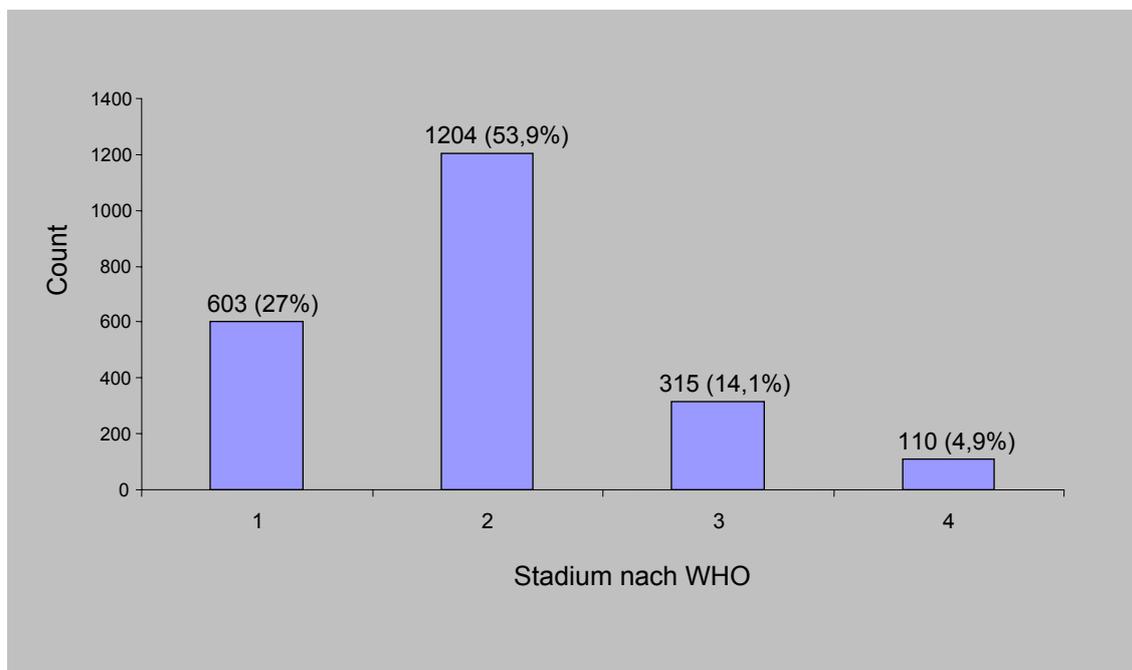


In Tab. 1 wird die Beziehung der Gesamtpopulation zu den Teilmengen der Studienpatienten der Sentinellymphknoten-Studie (Studie A) und der Vergleichspopulation (Studie B) veranschaulicht. Die Gesamtpopulation umfasst 2406 Patientinnen, deren Erkrankungsjahr bis ins Jahr 1986 zurückreicht. Das Kollektiv der Sentinelpatientinnen erstreckt sich über die Jahre 1997 bis 2003.

**Tab. 1: Vergleich der Gesamtpopulation sowie der Sentinelpatientinnen**

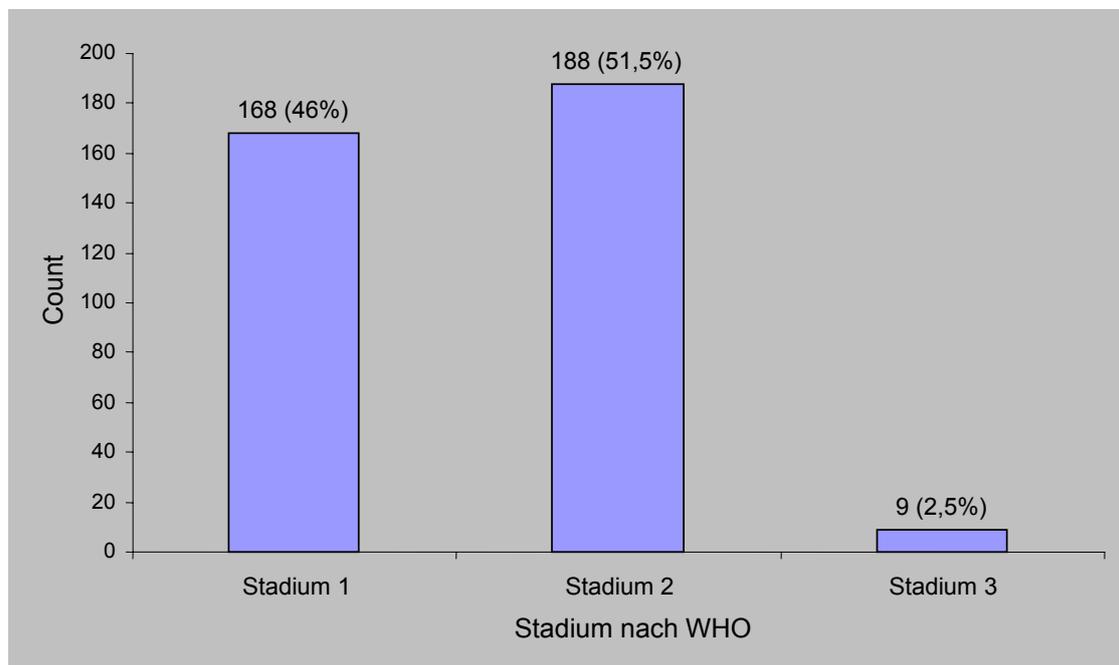
	<b>Gesamtpopulation</b>	<b>Studie A</b>	<b>Studie B</b>
<b>Patientenanzahl</b>	2406	369	1088
<b>Mittelwert des Alters</b>	59,6	59,9	58,3
<b>T-Stadien</b>	alle	Nur T1 oder T2	Nur T1 oder T2
<b>Jahr des Ersteintritts</b>	1986-2004	1997-2003	Meist vor 2000

**Abb. 12: Stadieneinteilung nach WHO aller Patientinnen (Gesamtpopulation n=2406)**



Wie das Säulendiagramm der Stadieneinteilung verdeutlicht (Abb. 12), enthält das Gesamtkollektiv Stadium I (603 Fälle, 27%) und Stadium II (1204 Fälle, 53,9%), aber natürlich auch Stadium III (315 Fälle, 14,1%) und Stadium IV (110 Fälle, 4,9%; siehe Anhang: Stadiengruppierung des Mammakarzinoms), die im Sentinelkollektiv nicht enthalten sind (bis auf eine geringe Zahl von Stadium III-Fällen).

**Abb. 13: Stadieneinteilung nach WHO der Sentinelpatientinnen (n=369)**

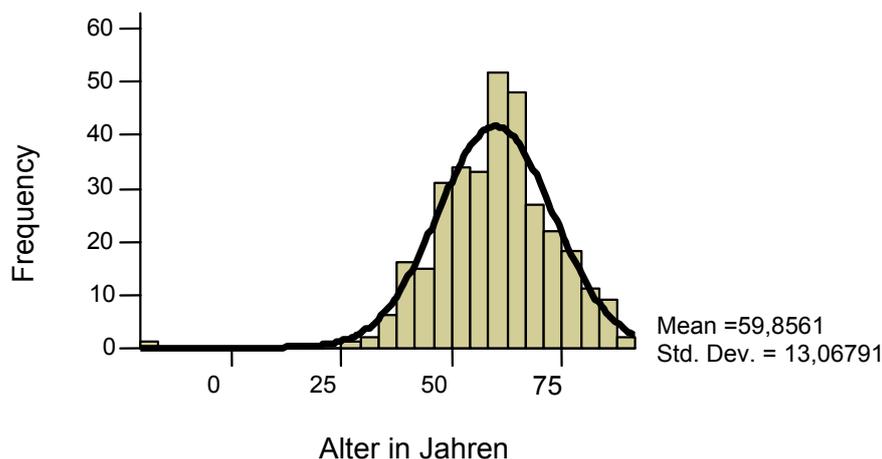


Der größte Teil der Sentinelpatientinnen gehört zu Stadium I (168 Fälle, 46%) und II (188 Fälle, 51,5%) (Abb. 13). Zu Stadium III gehören sehr wenige Fälle, die anhand der präoperativ falsch bestimmten Tumorgröße als Fehleinschätzungen gelten. Es gibt keine Stadium IV-Patientinnen in unserem Studienkollektiv.

### 3.2. Beschreibung des Kollektivs mit SLNB

Die Anzahl der zu unserem Sentinelkollektiv gehörenden Fälle liegt bei 369. Das durchschnittliche Alter der Patientinnen betrug 59,9 Jahre (Abb. 14). Die weiteren biologischen Eigenschaften der Sentinel-Studiengruppe (Studie A) wurden nachfolgend für Tumorgröße (T), Nodalstatus (N), Metastasenstatus (M), Malignitätsgrad (G), Östrogenrezeptorstatus (ER) und Progesteronrezeptorstatus (PR) beschrieben.

**Abb. 14: Altersverteilung der Studienpatientinnen**



Diese Altersverteilung unterscheidet sich nicht wesentlich von der Altersverteilung der Patientinnen, die nicht zum Sentinelkollektiv gehören (Tab. 1).

In Tab. 2 werden das Jahr und die Anzahl der Eingriffe bei unserer Studiengruppe dargestellt.

**Tab. 2: Jahr und Anzahl des Ersteingriffs beim Sentinelkollektiv**

<b>Jahr des Ersteingriffs</b>	<b>Anzahl der Eingriffe</b>	<b>Prozentzahl (%)</b>
<b>1997</b>	2	0,5
<b>1998</b>	38	10,3
<b>1999</b>	62	16,8
<b>2000</b>	43	11,7
<b>2001</b>	45	12,2
<b>2002</b>	74	20,1
<b>2003</b>	105	28,4

### **3.2.1. Tumorgröße (T) im Kollektiv der Sentinelpatientinnen**

Die Tumorgröße kann auf ganz verschiedene Weise ermittelt werden. Neben der vermessenen Tumorgröße am histologischen Präparat kann die Tumorgröße über bildgebende Verfahren ermittelt werden, wie etwa sonographische Verfahren oder mittels Palpation (Abb. 15,16,17). Die verschiedenen Tumorgrößen korrelieren nur sehr bedingt. Die Korrelationen sind nachfolgend mit Hilfe der linearen Regressionen dargestellt (Abb. 18, 19,20).

Die geringste Tumorgröße wurde mit der sonographischen Methode ermittelt (Tab. 3). Palpatorisch ergab sich dazu kaum ein Unterschied, wohingegen die morphologisch ermittelte Tumorgröße deutlich höhere Mittelwerte ergab. Im Mittel misst ein morphologisch ermitteltes Mammakarzinom, das einer SLNB unterzogen wurde, circa 20 mm im größten Durchmesser.

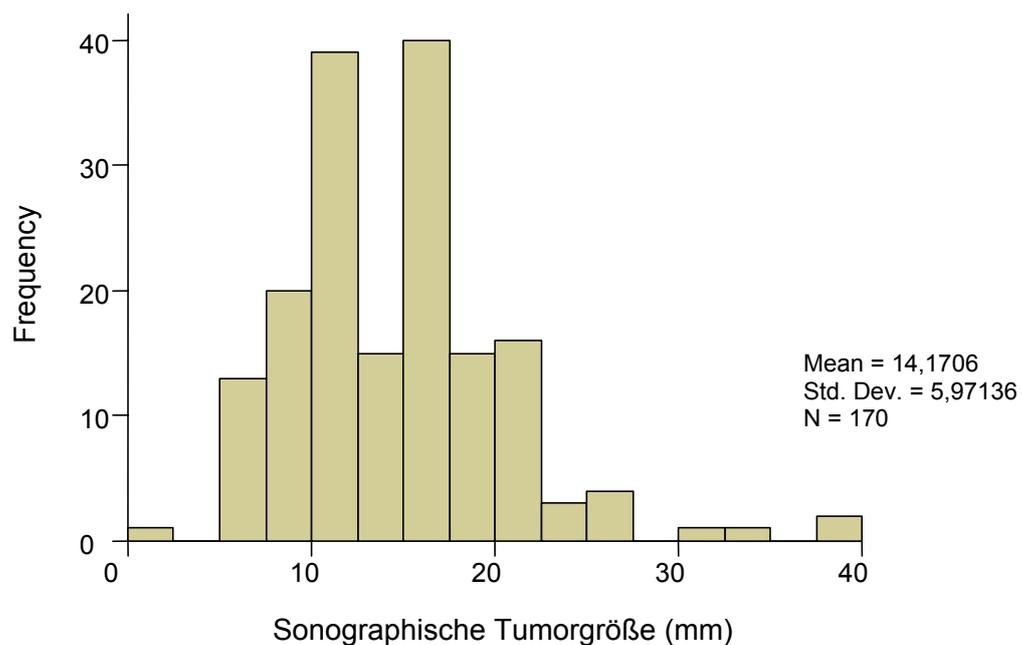
Neben dem Mittelwert der Tumorgröße wurden auch folgende statistische Kennzahlen angegeben (Tab. 3): Median, Standardabweichung, Anzahl,

Spannweite, Schiefheit, Kurtosis, Minimum und Maximum der jeweils sonographisch, palpatorisch und morphologisch ermittelten Tumorgöße.

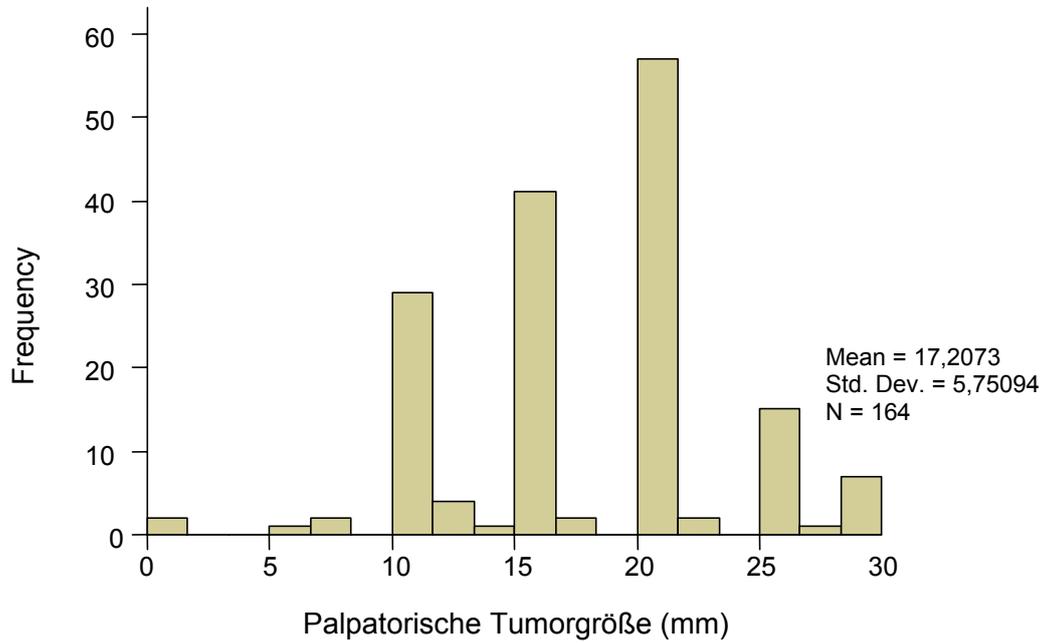
**Tab. 3: Statistische Daten über die Tumorgöße der Sentinelpatientinnen**

Statistische Kennzahlen	Tumorgöße (in mm)		
	Sonographisch	Palpatorisch	Morphologisch
Mittelwert (in mm)	14,17	17,21	20,44
Median (in mm)	14	19	20
Standardabweichung (in mm)	6,0	5,8	9,28
Anzahl (n)	170	164	369
Spannweite (in mm)	40	30	3-60
Schiefheit	1,26	-0,03	1,34
Kurtosis	3,47	0,171	2,76
Minimum (in mm)	0-1	0-1	3
Maximum (in mm)	40	30	60

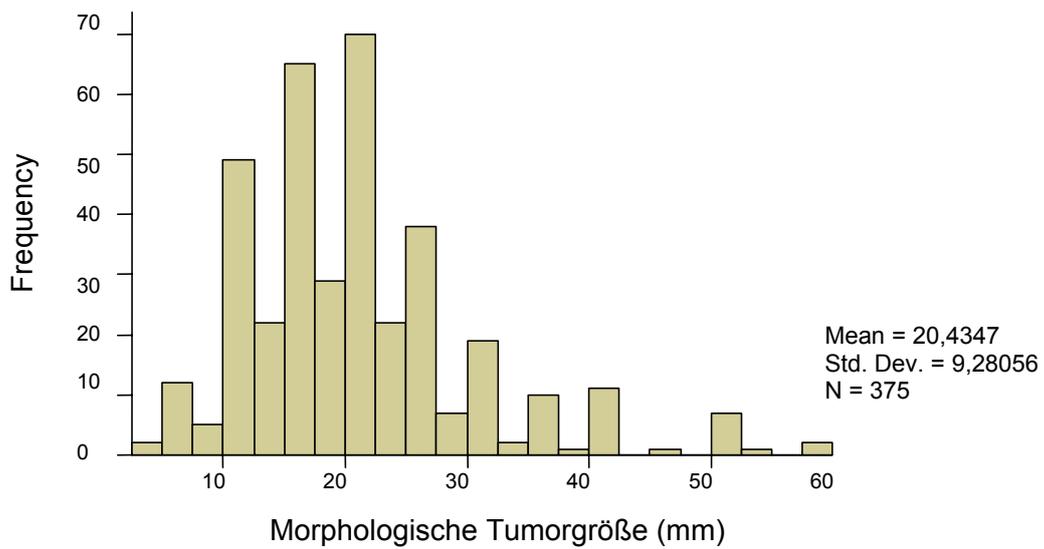
**Abb. 15: Sonographische Tumorgöße (in mm)**

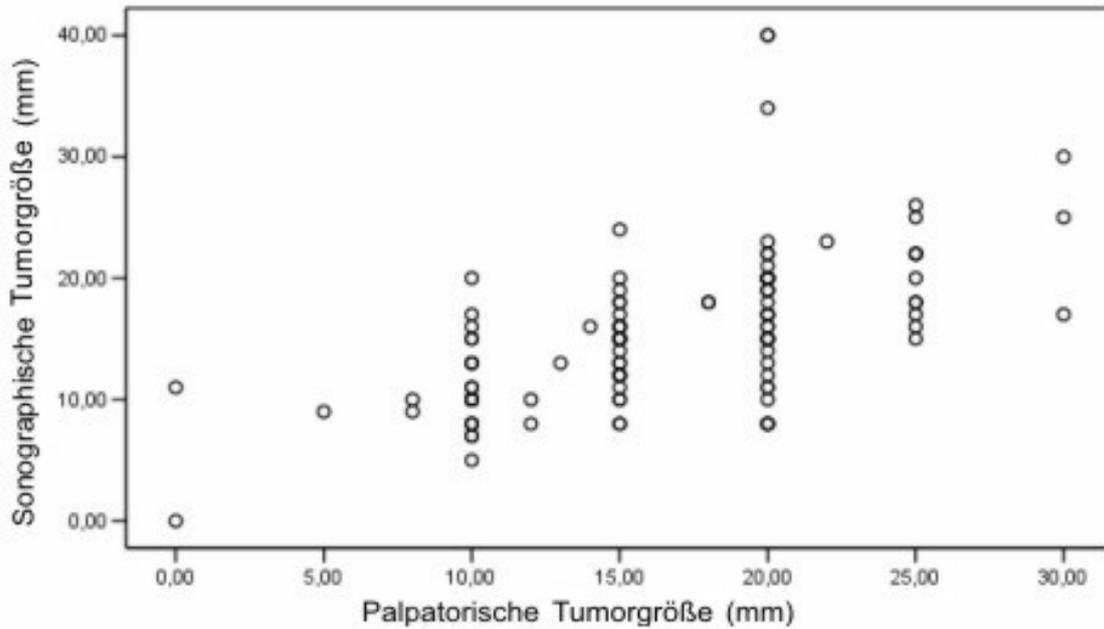


**Abb. 16: Palpatorische TumorgroÙe (in mm)**

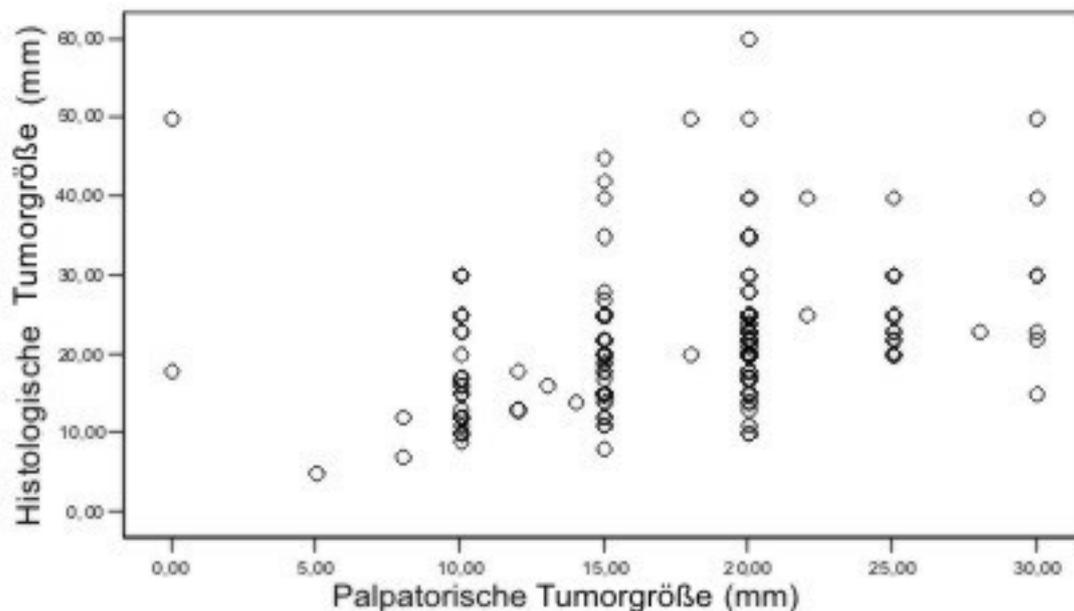


**Abb. 17: Morphologische TumorgroÙe (in mm)**



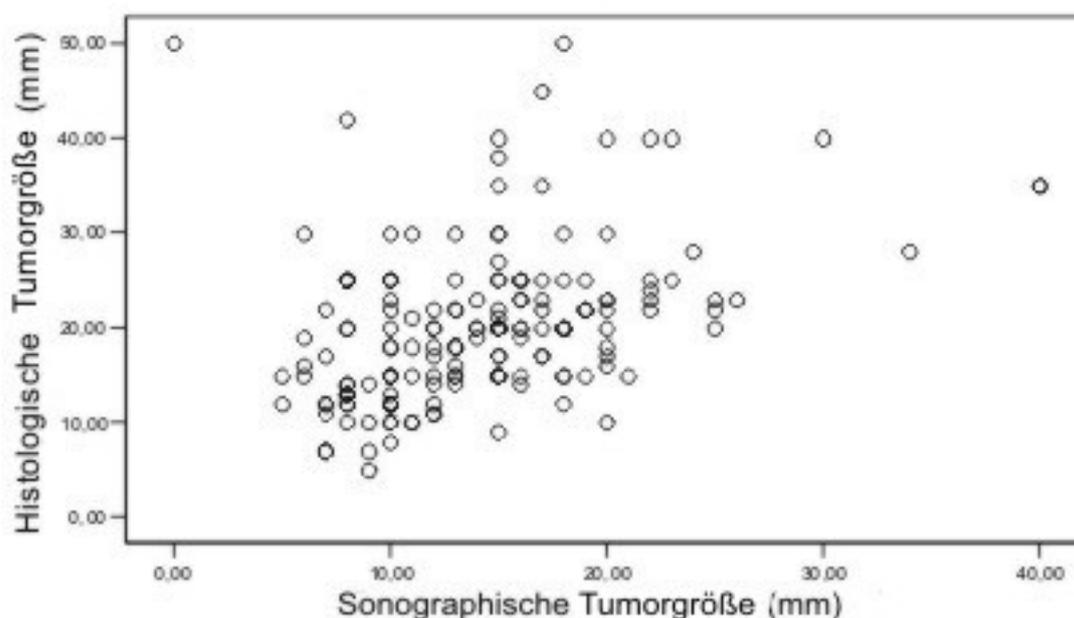
**Abb. 18: Sonographisch versus palpatorisch ermittelte TumorgroÙe**

Die sonographisch ermittelte TumorgroÙe korreliert damit nur sehr bedingt mit der palpatorisch ermittelten TumorgroÙe (Abb. 18). ( $R=0,578$ ;  $p<0,001$  (sonographische TumorgroÙe)= $0,64$  (palpatorische TumorgroÙe) +  $0,58$ ).

**Abb. 19: Palpatorisch versus morphologisch ermittelte TumorgroÙe**

Die palpatorisch ermittelte Tumorgöße ergibt eine ähnlich schlechte Korrelation mit der morphologisch ermittelten Tumorgöße ( $R=0,318$ ;  $p<0,0001$ ; (morphologische Tumorgöße) $=0,51$  (palpatorische Tumorgöße)  $+ 0,32$  (Abb. 19). Generell ist damit die Tumorgöße präoperativ nicht exakt zu beschreiben und weder die sonographische, noch die palpatorische Messung des Tumordurchmessers, ergibt eine verlässliche Abschätzung der später morphologisch ermittelten Tumorgöße.

**Abb. 20: Sonographisch versus morphologisch ermittelte Tumorgöße**

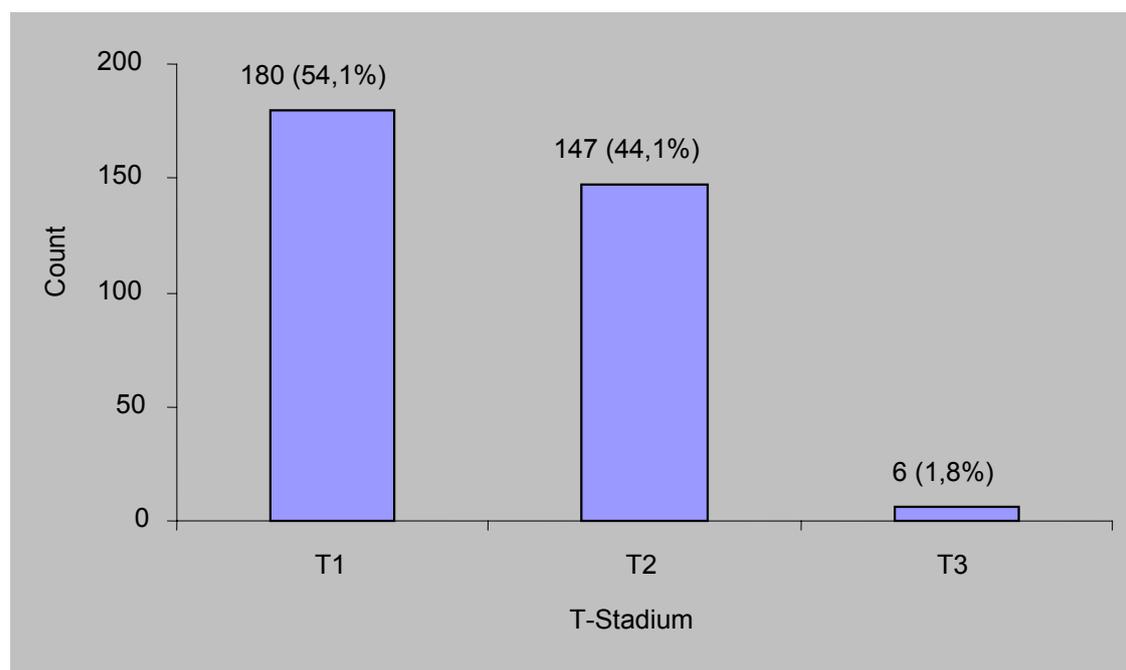


Wenn man dagegen die morphologische Tumorgöße, die am makroskopischen Zuschnitt vermessen wird und gegebenenfalls nach histologischer Untersuchung modifiziert wird, mit der sonographisch ermittelten Tumorgöße vorhersagen will, so ergibt sich ein schlechterer Korrelationskoeffizient ( $R=0,387$ ;  $p<0,0001$ ; (morphologische Tumorgöße) $=0,54$  (sonographische Tumorgöße)  $+ 0,39$  (Abb. 20).

Bei der Interpretation der Statistik sollte beachtet werden, dass in allen Fällen ( $n=369$ ) die histologische Messung vorliegt. Die sonographische Messung liegt in 46% der Fälle vor und die palpatorische Messung in 44,4% der Fälle. Dadurch wird die statistische Auswertung etwas beeinträchtigt.

Ein weitere Beschreibung, allerdings sehr grobe, der Tumorgröße ergibt sich aus der T-Klassifikation (siehe Anhang: TNM-Klassifikation). Nach internationalen Richtlinien gilt als Einschlusskriterium der SLNB das histologisch nachgewiesene Mammakarzinom bis zu einer Größe von 3 cm. In unserer Studie gab es 147 T2-Patientinnen, wovon jedoch in 31 Fällen der Tumordurchmesser die 3 cm-Grenze überschritt und bis zu 5 cm betrug. In diesen 31 Fällen wurde die Tumorgröße präoperativ (sonographisch und/oder palpatorisch) kleiner als 3 cm eingeschätzt und wurde erst durch die histologische Aufarbeitung richtig ermittelt. Diese 31 Fälle wurden dennoch in die Studie mit einbezogen. Die wenigen T3-Fälle, die in unsere Statistik eingehen, sind auch durch präoperative Fehleinschätzungen der Tumorgröße zu erklären.

**Abb. 21: Einteilung der Tumorgröße (T) bei den Studienpatientinnen**



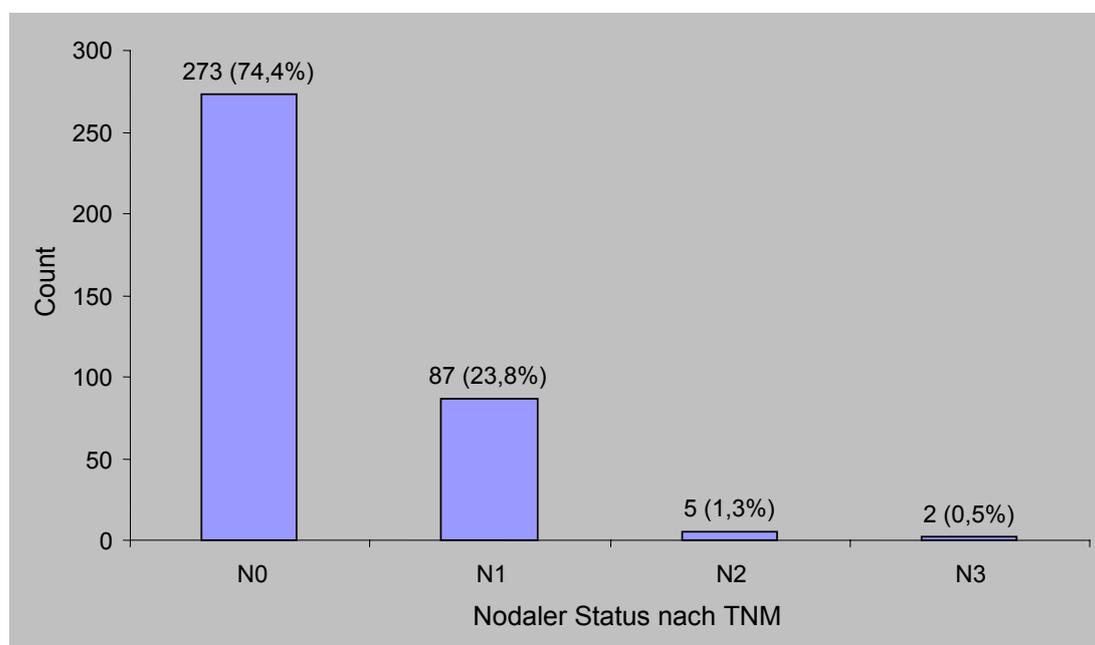
Zu T1 gehörten 180 Patientinnen (54,1%), zu T2 147 Patientinnen (44,1%) und zu T3 6 Patientinnen (1,8%). Die Tumorgrößen T1 und T2 waren somit ungefähr hälftig im Studienkollektiv vertreten (Abb. 21).

Es fand sich kein Unterschied in der Auffindungsrate des SN bezogen auf den Tumordurchmesser. 7 Fälle der nicht detektierten SN gehörten zu Stadium T1 und 6 Fälle zu Stadium T2. Die Tumorgöße steht somit nicht in Bezug zur Detektionsrate des SN.

### 3.2.2. Nodalstatus (N) im Kollektiv der Sentinelpatientinnen

Der Nodalstatus wird durch die N-Klassifikation beschrieben (siehe Anhang: TNM-Klassifikation).

**Abb. 22: Einteilung des Nodalstatus (N) bei den Studienpatientinnen**



Bei der Stadieneinteilung nach TNM gehörten 273 Patientinnen (74,4%) zu Stadium N0, 87 Patientinnen (23,8%) zu Stadium N1, 5 Patientinnen (1,3%) zu Stadium N2 und 2 Patientinnen (0,5%) zu Stadium N3 (Abb. 22). Der Nodalstatus war bei 2 Patientinnen nicht angegeben.

Wie bei der Tumorgöße, sind selbstverständlich die N1- und vor allem N2- und N3-Fälle unterrepräsentiert. Eine klinisch eindeutige N1-Situation wäre ja auch definitionsgemäss eine Kontraindikation für eine SLNB. Alle zu Stadium N1, N2 und N3 gehörenden Patientinnen, wurden letztendlich einer konventionellen Axilladissektion unterzogen.

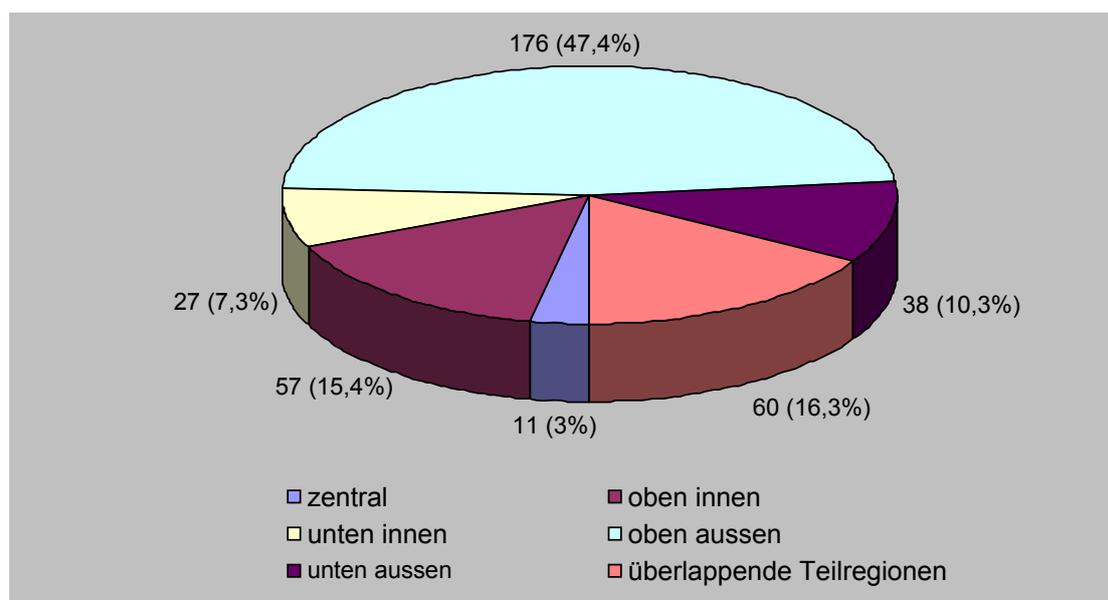
### 3.2.3. Metastasenstatus (M) im Kollektiv der Sentinelpatientinnen

Der Metastasenstatus wird durch die M-Klassifikation beschrieben (siehe Anhang: TNM-Klassifikation). In unserer Studie gehörten 365 Patientinnen (98,9%) zu Stadium M0. Wie zu erwarten, fand sich kein M1-Fall in der Gruppe der Sentinelpatientinnen. In 4 Fällen war allerdings keine Information über den Metastasenstatus zu erheben.

### 3.2.4. Tumorlokalisierung im Kollektiv der Sentinelpatientinnen

Der größte Anteil der Primärkarzinome befand sich im oberen äußeren Quadranten (176 Fälle, 47,4%), gefolgt vom oberen inneren (57 Fälle, 15,4%), vom unteren äußeren (38 Fälle, 10,3%) und unteren inneren (27 Fälle, 7,3%) Quadranten. Zentral wurden 11 (3%) und in sich überlappenden Teilregionen 60 Karzinome (16,3%) lokalisiert (Abb. 23).

**Abb. 23: Verteilung der Tumorlokalisierung in den Quadranten der Brust**



Die Karzinome waren in linker (179 Fälle, 48,5%) und rechter (190 Fälle, 51,5%) Mamma ungefähr hälftig verteilt (Tab. 4).

**Tab. 4: Verteilung der Karzinome in der linken und rechten Mamma**

	<b>Anzahl</b>	<b>Prozent (%)</b>
<b>Linke mamma</b>	179	48,5
<b>Rechte mamma</b>	190	51,5
<b>Total</b>	369	100,0

### **3.2.5. Tumorrezidiv im Kollektiv der Sentinelpatientinnen**

In unserer Studie entwickelten 16 Patientinnen (4,3%) im weiteren Verlauf ein Tumorrezidiv (Tab. 5).

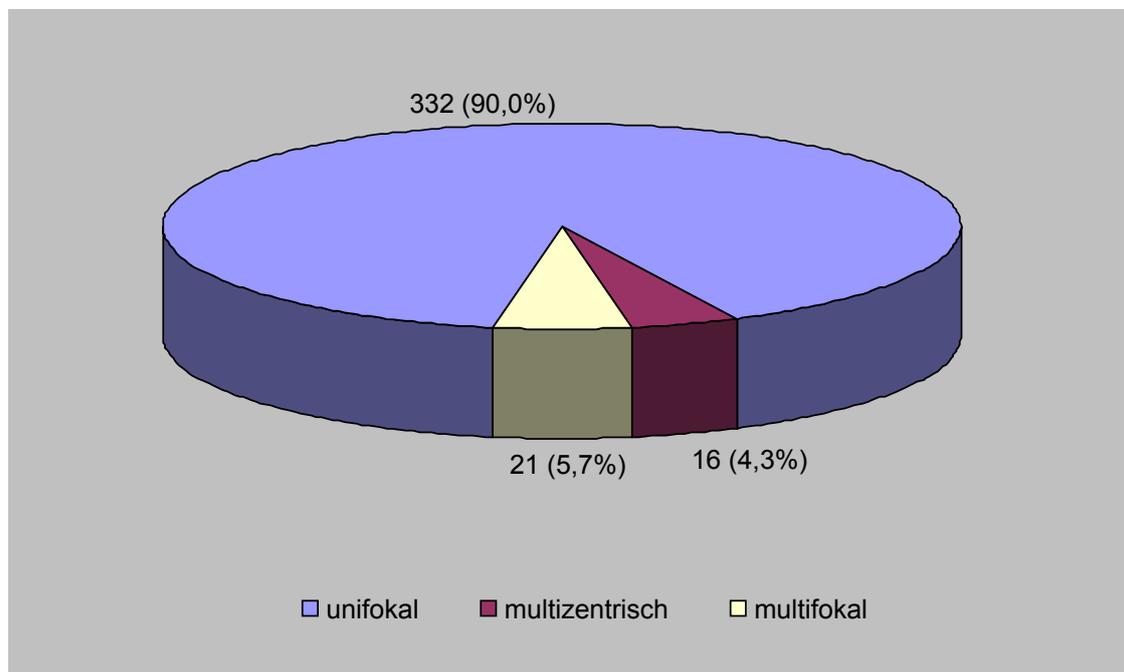
**Tab. 5: Angaben über Tumorrezidive im Studienkollektiv**

	<b>Anzahl</b>	<b>Prozent (%)</b>
<b>ja</b>	16	4,3
<b>nein</b>	353	95,7
<b>Total</b>	369	100,0

### 3.2.6. Fokalität im Kollektiv der Sentinelpatientinnen

Bei unseren Studienpatientinnen wurde der Tumor in 332 Fällen (90%) als unifokal und in 21 Fällen (5,7%) als multifokal bezeichnet. Die wenigen multizentrischen Karzinome (16 Fälle, 4,3%) sind als präoperative Fehleinschätzungen zu bewerten und wurden letztendlich einer konventionellen Axilladisektion unterzogen (Abb. 24).

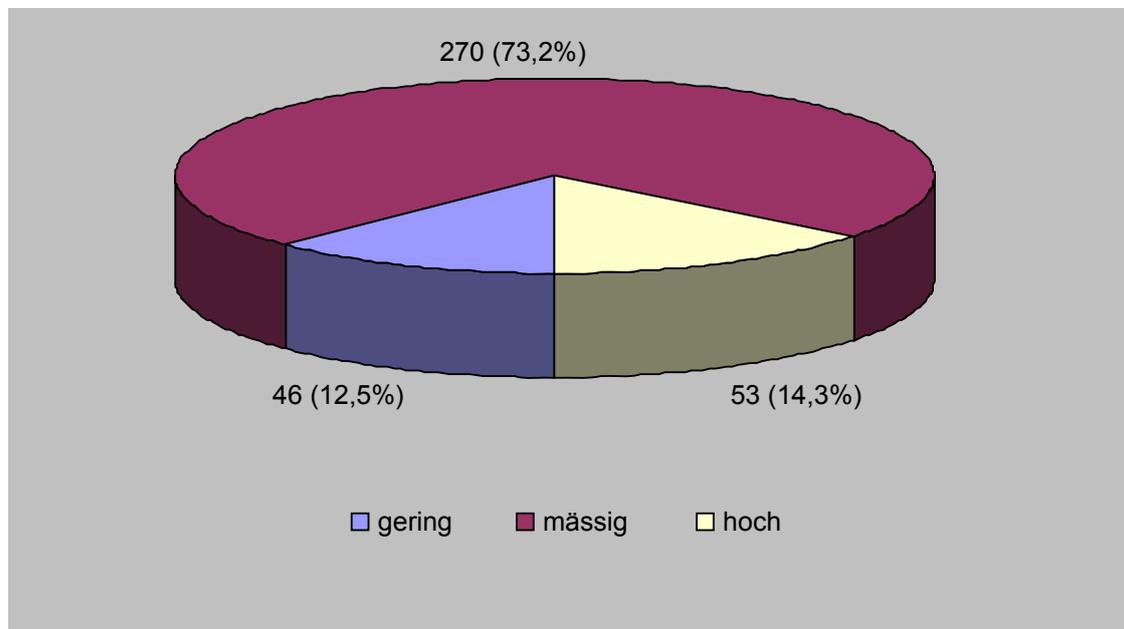
**Abb. 24: Verteilung der Tumorfokalität im Studienkollektiv**



### 3.2.7. Malignitätsgrad (G) im Kollektiv der Sentinelpatientinnen

Für invasive Karzinome wird der Malignitätsgrad in gering, mäßig und hoch unterteilt. Im Studienkollektiv wurden 46 Tumore (12,5%) einem geringen, 270 (73,2%) einem mäßigen und 53 (14,3%) einem hohen Malignitätsgrad zugeordnet (Abb. 25).

**Abb. 25: Angaben über den Malignitätsgrad (G) im Studienkollektiv**



### 3.2.8. Zweitkarzinome im Kollektiv der Sentinelpatientinnen

Im Studienkollektiv traten im späteren Verlauf bei 23 Patientinnen (6,3%) Zweitkarzinome auf. Synchrone Zweitkarzinome sind in der Regel als Ausschlusskriterium für eine SLNB aufzufassen. Die Patientinnen mit metachronen Zweitkarzinomen wurden einer SLNB zugeführt (Tab. 6). Bei 5 Patientinnen konnten keine Angaben gemacht werden.

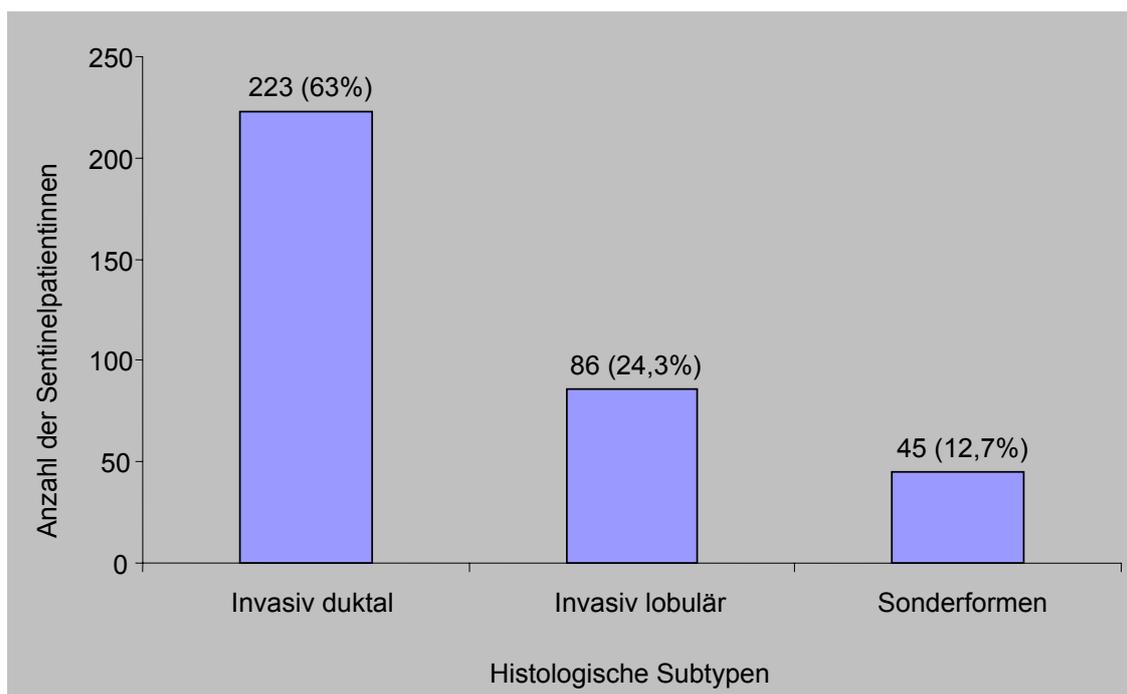
**Tab. 6: Auftreten von Zweitkarzinomen**

	<b>Anzahl</b>	<b>Prozent (%)</b>
<b>Kein Zweitkarzinom</b>	341	93,7
<b>Zweitkarzinom</b>	23	6,3
<b>Total</b>	364	100,0

### 3.2.9. Histologische Subtypen im Kollektiv der Sentinelpatientinnen

Die invasiv duktaalen Karzinome waren in unserer Studiengruppe am häufigsten vertreten (223 Fälle, 63%). Bei 86 Patientinnen (24,3%) handelte es sich um invasiv lobuläre Karzinome und bei 45 Patientinnen (12,7%) um eine Sonderform (Abb. 26). Bei 15 Patientinnen konnten bezüglich des histologischen Subtyps keine Angaben erhoben werden. Invasiv lobuläre Mammakarzinome sind im Studienkollektiv häufiger vertreten als im Gesamtkollektiv (hier bildet das lobuläre Mammakarzinom einen Anteil von 5-10%).

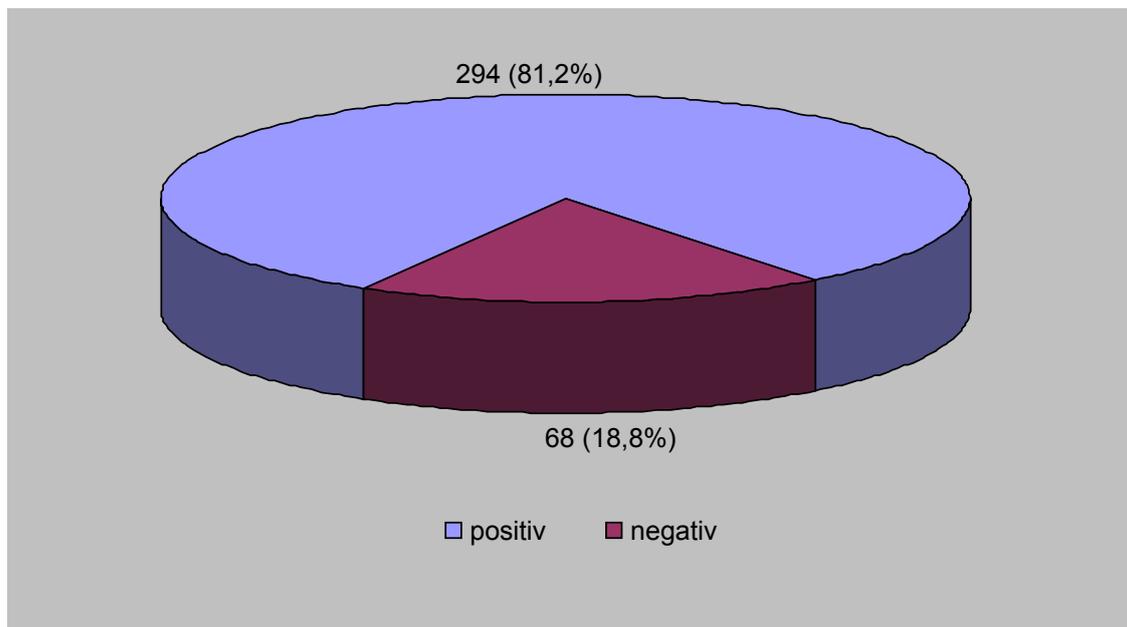
**Abb. 26: Verteilung der histologischen Subtypen der Mammakarzinome**



### 3.2.10. Östrogenrezeptoren (ER) im Kollektiv der Sentinelpatientinnen

Die Östrogenrezeptoren waren in 294 Fällen (81,2%) positiv und in 68 Fällen (18,8%) negativ (Abb. 27). Bei 7 Patientinnen war keine Information über den Östrogenrezeptorstatus zu ermitteln.

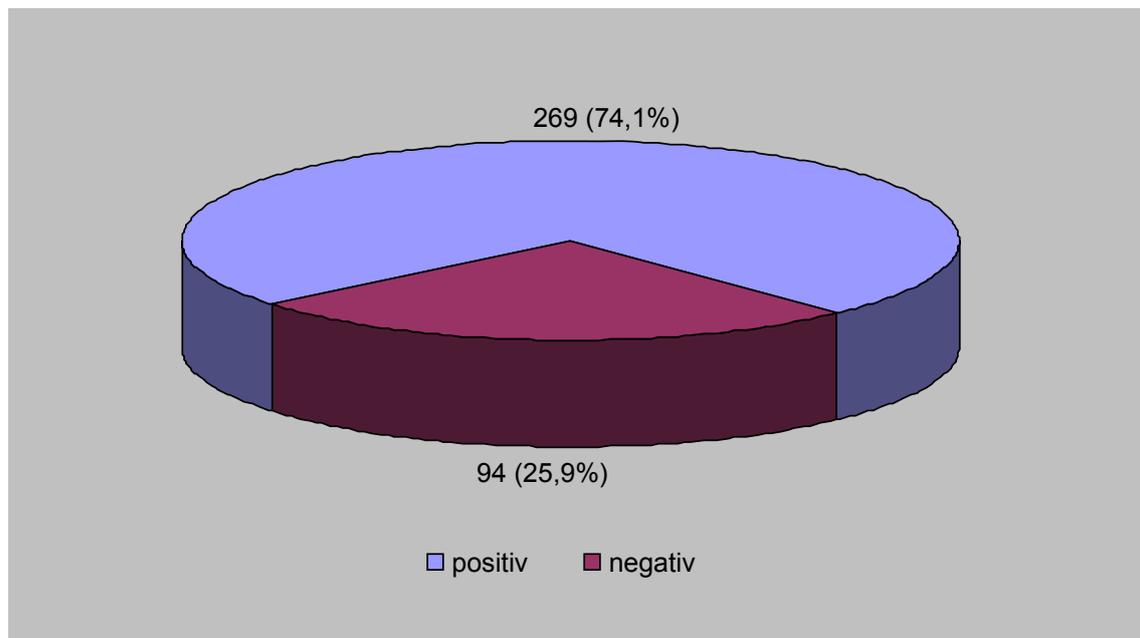
**Abb. 27: Östrogenrezeptorstatus (ER) der Studienpatientinnen**



### 3.2.11. Progesteronrezeptoren (PR) im Kollektiv der Sentinelpatientinnen

Die Progesteronrezeptoren waren in 269 Fällen (74,1%) positiv und in 94 Fällen (25,9%) negativ (Abb. 28). Bei 6 Patientinnen konnten keine Angaben zum Progesteronrezeptorstatus erhoben werden.

**Abb. 28: Progesteronrezeptorstatus (PR) der Studienpatientinnen**



### 3.2.12. Durchführung und Ergebnis des uPA/PAI-Test

Bei 60 Patientinnen (16,3%) wurde der uPA/PAI-Test durchgeführt (Tab. 7). In 45 Fällen (75%) war der Test positiv und in 15 Fällen (25%) negativ (Tab. 8).

**Tab. 7: Angaben über die Durchführung des uPA/PAI-Test**

	<b>Anzahl</b>	<b>Prozent (%)</b>
<b>Test durchgeführt</b>	60	16,3
<b>Test nicht durchgeführt</b>	309	84,7
<b>Total</b>	369	100,0

**Tab. 8: Angaben über das Ergebnis des uPA/PAI-Test**

	<b>Anzahl</b>	<b>Prozent (%)</b>
<b>uPA/PAI-Test positiv</b>	45	75,0
<b>uPA/PAI-Test negativ</b>	15	25,0
<b>Total</b>	60	100,0

### 3.3. Beschreibung des Sentinellymphknoten

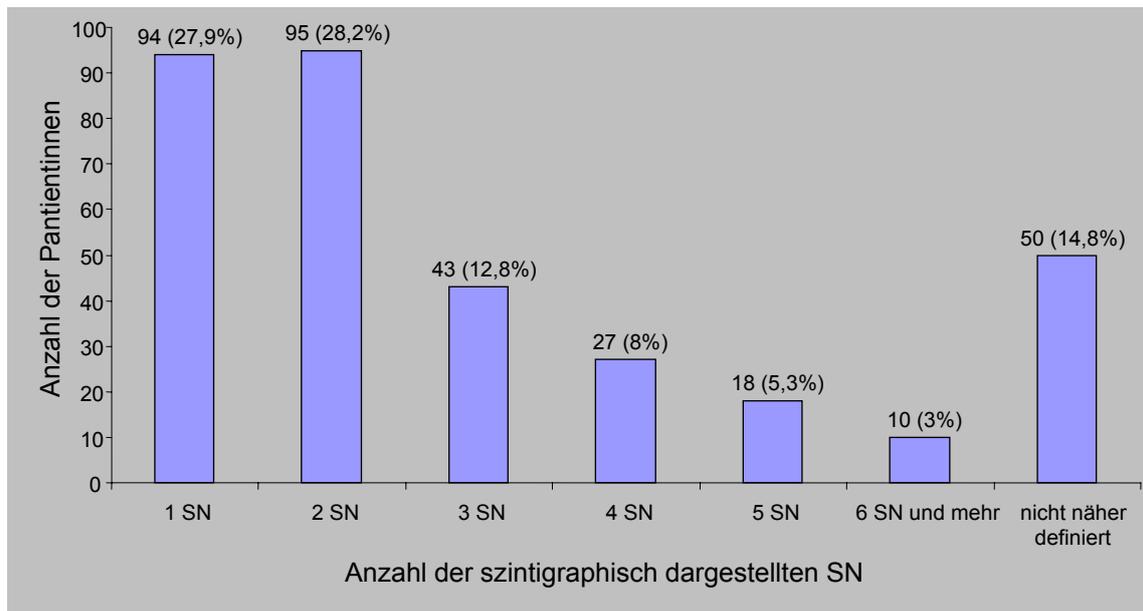
#### 3.3.1. Anzahl der szintigraphisch dargestellten Sentinellymphknoten

Jede Patientin wurde präoperativ einer Lymphoszintigraphie unterzogen und die Anzahl der dargestellten SN wurde dokumentiert. Bei 94 Patientinnen (27,9%) wurde(n) 1 SN, bei 95 Patientinnen (28,2%) 2 SN, bei 43 Patientinnen (12,8%) 3 SN, bei 27 Patientinnen (8%) 4 SN und bei 18 Patientinnen (5,3%) 5 SN dargestellt. In 10 Fällen (3%) wurden 6 und mehr SN dargestellt und in 50 Fällen (14,8%) wurde die Anzahl nicht näher definiert (Tab. 9, Abb. 29). Bei 32 Patientinnen konnte man präoperativ keinen SN darstellen.

**Tab. 9: Anzahl der szintigraphisch dargestellten SN im Studienkollektiv**

	Anzahl	Prozent (%)
<b>1 SN</b>	94	27,9
<b>2 SN</b>	95	28,2
<b>3 SN</b>	43	12,8
<b>4 SN</b>	27	8,0
<b>5 SN</b>	18	5,3
<b>6 SN und mehr</b>	10	3,0
<b>nicht näher definiert</b>	50	14,8
<b>Total</b>	337	100,0

Bei 337 von 369 Patientinnen (91,3%) wurden szintigraphisch ein oder mehrere SN dargestellt. Die präoperative Detektionsrate beträgt somit 91,3%. Gemittelt wurden szintigraphisch 2,1 SN detektiert mit einer Standardabweichung von 1,6. Allerdings konnte man 50 Fälle nicht mit in die Rechnung einbeziehen, da die Anzahl der dargestellten SN nicht näher definiert war.

**Abb. 29: Anzahl der szintigraphisch dargestellten SN**

### 3.3.2. Intraoperative Darstellung des Sentinellymphknoten

Bei 324 Patientinnen wurden intraoperativ ein oder mehrere SN dargestellt. Bei 315 Patientinnen wurde der SN mittels der Gammasonde aufgefunden. Bei 9 Patientinnen wurde der Blaufarbstoff (Patentblau V<sup>®</sup>) zusätzlich als Hilfsmittel zur Detektion benutzt. Die intraoperative Detektionsrate beträgt somit 87,8% und ist etwas niedriger als die präoperative szintigraphische Detektionsrate von 91,3%.

### 3.3.3. Anzahl der histologisch untersuchten Sentinellymphknoten

Von den in 324 Fällen intraoperativ detektierten SN, wurden in 316 Fällen ein oder mehrere SN entfernt und histologisch untersucht. In 8 Fällen konnte man den SN wegen seiner parasternalen Lokalisation nicht entfernen. Die Anzahl der untersuchten SN wurde in 6 Gruppen unterteilt. Bei 138 Patientinnen

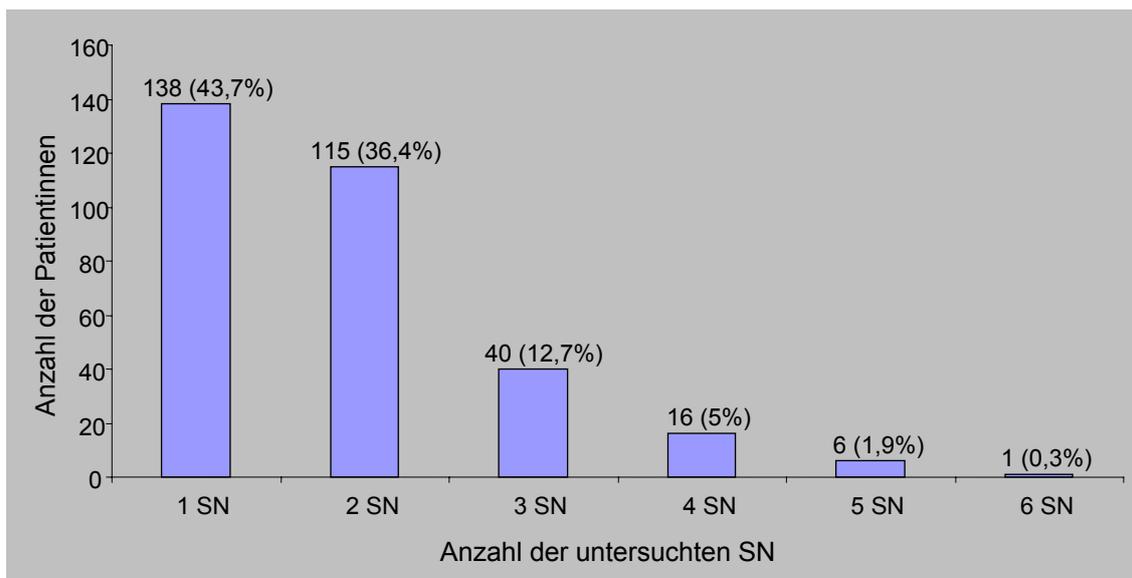
(43,7%) wurde 1 SN untersucht, bei 115 Patientinnen (36,4%) 2 SN, bei 40 Patientinnen (12,7%) 3 SN, bei 16 Patientinnen (5%) 4 SN, bei 6 Patientinnen (1,9%) 5 SN und bei einer Patientin (0,3%) 6 SN (Tab. 10, Abb. 30).

**Tab. 10: Angaben über die Anzahl der histologisch untersuchten SN**

	Anzahl	Prozent (%)
<b>1 SN</b>	138	43,7
<b>2 SN</b>	115	36,4
<b>3 SN</b>	40	12,7
<b>4 SN</b>	16	5,0
<b>5 SN</b>	6	1,9
<b>6 SN</b>	1	0,3
<b>Total</b>	316	100,0

Die gemittelte Anzahl der histologisch untersuchten SN beträgt 1,6 mit einer Standardabweichung von 1,2.

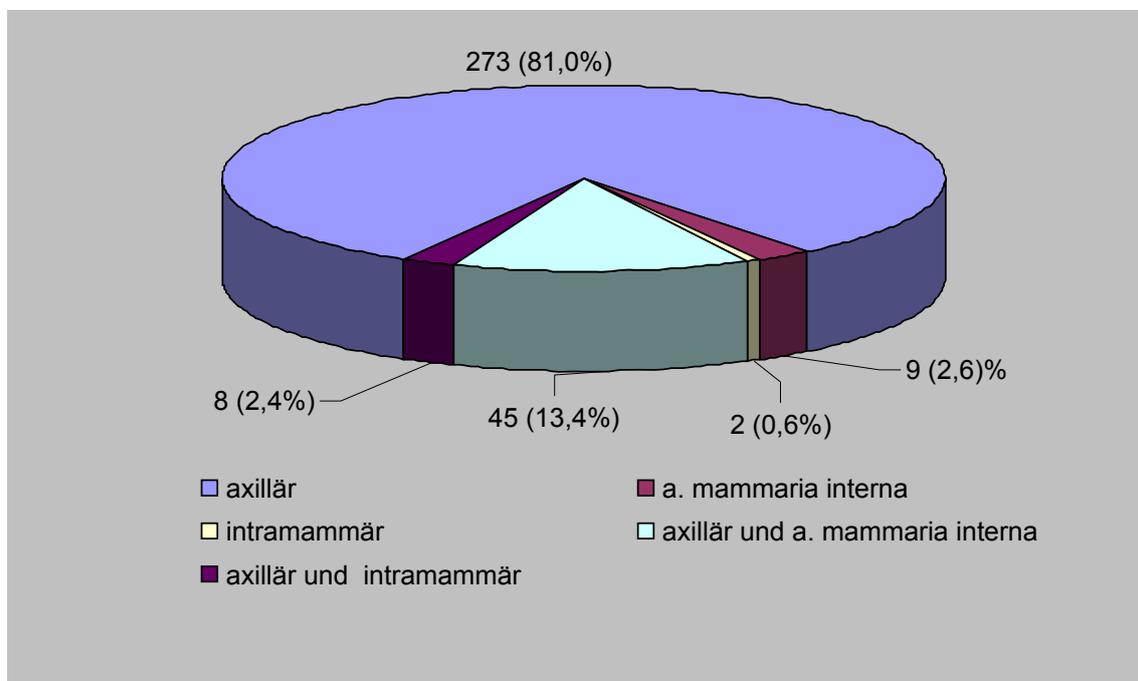
**Abb. 30: Verteilung der histologisch untersuchten SN**



### 3.3.4. Lokalisation des Sentinellymphknoten

Lymphoszintigraphisch konnte man bei 337 Patientinnen (91,3%) einen oder mehrere SN darstellen. Bei 273 Patientinnen (81%) wurde(n) der SN axillär, bei 9 Patientinnen (2,6%) parasternal und bei 2 Patientinnen (0,6%) intramammär lokalisiert. In 45 Fällen (13,4%) fand man den SN axillär und entlang der A. Mammaria interna. Bei 8 Patientinnen (2,4%) wurde der SN axillär und intramammär lokalisiert (Abb. 31).

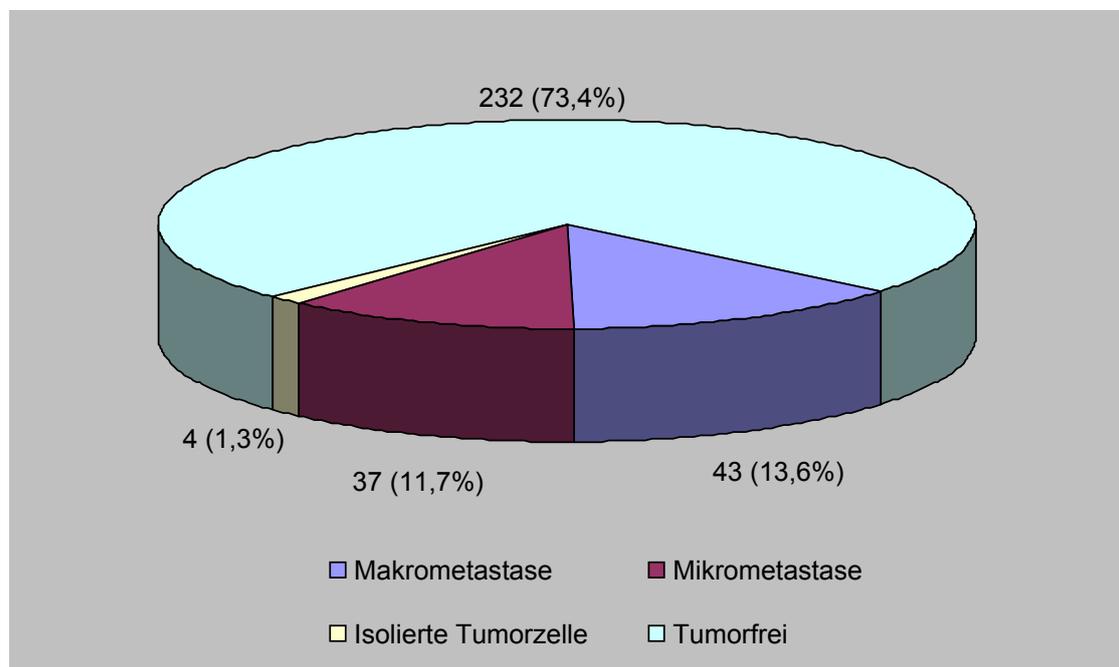
**Abb. 31: Angaben über die szintigraphische Lokalisation der SN**



### 3.3.5. Histologische Untersuchung des Sentinellymphknoten

Bei der histologischen Untersuchung des SN wurde bei 232 Patientinnen (73,4%) kein Tumorbefall und bei 84 Patientinnen (26,6%) ein Tumorbefall gefunden. Von letzteren wurden in 43 Fällen (13,6%) Makrometastasen, in 37 Fällen (11,7%) Mikrometastasen und in 4 Fällen (1,3%) isolierte Tumorzellen entdeckt (Abb. 32).

**Abb. 32: Angaben über die histologische Untersuchung des SN**



### 3.3.6. Durchführung und Diagnose der Schnellschnittuntersuchung

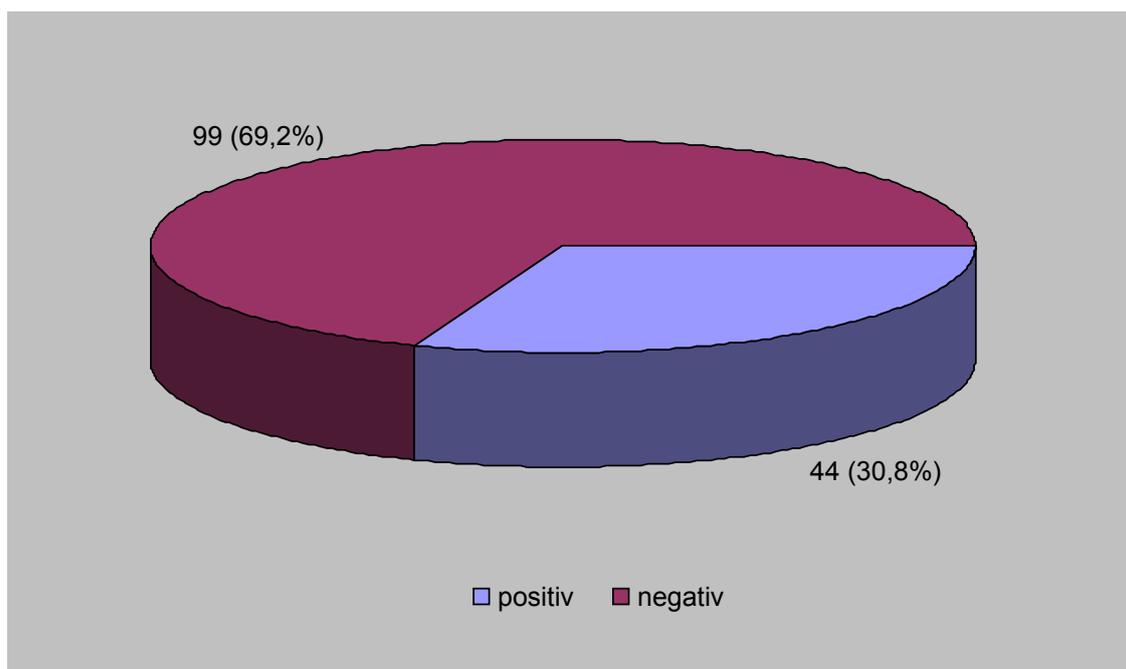
Bei 143 von 316 Patientinnen (45,2%) bei denen eine SLNB unternommen war, wurde eine intraoperative Schnellschnittuntersuchung durchgeführt (Tab. 11). Nach dem Jahre 2001 wurde die Schnellschnittuntersuchung nicht mehr durchgeführt.

**Tab. 11: Angaben über die Durchführung eines Schnellschnittes (SS)**

	Anzahl	Prozent (%)
<b>SS durchgeführt</b>	143	45,2
<b>SS nicht durchgeführt</b>	173	54,8
<b>Total</b>	316	100,0

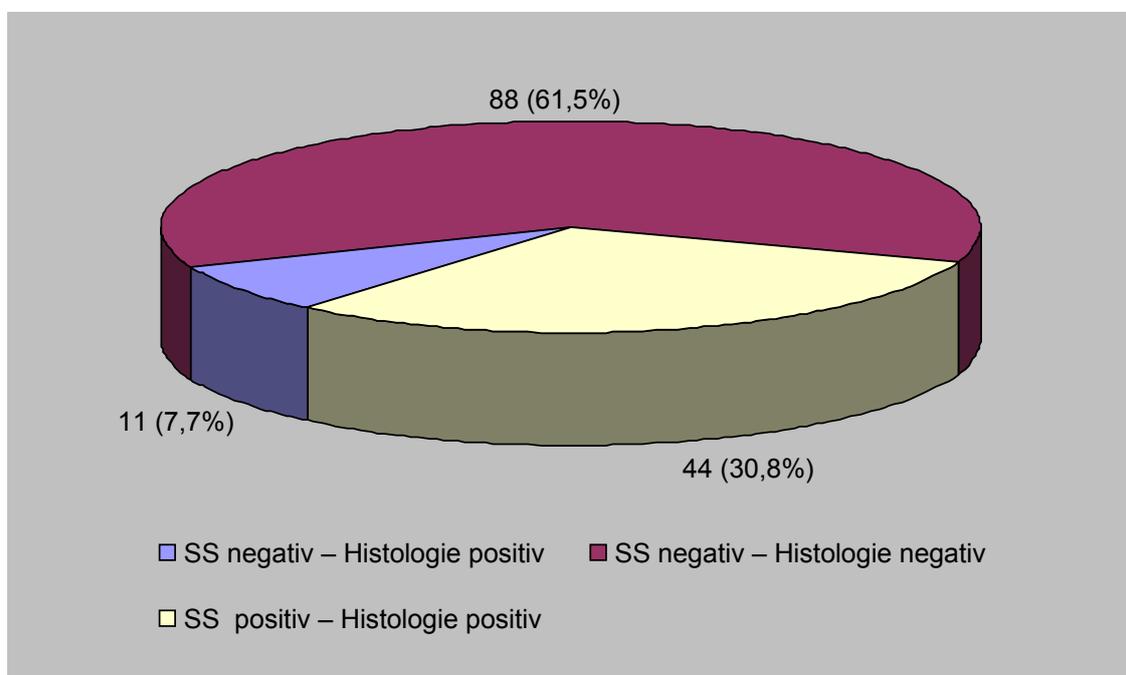
Von den durchgeführten Schnellschnittuntersuchungen waren 99 (69,2%) negativ und 44 (30,8%) positiv (Abb. 33).

**Abb. 33: Angaben über die Diagnose der Schnellschnittuntersuchung**



Das Ergebnis des Schnellschnittes stimmte mit der endgültigen Histologie überein und war in 44 Fällen (30,8%) richtig positiv und in 88 Fällen (61,5%) richtig negativ. In 11 Fällen (7,7%) war das Ergebnis der Schnellschnittuntersuchung falsch negativ (Abb. 34). Es gab keine falsch positive Untersuchung in unserer Studie. Daraus ergaben sich für die Schnellschnittuntersuchung eine Sensitivität von 80%, eine Spezifität von 100%, ein negativ prädiktiver Wert von 88%, ein positiv prädiktiver Wert von 100% und eine Effizienz von 92,3%.

**Abb. 34: Angaben über Schnellschnittdiagnose versus histologischer Diagnose**



### 3.3.7. Durchführung und Ergebnis der immunhistochemischen Untersuchung

Bei 248 Patientinnen (78,5%) wurde keine immunhistochemische Untersuchung durchgeführt. Von den 68 durchgeführten immunhistochemischen Untersuchungen fielen 9 (2,8%) positiv und 59 (18,7%) negativ aus (Tab. 12). Mittels der immunhistochemischen Untersuchung wurden bei 2 Patientinnen, die anfangs als nodalnegativ eingestuft waren, zusätzlich Mikrometastasen entdeckt.

**Tab. 12: Durchführung und Ergebnis der immunhistochemischen Untersuchung im Studienkollektiv**

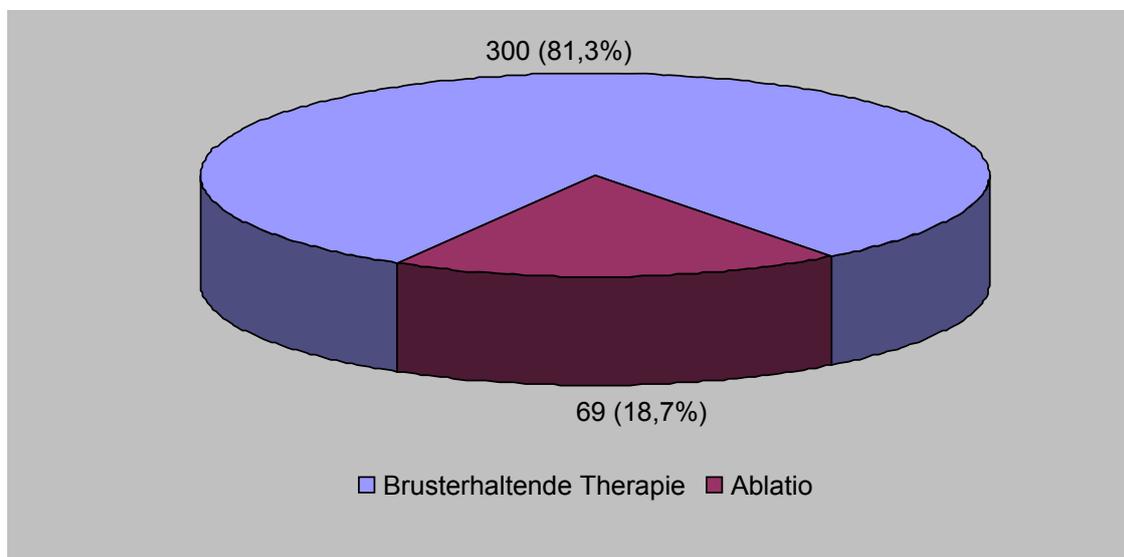
	<b>Anzahl</b>	<b>Prozent (%)</b>
<b>nicht durchgeführt</b>	248	78,5
<b>durchgeführt, positiv</b>	9	2,8
<b>durchgeführt, negativ</b>	59	18,7
<b>Total</b>	316	100,0

### 3.4. Operationskonsequenzen der Sentinelpatientinnen

#### 3.4.1. Operative Eingriffe an der Mamma im Studienkollektiv

Bei 300 Patientinnen (81,3%) wurde eine brusterhaltende Therapie und bei 69 Patientinnen (18,7%) eine Ablatio mamma durchgeführt (Abb. 35).

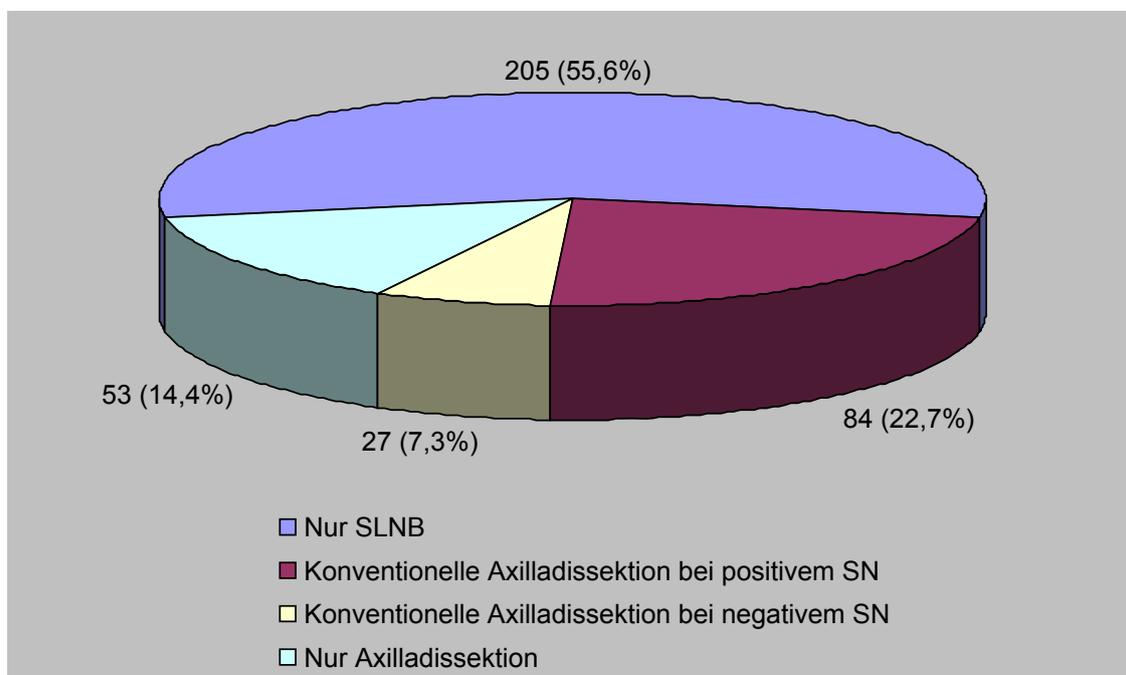
**Abb. 35: Verteilung der operativen Eingriffe an der Mamma**



### 3.4.2. Operative Eingriffe an der Axilla im Studienkollektiv

In unserer Studie wurden insgesamt 316 SLNB's und 164 konventionelle Axilladisektionen durchgeführt. Bei 205 Patientinnen (55,6%) wurde die SLNB als alleiniger Eingriff durchgeführt. Bei 53 Patientinnen (14,4%) wurde als alleiniger Eingriff die konventionelle Axilladisektion durchgeführt. In 84 Fällen (22,7%) wurden beide Eingriffe wegen eines positiven SN verrichtet. In 27 Fällen (7,3%) wurde trotz negativem SN anschließend eine konventionelle Axilladisektion durchgeführt (Abb. 36).

**Abb. 36: Verteilung der operativen Eingriffe an der Axilla**



In 111 Fällen (30%) wurden beide Operationsverfahren verrichtet. In 84 Fällen (75,7%) wurde nach der SLNB die konventionelle Axilladisektion wegen eines histologisch positiven SN durchgeführt. Bei 27 Patientinnen (24,3%) wurde trotz negativem SN ein Zweiteingriff verrichtet, weil man intraoperativ Faktoren wie Multizentrität oder eine Tumorgöße über 3 cm feststellte. Bei diesen 111 Patientinnen konnte man die Validität der SLNB für die Prädiktion des

Nodalstatus überprüfen. Wie in Tab. 13 dargestellt ergab sich folgendes: Bei positivem SN waren die nachgeschalteten Lymphknoten (LK) in 14 Fällen (12,6%) ebenfalls positiv und in 70 Fällen (63,1%) negativ. Bei negativem SN waren die Lymphknoten in 25 Fällen (22,5%) negativ und in 2 Fällen (1,8%) positiv. Bei 2 Patientinnen (1,8%) zeigte sich somit ein falsch negatives Ergebnis. Es ergab sich eine Falsch-Negativ-Rate von 1,8%.

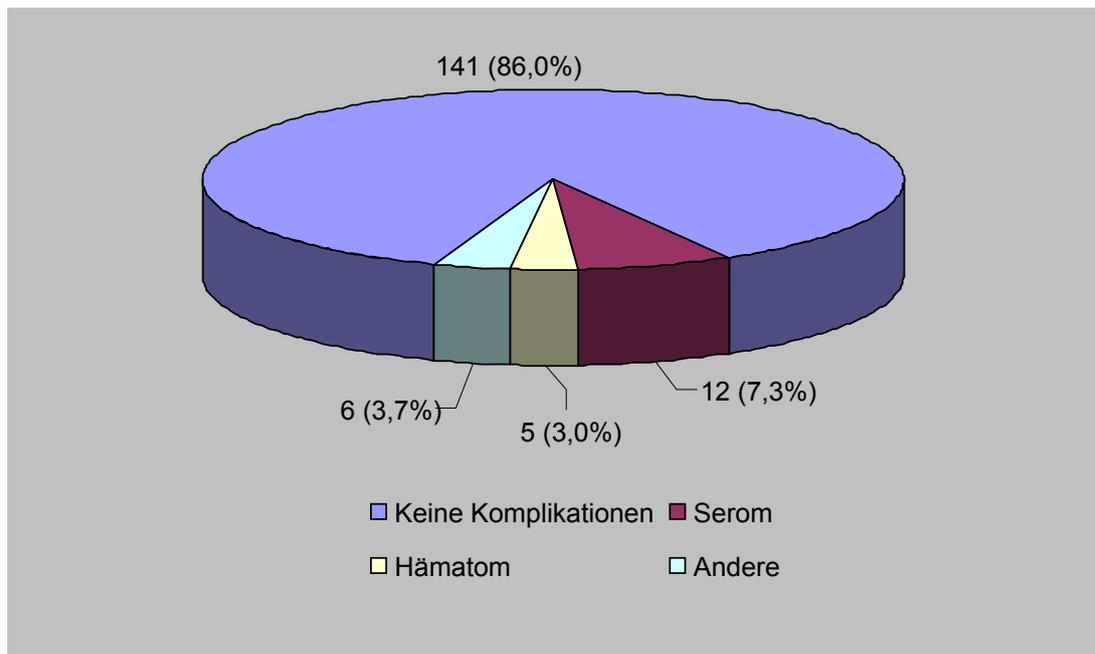
**Tab. 13: Validität der SLNB für die Prädiktion des Nodalstatus**

	<b>Anzahl</b>	<b>Prozent (%)</b>
<b>Positiver SN → Positive LK</b>	14	12,6
<b>Positiver SN → Negative LK</b>	70	63,1
<b>Negativer SN → Positive LK</b>	2	1,8
<b>Negativer SN → Negative LK</b>	25	22,5
<b>Total</b>	111	100,0

### 3.4.3. Komplikationen der konventionellen Axilladisektion im Studienkollektiv

Von 164 durchgeführten Axilladisektionen traten bei 141 Patientinnen (86%) keine postoperativen Komplikationen auf. Bei 23 Patientinnen (14%) traten Komplikationen auf. Davon entwickelten sich bei 12 Patientinnen (7,3%) postoperativ Serome, bei 5 Patientinnen (3%) Hämatome und in 6 Fällen (3,7%) andere Komplikationen, wozu vor allem Infektionen und Wundheilungsstörungen gehören (Abb. 37).

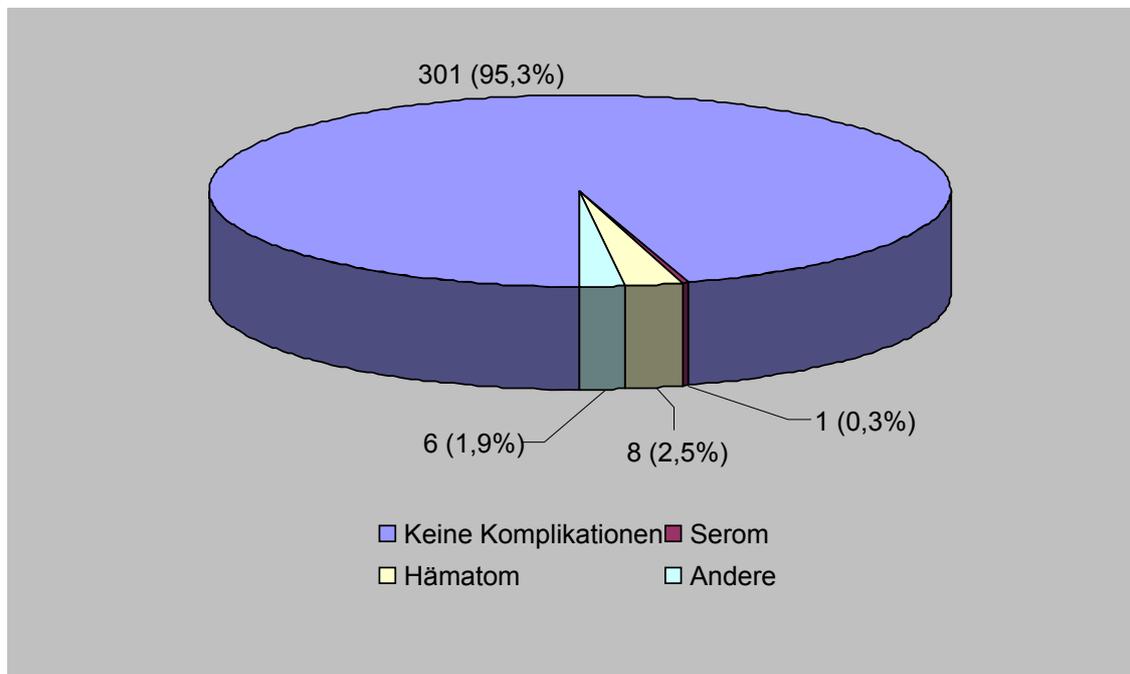
**Abb. 37: Postoperative Komplikationen der konventionellen Axilladisektion**



### 3.4.4. Komplikationen der Sentinellymphknoten-Entfernung

Von 316 durchgeführten SLNB's traten bei 301 Patientinnen (95,3%) keine postoperativen Komplikationen auf. Bei 15 Patientinnen (4,7%) traten Komplikationen auf. Bei einer Patientin (0,3%) entwickelte sich ein Serom, bei 8 Patientinnen (2,5%) ein Hämatom und bei 6 Patientinnen (1,9%) eine andere Komplikation, wozu vor allem Infektionen und Wundheilungsstörungen gehören (Abb. 38). Somit traten bei der SLNB weniger Komplikationen auf als bei der konventionellen Axilladisektion.

**Abb. 38: Postoperative Komplikationen der SLNB**



### 3.4.5. Durchführung und histologische Diagnose der Nachresektion

Von den 78 verrichteten Nachresektionen waren 69 (18,7%) tumorfrei und 7 (1,9%) nicht tumorfrei (Tab. 14).

**Tab. 14: Angaben über die Durchführung und die Diagnose der Nachresektion im Studienkollektiv**

	<b>Anzahl</b>	<b>Prozent (%)</b>
<b>Keine Nachresektion</b>	293	79,4
<b>Nachresektion, tumorfrei</b>	69	18,7
<b>Nachresektion, nicht tumorfrei</b>	7	1,9
<b>Total</b>	369	100,0

### 3.5. Adjuvante Chemotherapie

138 Patientinnen (50,5%) erhielten keine Chemotherapie und 135 Patientinnen (49,5%) wurden mittels unterschiedlichen Chemotherapie-Schemata behandelt (Tab. 15). Bei 9 Patientinnen (3,3%) wurde das Anthrazyklin/Cyclophosphamid-Schema (AC) angewendet, bei 3 Patientinnen (1,1%) das Bonnadonna-Schema, bei 89 Patientinnen (32,6%) das Epirubicin/Cyclophosphamid-Schema (EC), bei 10 Patientinnen (3,7%) das 5-Fluorouracil/Epirubicin-/Cyclophosphamid-Schema (FEC) und bei 21 Patientinnen (7,6%) das Cyclophosphamid/Methotrexat/5-Fluorouracil-Schema (CMF). In einem Fall (0,4%) war die Chemotherapie unbekannt, in 2 Fällen (0,8%) bekamen die Patientinnen eine andere, als oben genannte Therapie und bei 96 Patientinnen konnten keine Angaben gemacht werden.

**Tab. 15: Adjuvante Chemotherapie im Studienkollektiv**

	<b>Anzahl</b>	<b>Prozent (%)</b>
<b>Keine Chemotherapie</b>	138	50,5
<b>AC</b>	9	3,3
<b>Bonnadonna</b>	3	1,1
<b>EC</b>	89	32,6
<b>FEC</b>	10	3,7
<b>CMF</b>	21	7,6
<b>Unbekannte Therapie</b>	1	0,4
<b>Sonstige Chemotherapie</b>	2	0,8
<b>Total</b>	273	100,0

### 3.6. Adjuvante Hormontherapie

154 Patientinnen (57%) wurden einer Hormontherapie unterzogen. Davon erhielten 133 Patientinnen (49,5%) Tamoxifen, 7 Patientinnen (2,6%) Tamoxifen/Zoladex, 10 Patientinnen (3,7%) Arimidex, 1 Patientin (0,3%) Femara und eine Patientin (0,3%) eine Therapie mit einem anderen Aromatasehemmer. 2 Patientinnen (0,6%) erhielten eine unbekannte Therapie und bei 99 konnten keine Angaben gemacht werden (Tab. 16).

**Tab. 16: Adjuvante Hormontherapie im Studienkollektiv**

	<b>Anzahl</b>	<b>Prozent (%)</b>
<b>Keine Hormontherapie</b>	116	43,0
<b>Tamoxifen</b>	133	49,5
<b>Tamoxifen/Zoladex</b>	7	2,6
<b>Arimidex</b>	10	3,7
<b>Femara</b>	1	0,3
<b>Aromatasehemmer</b>	1	0,3
<b>Unbekannte Therapie</b>	2	0,6
<b>Total</b>	270	100,0

### 3.7. Adjuvante Strahlentherapie

Bei 186 Patientinnen (68,9%) wurde eine Strahlentherapie durchgeführt (Tab. 17). Bei 84 Patientinnen (31,1%) wurde keine Radiatio durchgeführt und bei 99 Patientinnen konnten keine Angaben gemacht werden.

**Tab. 17: Adjuvante Strahlentherapie im Studienkollektiv**

	Anzahl	Prozent (%)
<b>Keine Strahlentherapie</b>	84	31,1
<b>Adjuvante Strahlentherapie</b>	186	68,9
<b>Total</b>	270	100,0

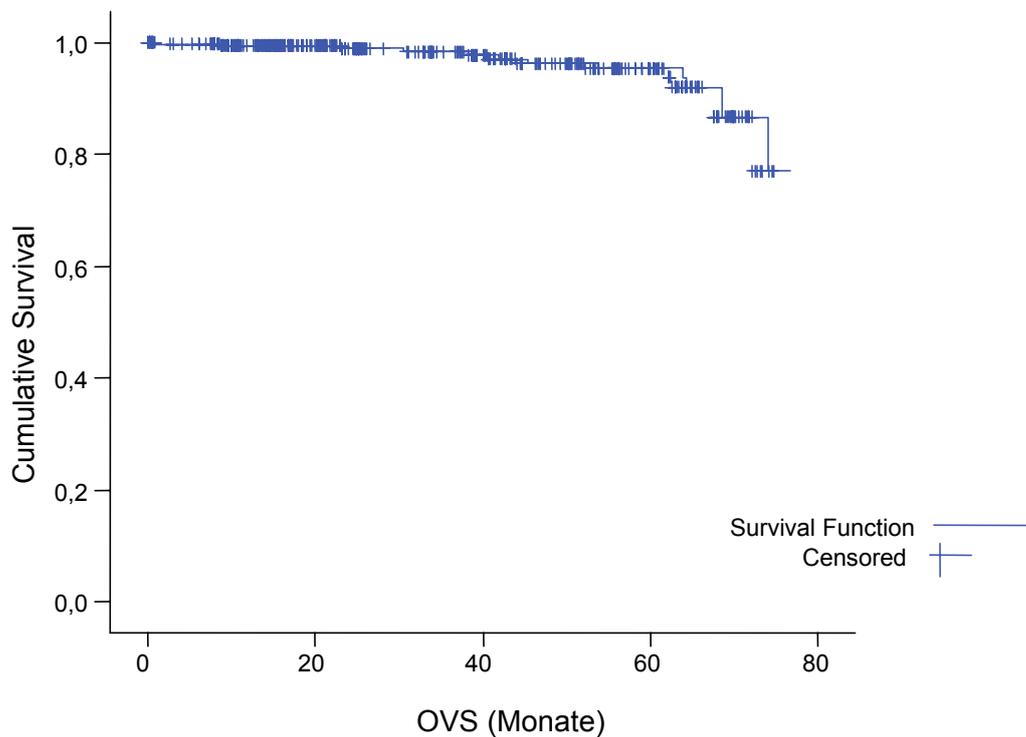
### 3.8. Axilläre Rezidivrate

Insgesamt wurde bei 2 Patientinnen die mit einer SLNB behandelt worden sind, ein Axillarezidiv diagnostiziert. Bei einer Patientin war der Tumor größer als 3 cm und bei der anderen Patientin handelte es sich um ein Tumorrezidiv im oberen äußeren Quadranten. Beide Patientinnen lehnten die konventionelle Axilladissektion ab und entschieden sich für eine SLNB.

### 3.9. Überlebensdaten der Sentinelpatientinnen

Die Überlebensdaten unserer Sentinelpatientinnen (Abb. 39) wiesen insgesamt einen relativ kurzen Nachbeobachtungszeitraum auf. Dieser war 35,18 Monate mit einer Standardabweichung von 22,35 Monaten.

**Abb. 39: Überlebensfunktion der Sentinelpatientinnen**

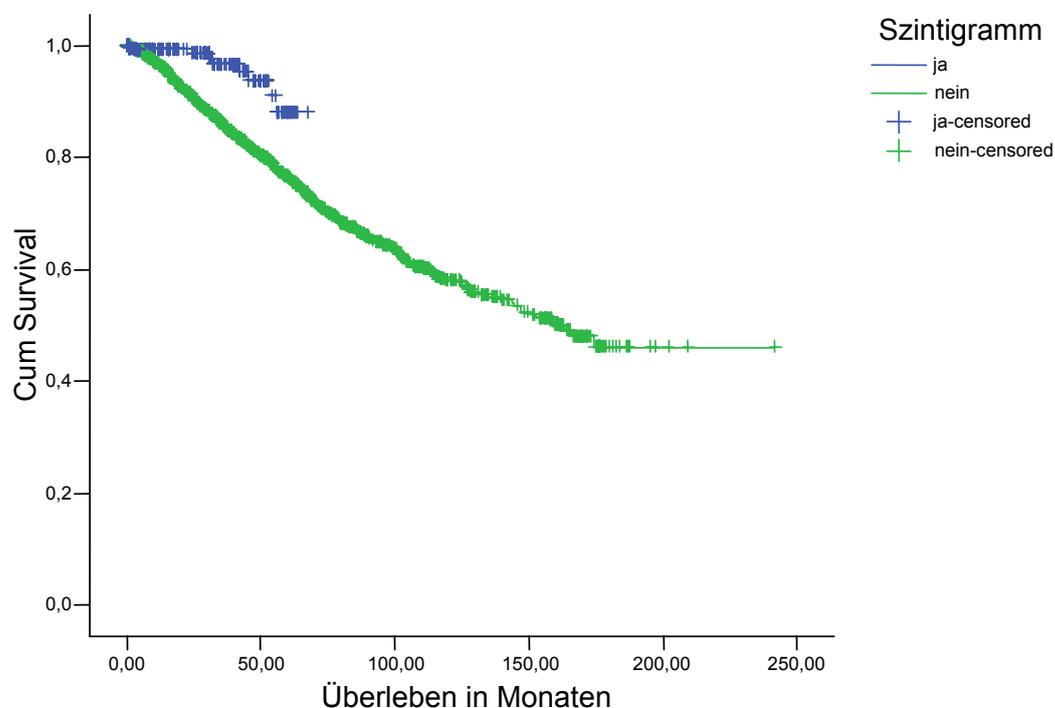


Wenn man die Überlebensrate (OVS) nach Stadien aufschlüsselt, ergeben sich Überlebensunterschiede für das Stadium I gegenüber dem Stadium II. Die 5-Jahres-Überlebensrate der Sentinelpatientinnen lag im Stadium I bei 96,8 % und im Stadium II bei 94,2%.

### 3.10. Vergleich der Sentinelpatientinnen mit dem Gesamtkollektiv

Vergleicht man das Gesamtkollektiv (Studiengruppe A, ohne das Sentinelkollektiv) mit dem Sentinelkollektiv (Studiengruppe B), so ergibt sich aus 2 Gründen ein signifikant besseres Überleben (Abb. 40). Im Gesamtkollektiv sind Stadium III- und Stadium IV-Fälle enthalten und es sind vorwiegend Fälle vor 1997 erfasst. Beide Gründe konnten erklären, warum das Sentinelkollektiv eine bessere 5-Jahres-Überlebensrate aufweist. Um die Gleichwertigkeit der SLNB mit der konventionellen Axilladisektion zu vergleichen, muss daher auf ein anderes Vergleichskollektiv zurückgegriffen werden.

**Abb. 40: Überlebensrate der Sentinelpatientinnen versus Gesamtkollektiv**



Die entsprechenden Überlebensdaten sind nachfolgend tabellarisch erfasst:

**Tab. 18: Vergleich des Sentinelkollektivs (Studiengruppe B) mit dem Gesamtkollektiv aller Patientinnen, die keine SLNB erfuhren (Studiengruppe A)**

<b>Überlebenswahrscheinlichkeit OVS (in %)</b>	<b>Gesamtkollektiv (Gruppe A: alle Stadien, alle Erfassungsjahre)</b>	<b>Sentinelkollektiv (Gruppe B)</b>
<b>1-Jahres-Überleben</b>	96,69	99,24
<b>3-Jahres-Überleben</b>	85,73	96,67
<b>5-Jahres-Überleben</b>	76,48	88,04
<b>10-Jahres-Überleben</b>	58,01	-

Log-rank 11,42, p=0,0007

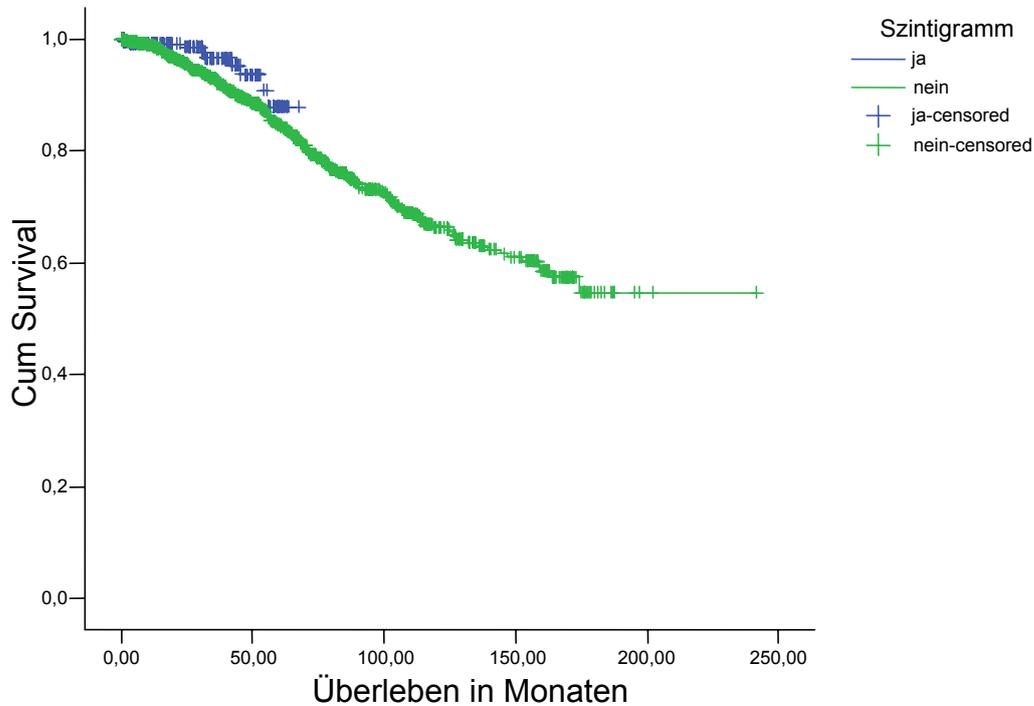
Der p-Wert von 0,0007 nach dem log-rank-Test spricht für statistische Signifikanz zwischen dem Gesamtkollektiv und dem Sentinelkollektiv in Bezug auf die OVS.

### **3.11. Vergleich der Sentinelpatientinnen mit einem nach Stadium gematchten Vergleichskollektiv**

Um eine ungefähre Vergleichbarkeit für die Sentinelgruppe herzustellen, wurden aus dem Kollektiv 3.10. (Studiengruppe A) Patientinnen herausgenommen, die dem Stadium III und IV Stadium zuzurechnen waren (Studiengruppe A1). Auch nach diesem Auswahlverfahren ergeben sich noch 2 systematische Fehler:

1. Das Vergleichskollektiv (Gruppe A1) enthält überproportional viele Erkrankungsfälle vor 1997.
2. Das Vergleichskollektiv (Gruppe A1) hat als Auswahlkriterium Tumorgroße T2, wohingegen das Sentinelkollektiv (Gruppe B) überwiegend nur Mammakarzinome bis 3 cm umfasst.

**Abb. 41: Überlebensrate der Sentinelpatientinnen versus einem nach Stadium I und II gematchten Vergleichskollektiv**



Die entsprechenden Überlebensdaten sind nachfolgend tabellarisch erfasst.

**Tab. 19: Vergleich des Sentinelkollektivs (Studiengruppe B) mit dem nach Stadium I und II gematchten Gesamtkollektiv (Studiengruppe A1)**

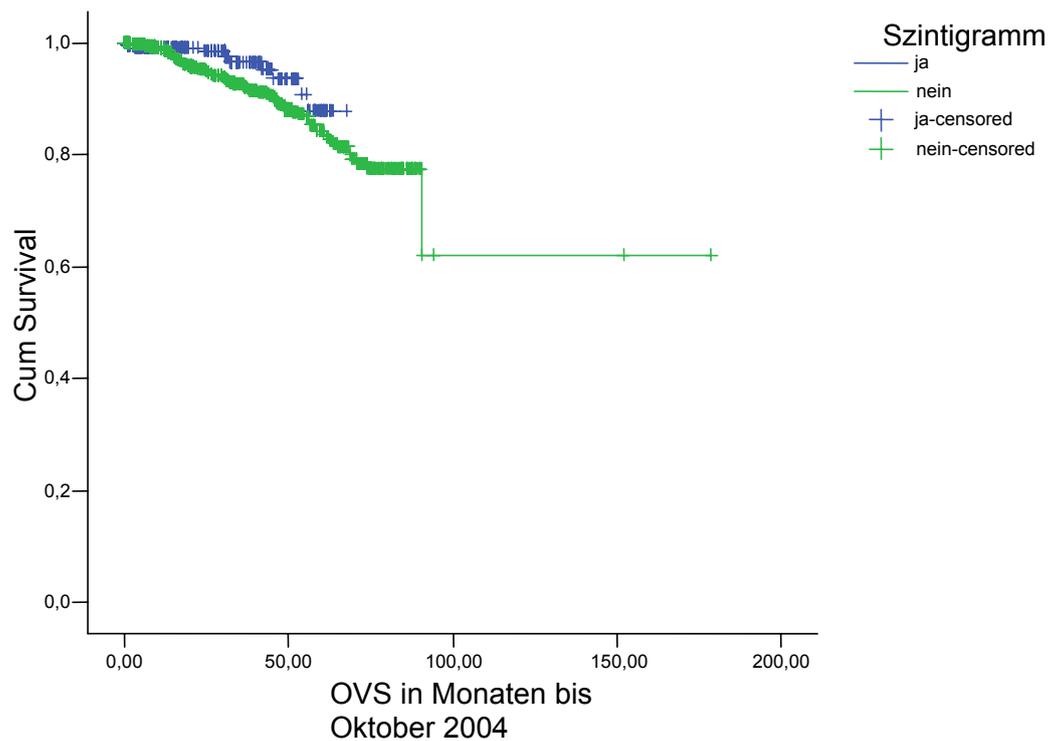
Überlebenswahrscheinlichkeit OVS (in %)	Gesamtkollektiv (Gruppe A1: Stadium I und II, alle Erfassungsjahre)	Sentinelkollektiv (Gruppe B)
1-Jahres-Überleben	98,89	99,24
3-Jahres-Überleben	92,74	96,63
5-Jahres-Überleben	84,78	87,96
10-Jahres-Überleben	66,44	-

Log-rank 1,23; p=1,23.

Vergleicht man das Sentinelkollektiv (Gruppe B) mit dem Gesamtkollektiv das nach Stadium I und II bereinigt wurde (Gruppe A1), so ergibt sich in der Gruppe B eine etwas bessere Prognose als in der Gruppe A1 (Abb. 41).

Wenn man nun den Bias, der über den Krankheitsbeginn eingeführt wird, versucht herauszurechnen und nur Fälle nach 1996 für die Analyse zulässt, so ergeben sich die Kurven der Abb. 42.

**Abb. 42: Überlebensrate der Sentinelpatientinnen versus einem nach Stadium I und II bereinigtem und nach Operationsjahr angeglichenem Gesamtkollektiv**



Die entsprechenden Überlebensdaten sind nachfolgend tabellarisch erfasst:

**Tab. 20: Vergleich des Sentinelkollektivs (Studiengruppe B) mit einem nach Stadium I und II bereinigtem und nach Operationsjahr angeglichenes Gesamtkollektiv (Studiengruppe A2)**

<b>Überlebenswahrscheinlichkeit OVS</b>	<b>Gesamtkollektiv (Gruppe A2: Stadium I und II, Erfassungsjahre nach 1996)</b>	<b>Sentinelkollektiv (Gruppe B)</b>
<b>1-Jahres-Überleben in %</b>	99,09	99,24
<b>3-Jahres-Überleben in %</b>	92,58	96,63
<b>5-Jahres-Überleben in %</b>	84,33	87,96
<b>10-Jahres-Überleben in %</b>	-	-

Log-rank 1,20; p=0,273.

Die Überlebenszahlen der Studiengruppe B unterscheiden sich minimal von denen der Studiengruppe A2, da sich in der obigen Aufstellung keine Fälle von Stadium III und IV befinden und das Operationsjahr angeglichen wurde an das der Sentinelpatientinnen. Die Sentinelpatientinnen hatten eine etwas bessere Überlebenschance, die jedoch nicht statistisch signifikant war (Abb. 43).

Es bleibt im Vergleich beider Kollektive ein Bias, der sich mit unserer Studie nicht beheben lässt. Die Vergleichskollektive unterscheiden sich darin, dass die Sentinelgruppe nur wenige T2-Tumore mit einem Tumordurchmesser zwischen 3 und 5 cm aufweist (n=31). Diese haben sicher eine schlechtere Prognose als die T2-Tumore mit einer Tumorgöße zwischen 2-3 cm.

## 3.12. Zusammenfassung der Ergebnisse

### 1. Vergleich des Sentinelkollektivs mit dem Gesamtkollektiv

Das Sentinelkollektiv (n=369) wurde mit dem Gesamtkollektiv (n=2406) in Bezug auf das Alter, das WHO-Stadium und der Überlebensrate verglichen. Es ergaben sich keine wesentlichen Unterschiede in der Altersverteilung (Mittelwert des Alters im Sentinelkollektiv: 59,9 Jahre, im Gesamtkollektiv 59,6 Jahre). Im WHO-Stadium gehörte der Großteil der Sentinelpatientinnen (97,5%) zu den Stadien I und II, wobei sich im Gesamtkollektiv auch viele Fälle befanden die zu Stadium III und IV gehörten. In Bezug zur Überlebensrate wiesen unsere Sentinelpatientinnen eine 5-Jahres-Überlebensrate von 96,8% in Stadium I und 94,2% in Stadium II auf. Diese Zahlen zeigen eine bessere Überlebensrate als die aller Patientinnen mit Mammakarzinom (Stadium I: 85% und Stadium II: 40-60%).

Die Sentinelpatientinnen wiesen eine signifikant bessere Prognose als das Gesamtkollektiv (5-Jahres-Überlebensrate: 88,04% versus 76,48%,  $p=0,0007$ ) auf. In einem zweiten Vergleich zu einem nach Stadium I und II gematchten Vergleichskollektiv wiesen die Sentinelpatientinnen kein statistisch signifikant besseres Überleben auf (5-Jahres-Überlebensrate: 87,96% versus 84,78%,  $p=1,23$ ). In einem dritten Vergleich zu einem Gesamtkollektiv, das nach Stadium I und II bereinigt und nach Operationsjahr angeglichen wurde, wiesen die Sentinelpatientinnen keine statistisch signifikant bessere Überlebensrate auf (5-Jahres-Überlebensrate: 87,96% versus 84,33%). Die SLNB geht somit mit keinen schlechteren Überlebensdaten als die der konventionellen Axilladisektion einher.

### 2. Tumorcharakteristika

a) Tumorgröße: Die sonographisch, palpatorisch und morphologisch ermittelte Tumorgrößen korrelieren nur sehr bedingt. Sonographisch wurden die kleinsten und histologisch die größten Tumordurchmesser ermittelt. Der größte Teil unserer Patientinnen (98,2%) gehörten zu den Stadien T1 und

- T2. Wenige T3-Fälle gelten als präoperative Fehleinschätzungen. Die Größe des Primärtumors hatte keinen Bezug auf die Detektionsrate des SN.
- b) Nodalstatus: 74,4% unserer Patientinnen gehörten zu Stadium N0. Die wenigen N1-, N2- und N3-Fälle wurden letztendlich einer konventionellen Axilladissektion unterzogen.
  - c) Metastasenstatus: 98,9% aller Patientinnen wiesen einen M0-Status auf.
  - d) Tumorlokalisation: Fast die Hälfte der Karzinome (47,4%) befanden sich im oberen äußeren Quadranten und waren in linker (48,5%) und rechter (51,5%) Brust ungefähr hälftig verteilt.
  - e) Tumorrezidiv: Die Mehrzahl unserer Patientinnen (95,7%) wiesen im späteren Verlauf kein Rezidiv auf.
  - f) Fokalität: 90% der Karzinome waren unifokal, 5,7% multifokal und 4,3% multizentrisch.
  - g) Malignitätsgrad: 73,2% der Karzinome wiesen einen mäßigen Malignitätsgrad auf, die übrigen verteilten sich in geringen (12,5%) und hohen (14,3%) Grad.
  - h) Zweitkarzinom: 93,7% der Fälle wiesen keine Zweitkarzinome im späteren Verlauf auf.
  - i) Histologische Subtypen: 63% der Karzinome gehörten zum invasiv duktalem und 24,3% zum invasiv lobulärem Subtyp. 12,7% der Karzinome waren Sonderformen.
  - j) Östrogenrezeptoren: 81,2% der Fälle wiesen einen positiven ER-Status auf.
  - k) Progesteronrezeptoren: 74,1% der Fälle wiesen einen positiven PR-Status auf.
  - l) uPA/PAI-Test: Bei 16,3% der Patientinnen wurde der uPA/PAI-Test durchgeführt. Dieser war in 75% der Fälle positiv.

### **3. Sentinellymphknoten**

- a) Anzahl der szintigraphisch dargestellten SN: Die gemittelte Anzahl betrug 2,1 SN mit einer Standardabweichung von 1,6. Die präoperative Detektionsrate betrug 91,3%.

- b) Intraoperative Detektionsrate: Diese betrug 87,8%. Mittels Gammasonde wurden 315 SN detektiert, der Blaufarbstoff wurde bei 9 Patientinnen als additives Hilfsmittel zur Auffindung benutzt.
- c) Anzahl der histologisch untersuchten SN: Die gemittelte Anzahl betrug 1,6 SN mit einer Standardabweichung von 1,2.
- d) Lokalisation des SN: Bei 81% der Patientinnen wurde der SN axillär dargestellt, bei 2,6% entlang der A. Mammaria interna. Die restlichen verteilten sich intramammär (0,6%), axillär und parasternal (13,4%), axillär und intramammär (2,4%).
- e) Histologie des SN: 73,4% wiesen keine Lymphknotenmetastasen auf. In 26,6% der Fälle entdeckte man Lymphknotenmetastasen: bei 13,6% Makrometastasen, bei 11,7% Mikrometastasen und bei 1,3% isolierte Tumorzellen.
- f) Schnellschnittuntersuchung: Bei 45,2% der Patientinnen wurde ein intraoperativer Schnellschnitt durchgeführt. Dieser war in 30,8% der Fälle positiv und in 69,2% der Fälle negativ. 7,7% der Fälle wiesen ein falsch negatives Ergebnis auf. Für den Schnellschnitt ergaben sich eine Sensitivität von 80%, eine Spezifität von 100%, ein negativ prädiktiver Wert von 88%, ein positiv prädiktiver Wert von 100% und eine Effizienz von 92,3%.
- g) Immunhistochemie: Bei 21,5% der Fälle wurde der SN immunhistochemisch überprüft und war bei 2,8% positiv. Mittels der immunhistochemischen Untersuchung wurden bei 2 Patientinnen, die anfangs als nodalnegativ eingestuft waren, zusätzlich Mikrometastasen entdeckt.

#### **4. Operative Konsequenzen der Sentinelpatientinnen:**

- a) Operation der Mamma: 81,3% der Patientinnen wurden einer BET unterzogen und 18,7% einer Ablatio mamma.
- b) Operation der Axilla: 55,6% der Patientinnen wurden einer alleinigen SLNB unterzogen, 14,4% einer alleinigen konventionellen Axilladisektion und 30% erhielten beide Eingriffe in simultaner oder sekundärer Sitzung. Die Falsch-Negativ-Rate dieses Kollektivs betrug 1,8%.
- c) Postoperative Komplikationen der konventionellen Axilladisektion: Bei 14% der Patientinnen traten postoperativ Komplikationen auf. Davon machten

7,3% Serome, 3% Hämatome und 3,7% andere Komplikationen (Infektionen, Wundheilungsstörungen) aus.

d) Postoperative Komplikationen der SLNB: Bei 4,7% der Patientinnen traten postoperativ Komplikationen auf. Davon machten 0,3% Serome, 2,5% Hämatome und 1,9% andere Komplikationen (Infektionen, Wundheilungsstörungen) aus.

e) Nachresektion: Bei 20,6% der Patientinnen wurde eine Nachresektion durchgeführt, wovon 18,7% tumorfrei und 1,9% nicht tumorfrei waren.

**5. Adjuvante Chemotherapie:** 49,5% der Patientinnen wurden einer Chemotherapie unterzogen. Die Mehrzahl (32,6%) erhielt das EC-Schema.

**6. Adjuvante Hormontherapie:** 57% der Patientinnen wurden einer Hormontherapie unterzogen. Die Mehrzahl (49,5%) erhielt eine Tamoxifen-Therapie.

**7. Adjuvante Strahlentherapie:** 68,9% der Patientinnen wurden einer Strahlentherapie unterzogen.

## **4. DISKUSSION**

### **4.1. Gesamtkollektiv und Sentinelkollektiv**

Unsere Untersuchungen basieren auf einer seit vielen Jahren am Robert-Bosch-Krankenhaus vorgehaltenen Datenbank, die auf den Krankengeschichten, den pathologisch-anatomischen Berichten und den Akten des OSP beruhen. Das Gesamtkollektiv umfasst 2406 Patientinnen, wovon 369 Patientinnen zum Sentinelkollektiv gehören. Bei dieser Gruppe haben wir die Wertigkeit der SLNB untersucht. Dabei war von Interesse, ob die SLNB ein sicheres Verfahren zum Staging der Axilla ist und in wie weit die SLNB die konventionelle Axilladisektion ersetzen kann. Außerdem haben wir untersucht, ob die Prognose der Sentinelpatientinnen nach alleiniger SLNB vergleichbar ist mit der nach konventioneller Axilladisektion. Ein weiteres Ziel dieser Studie war die Morbiditätsrate beider Verfahren zu untersuchen und zu vergleichen.

### **4.2. Sentinelproblematik**

Mehrere Autoren konnten in den letzten Jahren viel versprechende Ergebnisse für die Prädiktion des Nodalstatus beim Mammakarzinom durch die SLNB aufzeigen (Roumen et al., 2001, Veronesi et al., 2001). Die SLNB ist nach den bisher vorliegenden Daten bei entsprechender Ausbildung eine sichere, zuverlässige und komplikationsarme Methode. Als weltweit erste Fachgesellschaft hat die Deutsche Gesellschaft für Senologie einen interdisziplinären Konsensus zur Anwendung der SLNB erarbeitet (Kühn et al., 2003). Diese Gesellschaft hat die SLNB wie folgt bewertet: „Unter der Voraussetzung einer geeigneten Patientinnenselektion sowie einer standardisierten und qualitätsgesicherten Durchführung stellt die SLNB eine geeignete Alternative für das axilläre Staging beim Mammakarzinom dar.“

Zielsetzung ist die Reduktion der operationsbedingten Morbidität im Schulter-Arm-Bereich ohne Verminderung der Staginggenauigkeit“.

Trotz zahlreicher viel versprechender Daten aus vielen Studien, hat man auch über schwankende Ergebnisse und über hohe Falsch-Negativ-Raten berichtet. Leider basieren die meisten der publizierten Studien und deren Ergebnisse auf relativ kleinen Fallzahlen und können deshalb nur bedingt bewertet werden. Viele Fragen über technische Details der Lymphographietechnik, Injektionstechnik und Injektionsvolumen sind ebenso ungeklärt, wie Fragen über die Prognose der Patientinnen und axillärer Rezidivrate nach alleiniger SLNB. Trotzdem hat diese Technik eine schnelle Verbreitung in der täglichen Routine gefunden. In mehreren Ländern Europas, in den USA und in großen Teilen Deutschlands wurde die Lymphonodektomie in Level I und II durch die SLNB ersetzt.

Edge et al. (2003) haben in diesem Zusammenhang Daten von 3075 Frauen analysiert, die außerhalb klinischer Studien eine SLNB erhalten hatten. Dabei kamen die Autoren zu dem Schluss, dass diese Technik mit gutem Erfolg bereits in verschiedenen Therapiezentren routinemäßig durchgeführt werden kann. Allerdings fürchten die Autoren, dass dadurch die Rekrutierung in laufende Studien negativ beeinflusst wird.

### **4.3. Diskussion der Ergebnisse**

Bei Patientinnen mit primärem Mammakarzinom ist der axilläre Lymphknotenstatus der wichtigste Prognosefaktor zur Abschätzung der Rezidivgefährdung und des Langzeitüberlebens (Fisher et al., 1994, Carter et al., 1989). Der axilläre Lymphknotenstatus ist ebenfalls entscheidender Faktor bei der Therapiewahl (Lin et al., 1993). Der Wert der konventionellen Axilladisektion hat jedoch in den letzten Jahren immer wieder zu Diskussionen geführt, da eine Diskrepanz zwischen hoher operationsbedingter Morbidität und

einem vergleichsweise geringen onkologischen Gewinn beim kleinen Mammakarzinom besteht (Chontos et al., 1997, Silverstein, et al., 1994). Die axilläre Lymphonodektomie ist in 20 - 30% mit akuten Komplikationen und bis zu 30% mit einem chronischen Lymphödem verbunden (Petrek et al., 2000). Um die Morbidität zu reduzieren, haben verschiedene Arbeitsgruppen vor einigen Jahren versucht die Axilladisektion auf den Level I der Axilla (bis zum Unterrand des M. pectoralis minor) zu beschränken. Obwohl die Morbidität mit dieser Methode niedriger wurde, ging dies zu Lasten der Aussagekraft (Steel et al., 1985, Kissin et al., 1982). Mit der Einführung der SLNB hoffte man eine Methode entwickelt zu haben, mit der man zuverlässig den Nodalstatus vorhersagen kann. Nodalnegativen Frauen würde man unter Voraussetzung einer akzeptablen Falsch-Negativ-Rate die Ausräumung axillärer Lymphknoten ersparen.

In der Literatur ist eine Studie von Veronesi et al. (2003) mit vergleichbarer Fallzahl (n=429) und ähnlichem Studiendesign verfügbar. Veronesi et al. berichteten über eine Detektionsrate von 99% mittels alleiniger Radioisotopentechnik und erzielten somit eine höhere Detektionsrate als unsere von 87,7%. Dieser Unterschied kann mit der Tatsache zusammenhängen, dass wir unsere Ergebnisse von Beginn der Lernphase an zusammenfassen. Wie auch bei der Studiengruppe von Veronesi (gemitteltes Follow-up von 46 Monaten) erzielte unser Sentinelkollektiv (gemitteltes Follow-up von 35,2 Monaten) keine schlechtere Überlebensrate, als die der Patientinnen die mit einer konventionellen Axilladisektion behandelt worden waren.

#### **4.3.1. Detektion des Sentinellymphknoten**

Unsere intraoperative Detektionsrate lag bei 87,7%. In der Literatur wird ein Wert für die intraoperative Detektionsrate zwischen 86% und 98,7% angegeben. Die Detektionsrate sollte in Übereinstimmung mit den nationalen und internationalen Empfehlungen über 90% liegen. Die im Vergleich mit der aktuellen Literatur relativ niedrige Detektionsrate könnte sich dadurch erklären,

dass die vorliegende Arbeit die Ergebnisse von Beginn der Studie an zusammenfasst, während andere Arbeitsgruppen mit hohen Fallzahlen über die jüngsten Resultate nach Durchlaufen der Lernphase berichteten.

In unserer Studie wurde zur Darstellung des SN die Radioisotopentechnik benutzt, wobei man in 9 Fällen die Blaufarbstoffmethode als zusätzliches Hilfsmittel benutzt hat. Die durchaus höhere Auffindungsrate der kombinierten Technik wird von zahlreichen anderen Autoren berichtet (Cox et al., 1998, McMasters et al., 2000, Pijpers et al., 2000).

Tab. 21 beschreibt die Vor- und Nachteile zwischen der Farbstoff- und Radiokolloidmethode.

**Tab. 21: Methodenvergleich der Farbstoff- und Radiokolloidmethode**

	<b>Farbstoff</b>	<b>Radiokolloid</b>
<b>Zeitplan</b>	Einzeitig	Mehrzeitig
<b>Kosten, Logistik</b>	Niedrig	Hoch
<b>Spezifische Probleme</b>	Kurzes Zeitfenster, Blaufärbung der Haut, größerer Hautschnitt	Überstrahlungseffekt

Die Vorteile der Farbstoffmarkierung sind der geringe logistische, finanzielle und zeitliche Aufwand. Es sind nur einige Milliliter Farbstoff erforderlich und die Markierungsschritte erfolgen alle intraoperativ innerhalb weniger Minuten. Die Nachteile sind das kurze Zeitfenster, da die angefärbten Lymphknoten sich nach einiger Zeit wieder entfärben. Zusätzlich kann eine störende kosmetische Hautfärbung für eine längere Zeit bestehen. Außerdem ist wegen der unbekanntem Lokalisation des SN ein größerer Hautschnitt erforderlich.

Die Vorteile der Radiokolloidmethode bestehen darin, dass man durch die lange Radiokolloidspeicherung in den Lymphknoten ein Aufsuchen des SN ohne Zeitdruck verrichten kann. Die Nachteile sind der erhebliche logistische Aufwand durch die Zerteilung der Methode (Markierung in der Nuklearmedizin und intraoperative Detektion). Es besteht auch die Gefahr, dass bei der

Applikation des Radiokolloids ein Überstrahlungseffekt des Primärtumors besteht, so dass peritumorale Lymphknoten nicht in vivo detektiert werden.

Andere Studien benutzten zur Auffindung des SN eine der beiden vorab genannten Methoden. Die Arbeitsgruppe von Veronesi (1997, 1999) führte ausschließlich die Radionuklidmethode durch und beschrieb Detektionsraten von 95%-99%. Wiederum führte die Arbeitsgruppe von Giuliano et al. (1997) die Farbstoffmethode durch und beschrieb Detektionsraten von fast 93%. Nach entsprechender Erfahrung konnte sowohl in uni- als auch in multizentrischen Studien gezeigt werden, dass mit jeder Methode und Form mit zunehmender Erfahrung Auffindungsraten von über 95% erreicht werden können (Martin et al., 2000, Borgstein et al., 1998, Pichler-Gebhard et al., 2002).

Die onkologische Sicherheit der SLNB ist durch die Rate übersehener nodalpositiver Patientinnen und damit die Falsch-Negativ-Rate definiert (Kühn et al., 2001). Die akzeptierte Falsch-Negativ-Rate ist Gegenstand heftiger Diskussionen (McMasters et al., 1998, Rozenberg et al., 1999). Diese sollte nach nationalen und internationalen Empfehlungen die 5%-Marke nicht überschreiten (Schrenk et al., 2001). Man erhofft sich in Zukunft durch eine verbesserte Patientenpopulation und mehr Erfahrung der Operateure die Falsch-Negativ-Rate noch mehr zu reduzieren. In einer großen Multizenter-Studie von Krag et al. (1998) variierte bei 443 Patientinnen die Falsch-Negativ-Rate zwischen 0 und 28,6% (gemittelter Wert 11,4%).

Haid et al. (2003) vertreten die Meinung, dass in einer Institution, die mindestens 50 nachweisliche negative SN nach erfolgreich durchgeführter SLNB vorweisen kann, auf eine Axilladisektion verzichtet werden sollte, da nur hier die notwendige „kollektive“ Erfahrung der beteiligten Chirurgen, Nuklearmedizinern und Pathologen vorhanden ist. Eine Studie von Cody et al. (1999) hat gezeigt, dass die höchsten Falsch-Negativ-Raten in den ersten 15 Operationen stattfinden. Danach sinkt die Rate auf 2 – 5%, ohne jemals die 0% erreichen zu können.

Die Gruppe unserer 111 Patientinnen welche mit einer SLNB und anschließender konventioneller Axilladisektion behandelt worden sind, wiesen

eine Falsch-Negativ-Rate von 1,8% auf. Mit diesem Wert konnten wir in unserer Studie die international empfohlenen Werte erreichen.

Tab. 22 beschreibt in einer Metaanalyse die Detektionsrate verschiedener Studiengruppen.

**Tab. 22: Metaanalyse zur SLNB (aus Kolberg et al., 2004)**

<b>Methode</b>	<b>Patientenzahl</b>	<b>SN identifiziert (%)</b>	<b>Falsch-Negativ Rate (%)</b>
<b>Technetium (12 Studien)</b>	1823	1680 (92%)	41/661 (6%)
<b>Farbstoff (4 Studien)</b>	484	373 (77%)	11/133 (8%)
<b>Technetium und Farbstoff (4 Studien)</b>	196	183 (93%)	3/67 (4%)
<b>Zusammen</b>	2503	2236 (89%)	55/861 (6%)

Dabei variierten die Detektionsraten des SN von 2503 Patientinnen zwischen 77 und 93%. Die Falsch-Negativ-Rate wurde zwischen 4 und 8% angegeben.

#### **4.3.2. Größe des Tumors in Bezug zur Detektionsrate des Sentinellymphknoten**

Die Tumorgöße hatte in unserer Studie entsprechend anderen Studienergebnissen keinen Einfluss auf die Detektionsrate (Hill et al., 1999). Die Anzahl der „Versager“ lag bei 7 Patientinnen in der T1-Gruppe und bei 6 Patientinnen in der T2-Gruppe. Veronesi et al. (1997) beschreiben eine tendenziell höhere Detektionsrate für kleine Tumoren. Rhuil et al. (1998) weisen eine statistisch signifikant niedrigere Detektionsrate für T3/4-Tumoren

gegenüber T1/2-Tumoren nach. Karzinome der Stadien T3 und T4 waren außer einigen Fehleinschätzungen nach Empfehlungen der Konsensus Konferenz in Philadelphia, 2001 (Schwartz et al., 2002) nicht in unserer Studie vertreten.

#### **4.3.3. Immunhistochemie und Mikrometastasen bei der SLNB**

Die SLNB ermöglicht eine Verbesserung der Aufarbeitung des Lymphknotens, so dass durch Immunhistochemie Mikrometastasen und okkulte Tumorzellen vermehrt nachgewiesen werden. In der Literatur wird die Rate der durch die SLNB zusätzlich detektierter nodalpositiver Patientinnen mit 7%-36% angegeben (Chu et al., 1999, Pendas et al., 1999, Turner et al. 1999). In einer größeren Untersuchung konnte die International Breast Cancer Study Group (Cote et al., 1999) bei 736 Patientinnen zeigen, dass in 20% der Fälle, die ursprünglich als nodalnegativ klassifiziert wurden, Mikrometastasen nachweisbar waren. In unserer Studie konnten bei 37 Patientinnen (11,7%) Mikrometastasen aufgefunden werden. Bei 2 Patientinnen, die anfangs als nodalnegativ klassifiziert wurden, konnten durch die immunhistochemische Untersuchung zusätzlich Mikrometastasen detektiert werden. Bei Giuliano et al. (1995) fanden sich in 13% der Fälle zusätzlich Mikrometastasen.

Ungeklärt ist derzeit die klinische Bedeutung von Mikrometastasen für das Gesamtüberleben und das rezidivfreie Überleben. Manche Autoren messen dem Vorhandensein von Mikrometastasen eine wichtige prognostische Bedeutung zu und plädieren für deren Entdeckung mit der Hilfe von immunhistochemischen Untersuchungen (Cote et al., 1999). Dowlatshahi et al. (1997) zeigten, dass das Vorliegen von Mikrometastasen die Prognose der Patientinnen deutlich verschlechtert. Mc Guckin et al. (1996) konnte in multivariater Analyse zeigen, dass der Nachweis von Mikrometastasen einen unabhängigen Marker für das rezidivfreie Überleben darstellt, nicht jedoch für das Gesamtüberleben.

Nachdem die Wertigkeit der Mikrometastasen für das weitere operative Vorgehen (Axilladisektion ja oder nein) als auch für adjuvante

Therapieentscheidungen derzeit noch unklar ist, wird in mehreren vorliegenden Konsensusberichten der Verzicht auf die immunhistochemische Untersuchung empfohlen (Schwartz et al., 2002, Kühn et al., 2003). Die Anwendung der Immunhistochemie bei negativem HE-Schnitt erfolgte in unserer Studie auch nicht in serieller Aufarbeitung, wegen des logistischen und finanziellen Aufwandes. Bei Nachweis von Mikrometastasen, wurde in den Therapieempfehlungen entsprechend einem N0-Status verfahren (Rody et al., 2004). Isolierte Tumorzellen im SN stellen nach allgemeiner Übereinkunft derzeit keine Indikation für eine Axilladisektion oder andere Therapieentscheidungen dar.

#### **4.3.4. Schnellschnittuntersuchung des Sentinellymphknoten**

Mehrfach wurde die Sinnhaftigkeit der intraoperativen Schnellschnittuntersuchung des SN diskutiert. Ein Vorteil der intraoperativen Schnellschnittuntersuchung bietet sich, wenn man Tumordinfiltrate nachweisen bzw. ausschließen kann, um eventuelle Zweiteingriffe zu vermeiden. Eine intraoperative Schnellschnittuntersuchung am SN wurde in unserer Studie bei 143 Patientinnen durchgeführt. Dabei wurde intraoperativ die Histologie des Nodalstatus in 11/143 Fällen (7,7%) als falsch negativ eingestuft. Die Sensitivität der intraoperativen Schnellschnittuntersuchungen liegt in unserer Studie bei 80% und der negativ prädiktive Wert bei 88,8%. Diese Werte sind mit der Literatur vergleichbar (Veronesi et al., 1999). Die intraoperative Schnellschnittuntersuchung wird im Robert-Bosch-Krankenhaus aufgrund der falsch negativen Ergebnisse seit dem Jahre 2001 nicht mehr angewendet.

#### **4.3.5. A. Mammaria-interna-Sentinellymphknoten**

Bei großen Tumoren, jungen Patientinnen und nachgewiesenem axillärem Lymphknotenbefall steigt das Risiko für den Befall der Mammaria-interna-

Lymphknoten. Studien haben gezeigt, dass vor allem durch tiefe Applikation des Tracers bzw. des Farbstoffs die Mammaria-interna-Lymphknoten besser dargestellt werden (Roumen et al., 1999, Shimazu, et al., 2003). Parasternale und extra-axilläre SN fanden sich in unserem Patientengut bei 45 Patientinnen (13,4%), alleinige parasternale Anreicherungen bei 9 Patientinnen (2,6%). Diese wurden bei unseren Studienpatientinnen nicht exstirpiert. Die Exstirpation von Mammaria-interna-Lymphknoten erfolgt nur in wenigen Studien im Rahmen von prospektiven Studien (Tab. 23). Diese Gruppen haben jeweils deutlich geringere Detektionsraten der Mammaria-interna-Lymphknoten beschrieben (63-73%). Bei der Exzision dieser Lymphknoten traten als typische Komplikationen ein Pneumothorax und Verletzungen der A. Mammaria interna auf. Eine Markierung von einem SN im Bereich der A. Mammaria interna konnte in diesen Studien bei 2,4%-25,3% beobachtet werden, wobei in 14%-26% dieser Fälle eine Metastasierung nachweisbar war. Bis heute ist jedoch unklar, welchen Einfluss die Mammaria-interna-Sentinellymphknoten auf das Management, das krankheitsfreie Überleben und Gesamtüberleben haben. Daher können entsprechende Empfehlungen zur routinemäßigen Exzision nicht ausgesprochen werden. Sollte jedoch bei positivem Lymphknoten auch ein Befall der A. Mammaria interna nachweisbar sein, sollte dieser Bereich mit in die Radiotherapie einbezogen werden.

**Tab. 23: Studien zur Exstirpation von Mammaria-interna-Lymphknoten**

<b>Galimberti</b> et al., 2001, EJC, ECC011, Abstr Book 37, (Suppl 6), 270
<b>Van der Ent</b> et al., 2001, Ann Surg, 234 (1), 79 – 84
<b>Dupont</b> et al., 2001, Am J Surg, 182, 321 – 324
<b>Jansen</b> et al., 2000, Br J Surg, 87, 920 – 925
<b>Johnson</b> et al., 2000, Am J Surg, 179, 386 – 388

#### **4.3.6. Morbidität der konventionellen Axilladisektion versus alleiniger SLNB**

In unserem Patientenkollektiv zeigte sich im akuten Stadium eine deutlich geringere postoperative Morbidität nach der SLNB als nach der konventionellen Axilladisektion (4,7% versus 14%). Dasselbe konnte auch in anderen Studien bestätigt werden. Giuliano et al. (2000) zeigte in seiner Studie eine Morbiditätsrate nach konventioneller Axilladisektion von 35%, im Gegensatz zur Sentinelgruppe, wo die Rate nur 3% betrug. Schrenk et al. (2000) verglich 2 Gruppen von je 35 Patientinnen und stellte ebenfalls fest, dass die Morbiditätsrate in der Sentinelgruppe deutlich niedriger war, als in der Gruppe mit konventioneller Axilladisektion. Blanchard et al. (2003) verglich in einem großen Kollektiv von 1253 Patientinnen die Morbidität der Axilladisektion versus alleiniger SLNB. Serome traten bei Blanchard in 24% versus 7% auf und Lymphödeme in 34% versus 6%. In unserer Studie lagen die Werte zum Entstehen von Seromen bei 7,3% versus 0,3%. Das Auftreten von Lymphödemem nach alleiniger SLNB wurde in anderen Studien nur vereinzelt und vorübergehend beobachtet (Sener et al., 2001). In einer Studie von Roumen et al. (2001) hatte keine der 100 operierten Patientinnen nach gemittelt 24 Monaten Follow-up ein Lymphödem entwickelt. In unserem Studienkollektiv sind bislang keine Lymphödeme aufgetreten.

#### **4.3.7. Langzeitüberleben der Sentinelpatientinnen**

Die Frage ob die nodalnegativen Patientinnen in ihrem Überleben benachteiligt sind, weil bei ihnen keine konventionelle Axilladisektion durchgeführt worden ist, bleibt bis heute ungeklärt. Die Studiengruppe von Veronesi et al. (2003) hat erstmalig Daten zum Gesamtüberleben publiziert, mit einem Follow-up von 60 Monaten. Das Ergebnis ihrer Arbeit konnte keinen statistisch signifikanten Unterschied zum Gesamtüberleben zwischen der SLNB und der konventionellen Axilladisektion zeigen. Krag et al. (2003) erwarten nicht, dass

sich durch die SLNB das Gesamtüberleben verbessern wird, aber gleiche Überlebensraten erzielt werden. Wir konnten mit unserer Arbeit deutlich machen, dass die SLNB keine schlechtere Überlebensrate aufweist, als die der konventionellen Axilladissektion. Diese Konklusion würde die SLNB als eine sichere, gleichwertige Methode zur konventionellen Axilladissektion darstellen. Es werden jedoch noch zahlreiche wissenschaftliche Studien mit hoher Fallzahl und langen Follow-up's benötigt, um die vorgelegte These zu verifizieren.

Derzeit laufen mehrere prospektiv randomisierte Studien um Antworten auf diese und andere ungeklärte Fragen über die SLNB geben zu können:

- KISS-Studie  
(Klinische Interdisziplinäre Sentinel Studie) aus Deutschland
- NSABP-32-Studie  
(National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project)
- ACOSOG-Z0010 und Z0011-Studie  
(The American College of Surgeons Oncology Group)
- AMAROS-Studie der EORTC  
(European Organisation of Research and Treatment of Cancer)
- ALMANAC-Studie der BASO  
(Axillary Lymphatic Mapping Against Nodal Axillary Clearance–Studie der British Association of Surgical Oncology)

## 4.4. Überlegungen

Durch die Entnahme eines oder wenigen „erstdrainierenden“ Lymphknoten (Sentinel Node), könnte der Nodalstatus bestimmbar sein. Um bei gleich bleibender onkologischer Sicherheit die Morbiditätsrate zu reduzieren und eine frühere Rehabilitation zu erreichen, wurde in Anlehnung an die Erfahrungen der SLNB beim malignen Melanom und beim Peniskarzinom diese Technik auch beim Mammakarzinom evaluiert. Viele Studien haben bisher die SLNB als operatives, minimal-invasives Stagingverfahren etabliert, das bei gleich bleibender onkologischer Sicherheit die postoperative Morbidität deutlich reduziert.

Interessant ist auch die Frage der axillären Rezidivrate nach alleiniger SLNB. Mehrere Studien haben die axilläre Rezidivrate, wenn auch mit relativ kurzem Follow-up, untersucht (Tab. 24). Dabei wurden bei insgesamt 4064 Patientinnen mit einem gemittelten Follow-up von 30,25 Monaten, insgesamt 11 Axillarezidive detektiert. Im Gegensatz dazu wurde bei einer retrospektiven Erhebung an 4669 Patientinnen mit etwa gleichem Follow-up, die eine konventionelle Axilladisektion erhalten hatten, 59 axilläre Rezidive gefunden (De Boer et al., 2001). Daraus könnte man die Schlussfolgerung ziehen, dass Patienten nach einer SLNB deutlich weniger axilläre Rezidive aufweisen, als diejenigen nach konventioneller Axilladisektion. Leider ist jedoch das gemittelte Follow-up von 30,25 Monaten zu kurz, um diese These zu verifizieren. In unserem Studienkollektiv wurde bei insgesamt 2 Patientinnen die einer SLNB unterzogen waren, ein axilläres Rezidiv detektiert. Allerdings ist zu beachten, dass eine Patientin trotz einer Tumorgöße über 3 cm eine konventionelle Axilladisektion ablehnte. Die andere Patientin wurde trotz Rezidiv im oberen äußeren Quadranten auf ihren Wunsch hin nur mit einer SLNB behandelt. Es handelt sich demnach in beiden Situationen um Fälle, die nicht die Einschlusskriterien einer SLNB erfüllten.

In Anlehnung an die Konsensuskonferenz in Philadelphia sollte die axilläre Rezidivrate innerhalb von 3 Jahren den 2%-Wert nicht überschreiten (Schwartz et al., 2002).

Mehrere prospektiv randomisierte Studien sind, wie schon im Kapitel 4.3.7. erwähnt, in Gange, um unter anderem die Frage der axillären Rezidivrate zu beantworten.

**Tab. 24: Axilläre Rezidivrate nach alleiniger SLNB**

<b>Autoren</b>	<b>Anzahl der Patientinnen</b>	<b>Medianes Follow-up in Monaten</b>	<b>Axilläre Rezidive</b>
<b>Giuliano et al., 2000</b>	67	39	0
<b>Roumen et al., 2001</b>	100	24	1 (1%)
<b>Roka et al., 2002</b>	393	20	2 (0,5%)
<b>Chung et al., 2002</b>	206	26	3 (1,4%)
<b>Veronesi et al., 2003</b>	167	46	0
<b>Blanchard et al., 2003</b>	685	29	1 (0,1%)
<b>Naik et al., 2004</b>	2340	31	3 (0,1%)
<b>Van der Vegt et al., 2004</b>	106	35	1 (1,0%)
<b>Total</b>	4064	31,25	11 (0,51%)

## 4.5. Ausblick

Die bisher veröffentlichten Ergebnisse der SLNB hat die Diskussion um das Ausmaß und die Notwendigkeit einer axillären Lymphknotenentfernung neu entfacht. Bei circa 40% aller invasiven Mammakarzinome können primär befallene Lymphknoten bei Erstdiagnose eines Mammakarzinoms gefunden werden. Etwa 60% aller Patientinnen sind somit bei Erstdiagnose nodalnegativ und erhalten mit einer Axilladisektion eine operative Übertherapie, die mit einer erheblichen akuten und chronischen Morbidität im Schulter-Arm-Bereich einhergehen kann. In zahlreichen uni- und multizentrischen Studien konnte die Richtigkeit und Anwendbarkeit der SLNB belegt werden. Aus diesem Grund wird die SLNB zur signifikanten Morbiditätsverminderung an vielen Zentren bei Karzinomen bis 3 cm und klinisch negativer Axilla als Routineverfahren eingesetzt.

Für die Zukunft könnte es von Interesse sein, ungeklärte Fragen, bezogen auf die lokoregionäre Rezidivrate und das Gesamtüberleben zu beantworten. Auch werden mit Zunahme der Mammographiescreening-Untersuchungen die durchschnittlichen Tumordurchmesser bei Erstdiagnose eines Mammakarzinoms abnehmen. Da zwischen der Tumorgöße und der Rate befallener Lymphknoten eine deutliche Korrelation besteht, ist zu erwarten, dass damit auch der prozentuale Anteil nodalpositiver Tumoren reduziert wird (Silverstein et al., 2001). Diesen vielen nodalnegativen Frauen könnte durch die SLNB erhebliche Morbidität erspart bleiben, ohne deren Prognose ungünstig zu beeinflussen.

## 5. ZUSAMMENFASSUNG

Mit dieser Arbeit versuchten wir die Validität der SLNB beim Mammakarzinom zu untersuchen und zu prüfen, inwieweit die SLNB den bisher operativen Goldstandard der Axilladisektion von Level I und Level II ersetzen kann.

Von Dezember 1997 bis Dezember 2003 wurden im Robert-Bosch-Krankenhaus Stuttgart 369 Patientinnen mit histologisch gesichertem Mammakarzinom einer operativen Behandlung unterzogen. Bei klinisch negativer Axilla und Tumordurchmesser < 3 cm, wurde die SLNB als alleiniger Eingriff angeboten.

Die klinischen Daten unserer Studienpatientinnen wurden den Krankenakten, den pathologisch-anatomischen Berichten und den Akten des Onkologischen Schwerpunkt Stuttgarts (OSP) entnommen.

In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass die SLNB mit einer Falsch-Negativ-Rate von 1,8% (bei 111 Patientinnen wobei beide Operationsverfahren angewendet wurden), eine hohe Zuverlässigkeit für die Prädiktion des Nodalstatus beim Mammakarzinom aufweist.

Die Prognose unserer Studienpatientinnen ist deutlich besser als die Prognose aller Patientinnen mit Mammakarzinom. Die 5-Jahres-Überlebensrate der Sentinelpatientinnen lag in Stadium I bei 96,8% und in Stadium II bei 94,2% (versus 85% in Stadium I und 40-60% in Stadium II aller Patientinnen mit Mammakarzinom). Beim Vergleich der Sentinelpatientinnen mit dem Gesamtkollektiv (angepasst an T-Stadium und Operationsjahr) konnten wir nur eine minimal verbesserte 5-Jahres-Überlebensrate beobachten. Diese lag im Sentinelkollektiv bei 87,96% und im Gesamtkollektiv bei 84,33% ( $p=0,273$ ). Daraus kamen wir zu dem Entschluss, dass die Prognose der Sentinelpatientinnen sich nicht erheblich verbessert, aber auch sicher nicht verschlechtert im Gegensatz zum Gesamtkollektiv.

Die Komplikationsrate nach einer SLNB war in unserer Studie reduziert im Gegensatz zur konventionellen Axilladisektion. Diese betrug nach einer SLNB 4,7% und nach einer konventionellen Axilladisektion 14%. In unserer

Studiengruppe sind bislang keine Lymphödeme aufgetreten. Deshalb kommen wir zu dem Entschluss, dass die postoperative Morbidität nach einer SLNB deutlich vermindert ist.

In unserem Studienkollektiv sind bislang 2 Axillarezidive aufgetreten. Allerdings handelte es sich hierbei um Patientinnen, welche nicht die Einschlusskriterien erfüllten und auf ihren Wunsch hin mit einer SLNB behandelt worden waren. Es gab demnach bislang kein Axillarezidiv in der Gruppe der Patientinnen, welche die Einschlusskriterien für eine SLNB erfüllten. Daraus lässt sich schließen, dass die Rate der Axillarezidive nach alleiniger SLNB nicht erhöht ist.

Welchen Einfluss die Mammaria-interna-SLNB auf Management und Prognose der Patientinnen hat, konnten wir in unserer Studie nicht beantworten, weil keine Exzision dieser Lymphknoten in unserer Klinik erfolgte.

Zusammenfassend halten wir die SLNB für eine sichere, zuverlässige und komplikationsarme Methode, die unter der Voraussetzung einer geeigneten Patientinnenselektion sowie einer standardisierten und qualitätsgesicherten Durchführung, eine geeignete Technik für das axilläre Staging beim Mammakarzinom darstellt.

Es werden aber erst Langzeitresultate mehrerer zurzeit noch laufender Studien darüber entscheiden, inwieweit die Axilladisektion beim Mammakarzinom durch die SLNB ersetzt werden kann und ob sich das Gesamtüberleben der Sentinelpatientinnen verbessert, verschlechtert oder gleich bleibt. Durch diese prospektiven Studien soll sichergestellt werden, dass dieses viel versprechende operative Verfahren den Stellenwert in der klinischen Routine erhält, den es ohne Zweifel verdient hat.

## 6. LITERATURVERZEICHNIS

**Armstrong, K., Eisen, A., Weber, B. (2000)**

Assessing the risk of breast cancer  
N Engl J Med, 342, 564 – 571

**Bilchert-Toft, M., Smola, M.G., Cataliotti, L., O'Higgins, N. (1997)**

Principles and guidelines for surgeons – management of symptomatic breast cancer  
Eur J Surg Oncol, 23, 101 – 109

**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

**Borgstein, P.J., Pijpers, R., Comans, E.F., van Diest, P.J., Boom, R.P., Meijer, S. (1998)**

Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: guidelines and pitfalls of lymphoscintigraphy and gamma probe detection  
J Am Coll Surg, 186, 275 – 283

**Cabanas, R. (1977)**

An approach for the treatment of penile carcinoma  
Cancer, 39, 456 – 466

**Carter, C.L., Allen, C., Henderson, D.E. (1989)**

Relation of tumor size, lymph node status and survival in 24740 breast cancer cases  
Cancer, 73, 505 – 508

**Chontos, A.J., Maher, D.P., Ratzer, E.R., Fenoglio, M.E. (1997)**

Axillary lymph node dissection: is it required in T1a breast cancer?  
J Am Coll Surg, 184 (5), 493 – 498

**Chu, K.U., Turner, R.R., Hansen, N.M., Brennan, M.B., Giuliano, A.E. (1999)**

Sentinel node metastasis in patients with breast carcinoma accurately predicts immunohistochemically detectable nonsentinel node metastasis  
Ann Surg Oncol, 6 (8): 756 – 761

**Chung, M.A., Steinhoff, M.M., Cady, B. (2002)**

Clinical axillary recurrence in breast cancer patients after a negative sentinel node biopsy  
Am J Surg, 184, 310 – 314

**Cody, H.S., Hill, A.D.K., Tran, K.N. (1999)**

Credentialing for breast lymphatic mapping: How many cases are enough?  
Ann Surg, 229, 723 – 728

**Cote, R.J., Peterson, H.F., Chalwun, B., Gelber, R. (1999)**

Role of immunohistochemical detection of lymph node metastasis in  
management of breast cancer.  
International Breast Cancer Study Group  
Lancet, 354, 896 – 900

**Cox, C.E., Pendas, S., Cox, J.M., Joseph, E., Shons, A.R., Yeatman, T., Ku,  
N.N., Lyman, G.H., Berman, C., Haddad, F., Reintgen, D.S. (1998)**

Guidelines for sentinel node biopsy and lymphatic mapping of patients with  
breast cancer  
Ann Surg, 227 (5), 645 – 651

**De Boer, R., Hillen, H.F., Roumen, R.M., Rutten, H.J., van der Sangen, M.J.,  
Voogd, A.C. (2001)**

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

**Delorme, S. (2004)**

Mammakarzinom – Sonographie und Magnetresonanzmammographie  
Radiologe, 44, 621 - 640

**Dowlatshahi, K., Fan, M., Snider, H.C., Habib, F.A. (1997)**

Lymph node micrometastases from breast carcinoma: reviewing the dilemma  
Cancer, 80, 1188 - 1197

**Dupont, E.L., Salud, C.J., Peltz, E.S. (2001)**

Clinical relevance of internal mammary node mapping as a guide to radiation  
therapy  
Am J Surg, 182, 321 – 324

**Edge, S.B., Niland, J.C., Bookman, M.A. (2003)**

Emergence of sentinel node biopsy in breast cancer as standard-of-care in  
academic comprehensive cancer centers  
J Natl Cancer Inst, 95, 1514 - 1521

**Eiermann, W., Bauerfeind, I., Baumeister, R.G.H., de Waal, J.C., Fügen, Th.,  
Funke, I., Gabka, C., Höß, C., Lebeau, A., Plattner, B., Raab, G., Untch, M.  
(2003)**

Mammakarzinome: Operative Therapie des primären Mammakarzinoms  
Tumorzentrum München, 82 – 88

**Engel, J., Schubert-Fritschle, G., Hölzel, D. (2001)**

Mammakarzinome: Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge:  
Tumorzentrum München, 12-13

**Fisher, B., Anderson, S. (1994)**

Conservative surgery for the management of invasive and non-invasive  
carcinoma of the breast: NSABP trials  
World J Surg, 18, 63 – 69

**Fisher, B., Bryant, J., Margolese, RG., Deutsch, M., Fisher, ER., Jeong, HJ.,  
Wolmark, N. (2002)**

Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy,  
lumpectomy and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast  
cancer  
N Engl J Med, 347, 1233 – 1241

**Galimberti, V., Arnone, P., Pesci Feltri, A., Veronesi, U. et al. (2001)**

Stage migration in Breast Cancer after biopsy of internal mammary lymph  
nodes  
EJC, ECC011, Abstr Book 37, (Suppl 6), 270

**Geraedts, M., Kugler, C. (2003)**

Versorgungsforschung beim Mammakarzinom  
Gynäkologe, 36, 878 – 883

**Giuliano, A.E., Kirgan, D.M., Guenther, J.M. (1994)**

Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer  
Am Surg, 220, 391 – 401

**Giuliano, A.E., Dale, P.S., Turner, R.R., Morton, D.L. (1995)**

Improved Axillary Staging of Breast Cancer with Sentinel Lymphadenectomy  
Ann Surg, 222, 394 – 401

**Giuliano, A.E., Jones, R.C., Brennan, M., Statman, R. (1997)**

Sentinel lymphadenectomy in breast cancer  
J Clin Oncol, 15, 2345 – 2350

**Giuliano, A.E., Haigh, P., Brennan, M., Hansen, N., Kelley, M., Ye, W.,  
Glass, E., Turner, R.R. (2000)**

Prospective Observational Study of Sentinel Lymphadenectomy without further  
axillary dissection in patients with Sentinel Node-negative breast cancer  
J Clin oncol, 18, 2553 – 2559

**Haid, A., Kühn, T., Konstantiniuk, P., Köberle-Wührer, R., Knauer, M.,  
Kreienberg, R., Zimmermann, G. (2002)**

Shoulder-Arm morbidity following axillary dissection and sentinel node biopsy  
for breast cancer  
E J Surg Oncol, 28, 705 – 710

- Haid, A., Köberle-Wührer, R., Offner, F., Jasarevic, Z., Fritzsche, H., Zimmermann, G. (2003)**  
Klinische Wertigkeit und zukünftige Aspekte der „Sentinel Node Biopsy“ beim Mammakarzinom  
Chirurg, 74, 657 – 664
- Hill, A.D., Tran, K.N., Akhurst, T., Yeung, H., Yeh, S.D., Rosen, P.P., Borgen, P.I., Cody, H.S. (1999)**  
Lessons learned from 500 cases of lymphatic mapping for breast cancer  
Ann Surg, 229 (4), 528 – 535
- Jansen, L., Doting, M.H., Rutgers, E.J. (2000)**  
Clinical relevance of sentinel lymph nodes outside the axilla in patients with breast cancer  
Br J Surg, 87, 920 – 925
- Johnson, N., Soot, L., Nelson, J. (2000)**  
Sentinel node biopsy and internal mammary lymphatic mapping in breast cancer  
Am J Surg, 179, 386 – 388
- Jonat, W., Holweg, M. (2001)**  
Mammakarzinom: Aktuelle Diagnostik und Therapie  
Bremen: Uni-Med Verlag AG, 14
- Kissin, M.W., Thompson, P.H., Price, A.B. (1982)**  
The inadequacy of axillary sampling in breast cancer  
Lancet, 1, 1210 – 1212
- Kitagawa, Y., Burian, M., Kitajima, M. (2004)**  
Zur Methodik des Sentinel Lymph Node Mapping  
Chirurg, 75, 751 – 757
- Kolberg, H.C., Friedrich, M., Diedrich, K. (2004)**  
Sentinel-Lymphknoten-Biopsie in der Therapie des Mammakarzinoms: Historischer Überblick und aktueller Stand  
Gynäkologe, 37, 654 - 661
- Krag, D., Weaver, D.L., Alex, J.C. (1993)**  
Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe  
Surg Oncol, 2, 335 – 340
- Krag, D., Weaver, D., Ashikaga, T., Moffat, F., Klimberg, V.S., Shriver, C., Feldman, S., Kusminsky, R., Gadd, M., Kuhn, J., Harlow, S., Beitsch, P. (1998)**  
The sentinel node in breast cancer – a multicenter validation study  
N Engl J Med, 339(14), 941 – 946

**Krag, D., Ashikaga, T. (2003)**

The design of trials comparing Sentinel-Node Surgery and axillary resection  
N Engl J Med, 349 (6), 603 - 605

**Kreienberg, R., Volm, T., Möbus, V., Alt, D. (2002)**

Management des Mammakarzinoms  
Berlin: Springer Verlag, 13

**Kühn, T., Santjohanser, C., Koretz K., Böhm, W., Kreienberg, R. (1999)**

Die Sentinel-Node-Biopsie beim Mammakarzinom und farbstoffinduzierter  
Lymphographie  
Geburtsh Frauenheilk, 59, 142 – 149

**Kühn, T., Vogl, F.D., Santjohanser, C., Kotzerke, J., Schirrmeister, H.,  
Grimm, S., Koretz, K., Kreienberg, R. (2001)**

Sentinel-Node-Biopsie beim Mammakarzinom: Ergebnisse einer prospektiven  
Multizenterstudie  
Geburtsh Frauenheilk, 61, 376 – 383

**Kühn, T., Bembenek A., Büchels, H., Decker, T., Dunst, J., Müllerleile, U.,  
Munz, D.L., Ostertag, H., Sautter-Bihl, M.L., Schirrmeister, H., Tulusan,  
A.H., Untch, M., Winzer, K.J., 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

**Lin, P.P., Allison, D.C., Wainstock, J., et al. (1993)**

Impact of axillary lymph node dissection on the therapy of breast cancer  
patients  
J Clin Oncol, 11, 1536 – 1544

**Martin, R.C., Edwards, M.J., Wong, S.L., Tuttle, T.M., Carlson, D.J., Brown,  
C.M., Noyes, R.D., Glaser, R.L., Venekotter, D.J., Turk, P.S., Tate, P.S.,  
Sardi, A., Cerrito, P.B., McMasters, K.M. (2000)**

Practical guidelines for optimal gamma probe detection of sentinel lymph nodes  
in breast cancer: results of a multi-institutional study  
Surgery, 128, 139 - 144

**McGuckin, M.A., Cummings, M.C., Walsh, M.D., Hohn, B.G., Bennett, I.C.,  
Wright, R.G. (1996)**

Occult axillary node metastases in breast cancer: the detection and prognostic  
significance  
Br J Cancer, 73, 88 - 95

**McMasters, K.M., Giuliano, A.E., Ross, M.I. (1998)**

Sentinel Node Biopsy for breast cancer. Not yet the standard of care  
N Engl J Med, 339, 990 – 995

**McMasters, K.M., Tuttle, T.M., Carlson, D.J., Brown, C.M., Noyes, R.D.,  
Glaser, R.L., Venekotter, 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 multi-institutional practice when optimal technique is used  
J Clin Oncol, 18 (13), 2560 - 2566

**Morton, D.L., Wen, D.R., Wong, J.H. (1992)**

Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma  
Arch Surg, 127, 392 – 399

**Naik, A.M., Fey, J., Gemignani, M., Heerdt, A., Montgomery, L., Petrek, J.,  
Port, E., Sacchini, V., Sclafani, L., Van Zee, K., Wagman, R., Borgen, P.I.,  
Cody, H.S. (2004)**

The risk of axillary relapse after sentinel lymph node biopsy for breast cancer is  
comparable with that of axillary lymph node dissection: a follow-up of 4008  
procedures  
Ann Surg 240: 462 – 468

**Olsen, A. (2005)**

Breast cancer mortality in Copenhagen after introduction of mammography  
screening: cohort study  
BMJ, doi:10.1136/bmj.38313.639236.82

**Peer, P.G., Verbeek, A.L., Mravunac, M., Hendriks, J.H., Holland, R. (1996)**

Prognosis of younger and older patients with early breast cancer  
Br J Cancer, 73(3), 382 - 385

**Pendas, S., Dauway, E., Cox, C.E., Giuliano, R., Ku, N.N., Schreiber, R.H.,  
Reintgen, D.S. (1999)**

Sentinel node biopsy and cytokeratin staining for the accurate staging of 478  
breast cancer patients  
Am Surg, 65 (6), 500 – 506

**Petrek, J.A., Pressman, P.I., Smith, R.A. (2000)**

Lymphedema: current issues  
Cancer J Clin, 50, 292 – 307

**Pichler-Gebhard, B., Konstantiniuk, A., Tausch, C.H., Jörg, L., Haid, A.,  
Schrenk, P., Peters-Engl, C., Roka, S. (2002)**

Factors affecting identification rate and positivity of the sentinel node in breast  
cancer in 1567 patients, using blue dye and 99mTc-labelled colloid, based on a  
Multicenter Databased Project in Austria  
Eur Surg, 34, 272 – 276

**Pijpers, R., Borgstein, P.J., Teule, G.J., Meijer, S. (2000)**

Vital dye and radiolabelled colloids – complement or alternative?

Recent Results Cancer Res, 157, 130 – 137

**Renton, S.C., Garet, I.C., Ford, H.T., Corbishley, C., Sutcliffe, R. (1996)**

The importance of the resection margin in conservative surgery for breast cancer

Eur J Surg Oncol, 22(1), 17 – 22

**Reuhl, T., Kaisers, H., Markwardt, P., Hänsch, P., Hohenberger, P., Schlag, M. (1998)**

Axillausräumung bei klinisch nodal-negativem Mammakarzinom. Kann die Indikation durch „Sentinel-node“-Nachweis individualisiert werden?

Dtsch Med Wschr, 123, 583 – 587

**Rody, A., Solbach, C., Kaufmann, M. (2004)**

Sentinel lymph node beim Mammakarzinom

Chirurg, 75, 767 – 773

**Roka, S., Konstantiniuk, P., Heck, D., Schrenk, P., Jagoutz-Herzlinger, M., Köberle-Wührer, R., Urbania, A., Jakesz, R. (2002)**

Axillary recurrence after sentinel node biopsy

Europ Surg, 34, 280 - 282

**Roumen, R.M.H., Geuskens, L.M., Valkenburg, J.G. (1999)**

In search of the true sentinel node by different injection techniques in breast cancer patients

Eur J Surg Oncol, 25, 347 - 351

**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

**Rozenberg, S., Liebens, F., Ham, H. (1999)**

The sentinel node in breast cancer: acceptable false negative rate

Lancet, 353 (9168), 1937 – 1938

**Schnitt, S.J., Abner, A., Gelman, R., Conolly, J.L., Recht, A., Duda, R.B., Eberlein, T.J., Mayzel, K., Silver, B., Harris, J.R. (1994)**

The relationship between microscopic margins of resection and the risk of local recurrence in patients with breast cancer treated with breast-conserving surgery and radiation therapy

Cancer, 74, 1746 - 1751

**Schrenk, P., Rieger, R., Shamiyeh, A., Wayand, W. (2000)**

Morbidity following sentinel lymph node biopsy versus axillary lymph node dissection for patients with breast carcinoma  
Cancer, 88, 608 - 614

**Schrenk, P., Wayand, W. (2001)**

Sentinel-node biopsy in axillary lymph-node staging for patients with multicentric breast cancer  
Lancet, 357 (9250), 122

**Schwartz, G.F., Giuliano, A.E., Veronesi, U. (2002)**

The Consensus Conference Committee (2002). Proceedings of the Consensus Conference on the role of sentinel lymph node biopsy in carcinoma of the breast. April 19 – 22, 2001. Philadelphia, PA, USA  
Breast, 11, 362 - 373

**Sener, S., Winchester, D., Martz, C., Feldmann, J. (2001)**

Lymphedema after sentinel lymphadenectomy for breast carcinoma  
Cancer, 92 (4), 748 – 752

**Shimazu, K., Tamaki, J., Taguchi, T., Motomura, K., Inaji, H., Koyama, H., Kasugai, T., Wada, A., Noguchi, S. (2003)**

Lymphoscintigraphic visualisation of internal mammary nodes with subtumoral injection of radiocolloid in patients with breast cancer  
Ann Surg, 237, 390 - 398

**Silverstein, M.J., Gierson, E.D., Waisman, J.R., Senofsky, G.M., Colburn, W.J., Gamagami, P. (1994)**

Axillary lymph node dissection for T1a breast carcinoma. Is it indicated?  
Cancer, 73 (3), 664 – 667

**Silverstein, M.J., Skinner, K.A., Iomis, T.J. (2001)**

Predicting axillary nodal positivity in 2282 patients with breast carcinoma  
World J Surg, 25, 767 - 772

**Steel, R.J.C., Forrest, A.P.M., Gibson, T. (1985)**

The efficiency of lower axillary sampling in obtaining lymph node status in breast cancer: a controlled randomized trial  
Br J Surg, 72, 368 – 369

**Tafra, L., Lannin, D.R., Swanson, M.S. (2001)**

Multicenter trial of sentinel node biopsy for breast cancer using both technetium sulphur colloid and isosulfan blue dye  
Ann Surg, 233, 51 - 59

**Turner, R.R., Ollila, D.W., Stern, S., Giuliano, A.E. (1999)**

Optimal histopathologic examination of the sentinel node for breast carcinoma staging

Am J Surg Pathol, 23 (3), 263 – 267

**Van der Ent, F.W., Kengen, R.A., Van der Pol, H.A. et al. (2001)**

Halsted revisited: internal lymph node biopsy in breast cancer

Ann Surg, 234 (1), 79 – 84

**Van der Vegt, B., Doting, M.H., Jager, P.L., Wesseling, J., de Vries, J. (2004)**

Axillary recurrence after sentinel lymph node biopsy

Eur J Surg, 30, 715 - 720

**Veronesi, U., Rilke, F., Luini, A. (1986)**

Distribution of axillary node metastases by level of invasion : an analysis of 539 cases

Cancer, 59, 682 – 687

**Veronesi, U., Luini, A., Galimberti, V. (1990)**

Extent of metastatic axillary involvement in 1446 cases of breast cancer

Eur J Surg Oncol, 16, 127 – 133

**Veronesi, U., Paganelli, G., Galimberti, V., Viale, G., Zurrada, S., Bedoni, M., Costa A., De Cicco, C., Geraghty, J.G., Luini, A., Sacchini, V., Sacchini, 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. (1999)**

Sentinel lymph node biopsy and axillary dissection in breast cancer: results in a large series

J Nat Cancer Inst, 91, 368 – 373

**Veronesi, U., Galimberti, V., Zurrada, S., Pigatto, F., Veronesi, P., Robertson, C., Paganelli, G., Sciascia, V., Viale, G. (2001)**

Sentinel lymph node biopsy as an indicator for axillary dissection in early breast cancer

Eur J Cancer, 37 (4), 454 – 458

**Veronesi, U., Cascinelli, N., Mariani, L., Greco, M., Saccozzi, R., Luini, A., Aguilar, M., Marubini, E. (2002)**

Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical lumpectomy for early breast cancer

N Engl J Med, 347, 1227 – 1232

**Veronesi, U., Paganelli, G., Viale, G., Path., F.R.C., 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

**Voogd, A.C., Nielsen, M., Peterse, J.L., Blichert-Toft, M., Bartelink, H., Overgaard, M. (2001)**

Differences in risk factors for local and distant recurrence after breast-conserving therapy or mastectomy for stage I and II breast cancer: pooled results of two large European randomized trials

J Clin Oncol, 19, 1688 -97

**Wasser, B., Gaisser, A. (2005)**

Qualitätsgesicherte Mammographie – Screening in Deutschland: Sind die Voraussetzungen erfüllt?

Onkologe, 11, 441 - 445

**Wittekind, C. (2003)**

Pathohistologische Aspekte der Sentinel-Lymphknoten-Biopsie

Onkologe, 9, 650 – 654

## 7. ANHANG

### 7.1. TNM-Klassifikation des Mammakarzinoms

#### ***T=Primärtumor***

- Tis** Carcinoma in situ  
**T0** kein Anhalt für Primärtumor  
**T1** Tumordurchmesser  $\leq 2$  cm
- **T1<sub>mic</sub>**  $\leq 0,1$  cm
  - **T1<sub>a</sub>**  $> 0,1$  cm bis 0,5 cm
  - **T1<sub>b</sub>**  $> 0,5$  cm bis 1 cm
  - **T1<sub>c</sub>**  $> 1$  cm bis 2 cm
- T2**  $>2$  cm bis 5 cm  
**T3**  $>5$  cm  
**T4** Brustwand/Haut
- **T4<sub>a</sub>** Brustwand
  - **T4<sub>b</sub>** Armödem, Ulzeration oder Hautmetastasen
  - **T4<sub>c</sub>** T4<sub>a</sub> und T4<sub>b</sub> gemeinsam
  - **T4<sub>d</sub>** i inflammatorisches Karzinom

#### ***N=regionale (ipsilaterale) Lymphknoten***

- N0** Keine palpablen axillären Lymphknoten  
**N1** Tastbare axilläre ipsilaterale Lymphknoten  
**N2** Lymphknoten ipsilateral axillär, untereinander oder an anderer Stelle fixiert  
**N3** Lymphknoten ipsilateral entlang der A. Mammaria interna

#### ***M=Fernmetastasen***

- M0** Keine Fernmetastasen  
**M1** Fernmetastasen

## 7.2. Stadiengruppierung des Mammakarzinoms

<b>Stadium 0</b>	Tis	N0	M0
<b>Stadium I</b>	T1	N0	M0
<b>Stadium IIA</b>	T0, T1	N1	M0
	T2	N0	M0
<b>Stadium IIB</b>	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
<b>Stadium IIIA</b>	T0, T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
<b>Stadium IIIB</b>	T4	N0, N1, N2	M0
<b>Stadium IIIC</b>	Jedes T	N3	M0
<b>Stadium IV</b>	Jedes T	Jedes N	M1

## 8. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

➤	BRCA-1	Breast Cancer Gene-1
➤	BRCA-2	Breast Cancer Gene-2
➤	WHO	World Health Organization
➤	DCIS	Duktales Karzinom in situ
➤	LCIS	Lobuläres Karzinom in situ
➤	BET	Brusterhaltende Therapie
➤	MRM	Modifiziert radikale Mastektomie
➤	R0	Tumorfreier Resektionsrand
➤	EIC	Extensive Intraduktale Komponente
➤	M.	Musculus
➤	A.	Arteria
➤	V.	Vena
➤	SLNB	Sentinel Node Biopsy
➤	SN	Sentinel Node
➤	OSP	Onkologischer Schwerpunkt Stuttgart
➤	PE	Paraffin-Einbettung
➤	uPA	Urokinase-Typ Plasminogenaktivator
➤	PAI	Plasminogenaktivator Inhibitor Typ 1
➤	Tc	Technetium
➤	<sup>99m</sup> Tc	Technetium-99m
➤	H/E	Hämatoxylin/Eosin
➤	UICC	International Union Contre le Cancer
➤	Abb.	Abbildung
➤	Tab.	Tabelle
➤	n	Anzahl
➤	sog.	sogenannte
➤	T	Tumorgröße
➤	N	Nodalstatus
➤	M	Metastasenstatus

➤	G	Malignitätsgrad
➤	ER	Östrogenrezeptor
➤	PR	Progesteronrezeptor
➤	SS	Schnellschnitt
➤	AC	Anthrazyklin, Cyclophosphamid
➤	EC	Epirubicin, Cyclophosphamid
➤	FEC	5-Fluorouracil, Epirubicin, Cyclophosphamid
➤	CMF	Cyclophosphamid, Methotrexat, 5-Fluorouracil
➤	OVS	Overall Survival Rate
➤	LK	Lymphknoten

## 9. DANKSAGUNG

Ich danke allen, die mir bei der Durchführung dieser Arbeit behilflich waren.

Herrn Professor Dr. W. Simon danke ich herzlich für die Überlassung des Themas dieser Arbeit und für die Möglichkeit, diese Promotion an der von ihm geleiteten Klinik für Frauenheilkunde/Geburtshilfe durchführen zu können, sowie für die Durchsicht und Korrektur der Arbeit.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. P. Fritz für die einzigartige Betreuung und für das persönliche Engagement in allen Phasen dieser Arbeit, danke dafür dass er bei Rückfragen jederzeit zur Verfügung stand und für die Geduld bei der Korrektur des Manuskriptes.

Frau Lüttgen danke ich herzlich für die freundliche Unterstützung, der Zusammenarbeit und den zahlreichen Hilfestellungen, die zum Abschluss der Promotionsarbeit beigetragen haben.

Meinem Mann Alexandros danke ich herzlich für die geduldige Hilfestellung bei computertechnischen Problemen und für sein Verständnis, die großen Anteil an der Fertigstellung dieser Arbeit hatte.

Für das Korrekturlesen meiner Arbeit und der moralischen Unterstützung, danke ich meinem Bruder Georgios.

Meiner Freundin Maria Tranidou danke ich für die Hilfestellung und die Unterstützung bei der graphischen Ausarbeitung meiner Arbeit.

Meinen Eltern danke ich für die langjährige Unterstützung und für all das, was sie mir im Leben ermöglicht haben.

## 10. LEBENS LAUF

### Personalien:

Name: Maria Karavalaki  
Geburtsdatum: 15.07.1974  
Geburtsort: Ludwigsburg  
Familienstand: verheiratet  
Ehemann: Alexandros Karagiannidis, Arzt  
Kinder: Christos Karagiannidis, geboren am 28.02.2005

### Schulbesuch:

1980 - 1984 Grundschole Uhlandschule, Stuttgart-Rot  
1984 - 1989 Ferdinand-Porsche-Gymnasium, Stuttgart-Rot  
- *parallel* -  
1980 - 1986 Griechische Grundschole (Rosenschule),  
Stuttgart-Zuffenhausen  
1986 - 1989 Griechisches Gymnasium  
(Rilke Realschule), Stuttgart-Rot  
1989 -1992 Griechisches Lyceum,  
Stuttgart-Hedelfingen (griechisches Abitur)

### Studium:

29.8.1994 Studienbeginn an der Universitat Maastricht,  
Niederlande  
7.8.1995 Propedeutisches Examen  
10.8.1998 Doctoralexamen  
28.8.2000 Abschluss des Studiums und Arztdiplom der  
Universitat Maastricht, Niederlande

## **Weiterbildung:**

- Februar bis Mai 2001:* Dreimonatige Pflichtausübung in der Chirurgie, Kardiologie und Inneren Medizin, Krankenhaus Nafplio, Griechenland
- Mai 2001 bis Mai 2002:* Griechisches "Agrotiko" (Pflichtiger Landesdienst), Gesundheitszentrum Kranidi, Griechenland
- Juni 2002 bis März 2004:* 21 Monate Weiterbildung in der Allgemeinchirurgie, Krankenhaus Pammakaristos, Athen, Griechenland
- Seit April 2004:* In der Warteliste des Griechischen Gesundheitsministeriums zur Fortsetzung meiner Weiterbildung in der Allgemeinchirurgie, Krankenhaus Agios Dimitrios, Thessaloniki, Griechenland
- Seit Oktober 2004:* Doktorandin an der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Robert-Bosch-Krankenhaus, Stuttgart