

**Lymphszintigraphische Darstellung des Sentinel-Lymphknotens
beim Mammakarzinom**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
Bonn

Julian Fischer

aus Bonn

2013

Anfertigung mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. H.-J. Biersack
2. Gutachter: PD Dr. med. Ch. Rudlowski

Tag der Mündlichen Prüfung: 09.10.2013

Aus der Klinik für Nuklearmedizin
Direktor: Prof. Dr. H.-J. Biersack

Meiner Mutter gewidmet,
die mir in jeder Lebenslage zur Seite steht.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	8
1. Einleitung	10
1.1 Anatomie und Lymphabfluss der weiblichen Brust	12
1.2 Das Mammakarzinom	13
1.2.1 Disposition	14
1.2.2 Histologie	14
1.2.3 Lokalisation	15
1.2.4 Wachstum	15
1.2.5 Metastasierung	15
1.2.6 TNM Stadieneinteilung	16
1.2.7 Grading	19
1.2.8 Klinik	20
1.2.9 Diagnose	20
1.2.10 Prognosefaktoren	22
1.2.11 Therapieformen	23
1.3 Entwicklung und Problematik des Wächterlymphknotenkonzepts	25
1.3.1 Definitionen	26
1.3.1.1 Sentinel- (deutsch: „Wächter-“) Lymphknoten (SLN)	26
1.3.1.2 Sentinel-Lymphknoten-Biopsie (SLNB)	27
1.3.1.3 Lymphatic mapping	27
1.3.1.4 Detektionsrate	27
1.3.1.5 Sensitivität	27
1.3.1.6 Vorhersagegenauigkeit („accuracy“)	28
1.3.1.7 Upstaging	28
1.3.2 Historie	29
1.3.3 Lymphknotendarstellung	30
1.3.3.1 Farbstoff- (engl.: „Blue dye“) Methode	30
1.3.3.2 Radio-Kolloid Lymphszintigraphie	32
1.3.3.3 Injektionstechnik	34
1.3.3.4 Radiopharmazeutische Präparate	37

2. Patientenkollektiv und Methoden	40
2.1 Patientenkollektiv	40
2.1.1 Voruntersuchungen	40
2.2 Lymphszintigraphie	41
2.2.1 Radiopharmaka	42
2.2.2 Injektionstechnik	42
2.2.3 Bildaquisition.....	42
2.2.4 Befundung	43
2.3 Statistik.....	43
2.4 SLNB.....	44
2.5 Pathologie	45
2.6 Therapie und Follow up.....	45
3. Ergebnisse	47
3.1 Altersverteilung.....	48
3.2 Tumorlokalisierung	49
3.3 Tumorstadium	50
3.4 Tumorhistologie.....	51
3.5 Lymphknotenszintigraphie	54
3.5.1 Darstellungsrate.....	54
3.5.2 Sentinel-Lymphknoten-Lokalisation	59
3.5.3 Tumorfokalität	60
3.5.4 Radiopharmaka	60
3.5.5 Follow up	62
3.5.6 SPECT/CT Aufnahmen.....	63
3.5.7 Hautmarkierung	64
3.5.8 Injektionstechnik	64
3.6 Lymphknotenpathologie	66
3.7 Sentinel-Lymphknoten-Evaluation	71
3.8 Studienübersicht	72
4. Diskussion	74
5. Zusammenfassung	83

6. Literaturverzeichnis	85
7. Danksagung.....	93
8. Lebenslauf.....	Fehler! Textmarke nicht definiert.

Abkürzungsverzeichnis

ALND	Advanced lymphnode dissection
BET	Brusterhaltende Therapie
BRCA	Brustkrebs Antigen
CLIS	Carcinoma lobulare in Situ
CT	Computertomograph- /graphie /gramm
DCIS	Duktales Carcinoma in Situ
Dyn	Dynamisch
ER	Östrogenrezeptor
ERB	Östrogenrezeptor Beta
FN	Falsch negativ
FNR	Feinnadelrespiration
G	Grade
Ggf	Gegebenenfalls
Gy	Gray
HER	Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor
HSA	Humanserumalbumin
IMLN	Internal mammary Lymphnode
ITC	Isolated tumor cells
KeV	Kiloelektronenvolt
KI	Konvidenzintervall
kV	Kilovolt
LH-RH	luteinizing hormone releasing hormone
M	Metastase

ALND	Advanced lymphnode dissection
M	Musculus
MBq	Megabecquerel
MH	Marienhospital
Mic	Mikrometastase
Min	Minute
MRM	Modifizierte radikale Mastektomie
MRT	Magnetresonanztomografie
MV	Millivolt
N	Nod(u)us
OP	Operation
P	pathologisch
PET	Positronemissionstomografie
PR	Progesteronrezeptor
SLN	Sentinel-Lymphknoten
SLNB	Sentinel-Lymphknotenbiopsie
SPECT	Single-Photonenemissions-Computertomographie
SPECT	Single-Photonenemissions-Computertomographie/-gramm
T	Tumor
TNM	Tumor / Nod(u)us / Metastase – Klassifikation
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
UNI	Universitätsklinikum Bonn

1. Einleitung

Die Behandlung des frühen Mammakarzinoms hat sich in der chirurgischen Praxis von der radikalen Mastektomie seit dem 19. Jahrhundert, nach Halstead et al., hin zur geringer invasiven Lobektomie mit Axillalymphknotendisektion weiter entwickelt. Aus den Erkenntnissen lymphogener Ausbreitung von Metastasen entstand das Konzept der Sentinel-Lymphknoten-Biopsie, welches heute an vielen Brustzentren durchgeführt wird (Hilfrich, 1999). Die Sentinel-Lymphknoten-Biopsie erspart der Patientin eine vollständige Axilladisektion, da nur eine geringe Wahrscheinlichkeit sogenannter Skip-Metastasen besteht. Auch wenn inzwischen einige Studien zur Problematik der Lymphknotenbiopsie existieren, gibt es weiterhin keinen Goldstandard für die Lymphknotenszintigraphie. Eine Vielzahl an Protokollen zu verwendeten Tracern, Injektionstechniken, Aufnahmezeitpunkten und weiteren Parametern, erfordert die Analyse und Evaluation dieser gesammelten Daten an den einzelnen Zentren.

Diese Studie analysiert die Daten des Konzepts der SLNB der Jahre 2003 bis Anfang 2010 an der Universitätsklinik Bonn und am Marienhospital Bonn. Die Kooperation der beiden Häuser zum Brustzentrum Bonn wurde im Jahr 2005 zertifiziert.

Hauptaugenmerk dieser Arbeit ist die Methodik der Lymphszintigraphie von Brustlymphknoten und weiterführender Bildgebungen durch SPECT/CT Aufnahmen. Sie sind Voraussetzungen für eine möglichst genaue Bestimmung der Anzahl und Lokalisation von Lymphknoten, die einer chirurgischen Entfernung bedürfen. Am Anfang steht die Definition des Sentinel-Lymphknotens, als der erstdrainierende Lymphknoten des Brustgewebes und somit des Mammakarzinoms.

Ziel ist die optimale Darstellung dieser „ersten“ Lymphknoten („Wächterlymphknoten“) in der lymphszintigraphischen Aufnahme mit der anschließenden operativen Entfernung. Um dieses Ziel zu erreichen, müssen eine optimale Darstellungsrate und eine hohe Sensitivität mit einer möglichst geringen „falsch-negativen“-Rate der Lymphszintigraphie gewährleistet sein. Dabei ist nicht nur die bildgebende Ortsbestimmung, sondern auch die intraoperativ gemessene Aktivitätsrate des Lymphknotens entscheidend, um den so klassifizierten Sentinel-Lymphknoten zu bestimmen und in der Pathologie aufzuarbeiten.

Fragestellungen dieser Arbeit sind die intraoperative Detektionsrate der SLN mittels Gamma-Sonde, die Darstellungsrate der SLN in der Lymphszintigraphie sowie deren Darstellungsintensität im Vergleich der beiden verwendeten Radiopharmaka (Sentiscint vs. Nanocoll), ferner die Sensitivität und falsch-negativ Rate in der Sentinel-lymphknotenszintigraphie in der Gesamtheit sowie im Vergleich des Marienhospitals Bonn zur Universitätsklinik Bonn.

1.1 Anatomie und Lymphabfluss der weiblichen Brust

Die Brust der Frau setzt sich aus Binde- und Fettgewebe sowie der Brustdrüse zusammen. Die Brustdrüse selbst besteht aus 15–20 einzelnen Läppchen. Aus ihnen gehen die Milchgänge hervor, die in der Mitte zur Brustwarze führen und sich dort zu den Milchsäckchen erweitern (Leonhardt et al., 1990).

Die weibliche Brust wird zur Einordnung von pathologischen Befunden in vier Quadranten unterteilt, wobei der äußere obere mit einem Processus axillaris nach lateral reicht. Sie liegt dem M. pectoralis major verschieblich auf und wird durch Haltebänder, die Cooper-Ligamente, an der Pectoralisfaszie befestigt (Berchthold et al., 1994).

Im Bindegewebe zwischen den einzelnen Drüsenläppchen beginnt ein weitverzweigtes Lymphgefäßsystem, welches sich in ein oberflächliches und ein tiefes Netzwerk gliedert. Beide sind miteinander verbunden und leiten die Lymphe zu übergeordneten Lymphknotenstationen ab, u.a. den Mammaria interna- und axillären Lymphknoten.

Das Verständnis des Aufbaus des lymphatischen Systems der Brust erfordert die nähere Betrachtung der embryologischen Entwicklung der Brustdrüse. Der mesenchymale Anteil der Brust entsteht aus dem Ektoderm und entwickelt sich zu den Drüsengängen. Mikroskopisch vereinen sich die Verästelungen der Drüsengänge zur Areole. Parallel zum Ektoderm entwickelt sich der lymphatische Plexus in der Nähe der Lobuli der Brustdrüse. Diese Lymphwege folgen den Drüsengängen und bilden den periduktalen Plexus, der sich an der Areole vereint und den subareolären Sarpey-Plexus bildet. Embryologisch ist die Brustdrüse am ehesten dem Hautorgan zuzuordnen. Daher findet die Lymphdrainage größtenteils parallel zur Hautoberfläche statt. Faktisch liegt die Brust zwischen der lymphatisch versorgten oberflächlichen Dermis und einem tiefen lymphatischen System nahe der Muskelfaszie des M. pectoralis. Somit ist sie von beiden lymphatischen Strukturen umgeben (Haagensen, 1956).

Die Lymphe der Haut wird zu einem subkutanen Plexus zwischen den oberflächlichen und tiefen Lymphplexi drainiert. Der subkutane Lymphplexus verläuft größtenteils entlang der Milchgänge der Brustdrüse. Dieser sogenannte periduktale Plexus, der Anschluss an den subareolären Sarpey-Plexus findet, verbindet den oberflächlichen mit dem muskulo-faszial gelegenen tiefen Plexus (Spratt, 1965). Unter physiologischen

Bedingungen fließt die Lymphe von den tiefen Regionen zu den oberflächlichen subkutanen Plexus. Der größte Teil der Lymphe der Brustdrüse nimmt den Weg über den subareolären Sarpey-Plexus und den subkutanen Plexus hin zu den axillären Lymphknoten. Nur ein kleiner Teil der Lymphe verläuft in den tiefen faszialen Lymphplexen, entweder in die periduktalen Lymphwege oder hin zu den parasternalen Lymphknoten (Osborne, 1996).

Zusammenfassend kann man sagen, dass der gemeinsame embryologische Ursprung der Brustdrüse und der darüber liegenden Haut ein einheitliches Lymphsystem bilden, welches unter physiologischen Bedingungen einen Lymphfluß in Richtung der axillären Lymphknoten begünstigt (Lochart et al., 1975).

Trotzdem ist es wichtig zu wissen, dass es auch weitere Möglichkeiten des Lymphabflusses der Brust gibt, nämlich den Lymphfluss der äußeren Quadranten hin zu den Lymphknoten nahe dem M. pectoralis, der des medialen Quadranten zu den parasternalen Lymphknoten, der der unteren Quadranten zu den abdominalen Lymphknoten und der Abfluss der oberen Quadranten zu den axillären und cervicalen Lymphknoten (Turner-Warwick et al., 1959).

Somit ist die Vorhersage des Lymphabflusses bei Tumorpatienten nur eingeschränkt möglich.

1.2 Das Mammakarzinom

Das Mammakarzinom ist die häufigste Krebserkrankung der Frau in der westlichen Welt. Bei jährlich 45-50.000 Neuerkrankungen in Deutschland hat Brustkrebs einen Anteil von 24 % bei den Krebsneuerkrankungen von Frauen und ist im Alter zwischen 40 und 50 Jahren die häufigste Krebsneuerkrankung. Das Lebenszeitrisiko einer Frau in Deutschland, an Brustkrebs zu erkranken, beträgt aktuell 9,2 %, d.h. etwa jede 11. Frau erkrankt im Laufe ihres Lebens an Brustkrebs (Giersiepen et al., 2005).

Der Altersgipfel liegt zwischen dem 50. und 70. Lebensjahr, aber auch jüngere Frauen sind zunehmend betroffen. In der Altersgruppe der 35- bis 55-jährigen Frauen ist das Mammakarzinom die häufigste Todesursache. Die Fünf-Jahres-Überlebensrate liegt bei 75 % (Kreienberg, et al., 2004).

1.2.1 Disposition

Für die Entstehung des Mammakarzinoms spielen eine Reihe von Risikofaktoren eine Rolle. Trotzdem erklärt das Vorhandensein eines Risikofaktors alleine bei einer Patientin nicht automatisch die Entstehung des Tumors.

Zu den Risikofaktoren für die Entstehung des Mammakarzinoms gehören (Smith et al., 1996):

- Alter (die altersspezifische Inzidenz zwischen dem 50. und 70. Lebensjahr ist um den Faktor 5 höher als im Alter zwischen 35 und 40 Jahren)
- Genetische Disposition (BRCA1-Gen auf Chromosom 17q, BRCA2-Gen auf Chromosom 13q)
- Lebensgewohnheiten wie z.B. Adipositas, bewegungsarme Lebensweise, Alkoholkonsum begünstigen die Karzinomentstehung (Vutuc et al., 1998; Hulka et al., 1995)
- Studien aus dem Jahr 2008 zeigen, dass Patientinnen, die Aufgrund einer BRCA1-Gen Mutation vor dem 40. Lebensjahr zu 43 % in den nächsten 15 Jahren einen Tumor der kontralateralen Brust entwickeln (Schmutzler et al., 2009)
- Familiäre Belastung (Mammakarzinom bei Verwandten 1. Grades erhöht das persönliche Risiko um den Faktor 3-4) (Hepp et al., 1999; Braun et al., 2002; Kreienberg et al., 2002)
- Brustanamnese: ein Mammakarzinom auf der Gegenseite erhöht das Risiko um mehr als den Faktor 10 (Stauber et al., 2001)
- Regelanamnese: eine frühe Menarche und eine späte Menopause bewirken durch den daraus resultierenden langen Östrogenstimulus eine Risikoerhöhung um den Faktor 1-2
- Parität: Nulliparität sowie ein höheres Alter (>30 Jahre) bei ausgetragener Erstschwangerschaft erhöhen das Risiko der Mammakarzinomentstehung

1.2.2 Histologie

Das Mammakarzinom geht in 85-90 % der Fälle vom duktalem Epithel aus. Zu diesem häufigsten Typ des Mammakarzinoms zählen auch spezielle und seltenere Formen, wie z.B. das muzinöse, medulläre, papilläre, tubuläre, adenoid-zystische und das apokrine

duktale Karzinom, die sich durch besondere morphologische Kriterien und einen speziellen klinischen Verlauf auszeichnen (Stauber et al., 2001).

Durchbrechen die Tumorzellen die Basalmembran nicht, so bezeichnet man diesen Tumor als duktales Carcinoma in situ (DCIS), bei Infiltration des umgebenden Gewebes als invasiv wachsendes duktales Karzinom. Die Latenzzeit zwischen einem DCIS und einem invasiv wachsenden Karzinom wird auf etwa zehn Jahre geschätzt (Stauber et al., 2001).

10-15 % der Mammakarzinome entwickeln sich aus dem Epithel der Drüsenlappen (Lobuli) und werden als lobuläre Karzinome bezeichnet. Von einem Carcinoma lobulare in situ spricht man bei begrenztem Tumorwachstum im Lobus, von einem invasiven lobulären Karzinom bei infiltrativem Wachstum. Im Gegensatz zum DCIS ist beim CLIS die Latenzzeit bis zum Übergang in ein invasives lobuläres Karzinom mit ca. 25 Jahren relativ lang (Stauber et al., 2001).

1.2.3 Lokalisation

Das Mammakarzinom findet sich am häufigsten im oberen äußeren Quadranten der Brust (ca. 55 %), unter Bevorzugung der linken Brustdrüse (ca. 53 % linksseitig, 47 % rechtsseitig) (Stauber M et al., (2001)). Mit einer etwa gleichen Häufigkeit von 15 % folgen der obere innere Quadrant und die retroareoläre Region. Der untere äußere Quadrant ist in etwa 10 % der Fälle betroffen, in seltenen Fällen (5 %) ist das Karzinom im unteren inneren Quadranten lokalisiert.

1.2.4 Wachstum

Der Begriff der Multifokalität steht für das Auftreten getrennter Karzinomherde in einem Quadranten, Multizentrität bedeutet das Auftreten separater Karzinomherde in mehreren Quadranten.

1.2.5 Metastasierung

Mammakarzinome können früh metastasieren, wobei eine direkte Beziehung zwischen der Tumorgröße und der Wahrscheinlichkeit seiner metastatischen Ausbreitung besteht. Bei Metastasen hängt das Ausbreitungsmuster von der lymphogenen Metastasierung und entsprechender Quadrantenlokalisierung des Tumors ab.

Karzinome des oberen äußeren Quadranten siedeln sich häufiger in den axillären Lymphknoten ab, die chirurgisch gut erreichbar sind. Medial gelegene Karzinome hingegen breiten sich bevorzugt entlang der Lymphgefäße in die Tiefe durch die Thoraxwand aus und metastasieren in die retrosternalen und supraklavikulären Lymphknoten. Hierbei kann es zu einer Besiedelung der Pleura, des Mediastinums sowie der gegenseitigen Mamma kommen.

Bei einem Nachweis von Lymphknotenmetastasen steigt das Risiko einer hämatogenen Streuung. Bevorzugte Organe der hämatogenen Metastasierung sind Skelettsystem, Pleura, Lungen, Leber und Gehirn, seltener das Ovar (Riede et al., 1999/2000).

1.2.6 TNM Stadieneinteilung

Die Stadieneinteilung erfolgt beim Mammakarzinom nach dem TNM-System von 1987 (Sobin LH et al., 2009)

In Übereinkunft mit der Union International Control Cancer (UICC) wird das Stadium einer Tumorerkrankung (= Stage) mit diesem System nach folgenden drei Kriterien beurteilt und eingeteilt:

- Größe und Ausdehnung des Primärtumors (=T),
- Tumorbefall der regionären Lymphknoten (=N, Noduli),
- Nachweis von Fernmetastasen (=M).

Diese Einteilung ermöglicht eine internationale Standardisierung des Tumorstadiums und Bewertung des Behandlungserfolges. Durch das Hinzufügen der arabischen Ziffern 0 bis 4 werden unterschiedliche Subgruppen geschaffen.

Bei der Tumorstadieneinteilung unterscheidet man des Weiteren eine prätherapeutische, anhand von klinischen Befunden erhobene Einteilung (TNM), sowie eine postoperative, nach histopathologischen Kriterien am Operationspräparat vorgenommene Tumorstadieneinteilungen (pTNM).

pT	Primärtumor
pTx	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
pT0	Keine histologische Evidenz für einen Primärtumor bei der Untersuchung des Resektates
pTis	Carcinoma in situ
pT1	Primärtumor \leq 20 mm in größter Ausdehnung
pT1a	1 mm bis 5 mm
pT1b	5 mm bis 10 mm
pT1c	11mm bis 20mm
pT2	20 mm bis 50 mm
pT3	>50 mm
pT4	Primärtumor jeder Größe mit direkter Ausdehnung auf Brustwand oder Haut
pT4a	Brustwandbefall
pT4b	Hautbefall
pT4c	Kombination 4a+b
pT4d	Inflammatorisches Karzinom
pN	Regionäre Lymphknoten
pNx	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden (zur Untersuchung nicht entnommen oder früher entfernt)
pN0	Keine regionären Lymphknoten-Metastasen
pN1	Metastasen in beweglichen ipsilateralen axillären Lymphknoten
pNmi	Isolierte Tumorzelle kleiner/gleich 200um oder Mikrometastasen > 0,2-2,0 mm
pN1a	Nur Mikrometastasen (keine > 2 mm)
pN1b	Metastasen in Lymphknoten, mind. eine > 2 mm
pTN1b	Metastasen in 1 bis 3 Lymphknoten, eine > 2 mm, aber alle < 20 mm

pTN1bII	Metastasen in 4 oder mehr Lymphknoten, eine > 2 mm, aber alle < 20 mm
pTN1bIII	Ausdehnung der Metastasen über Lymphknotenkapsel hinaus (alle > 20 mm)
pTN1bIV	Metastasen in Lymphknoten 20 mm oder mehr in größter Ausdehnung
pN2	Metastasen in ipsilateralen axillären Lymphknoten, untereinander oder an andere Strukturen fixiert in klinisch erkennbaren ipsilateralen oder Lymphknoten entlang der Arteria Mammaria interna in Abwesenheit klinisch erkennbarer axillärer Lymphknotenmetastasen
pN2a	Metastasen in ipsilateralen axillären Lymphknoten, untereinander oder an andere Strukturen fixiert
pN2b	Metastasen in klinisch erkennbaren ipsilateralen Lymphknoten entlang an andere Strukturen fixiert Arteria mammaria interna in Abwesenheit klinisch erkennbarer axillärer Lymphknotenmetastasen
pN3	Metastasen in Lymphknoten entlang der Arteria mammaria interna
pN3a	Metastasen in ipsilateralen infraklavikulären Lymphknoten
pN3b	Metastasen in ipsilateralen Lymphknoten entlang der Arteria mammaria interna in Anwesenheit axillärer Lymphknotenmetastasen
pN3c	Metastasen in ipsilaterlateralen supraclaviculären Lymphknoten
pM	Fernmetastasen
pMx	Vorliegen von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden
pM0	Keine Fernmetastasen
pM1	Fernmetastasen

Tab. 1: Postoperative histopathologische Tumorstadieneinteilung maligner Tumoren nach TMN-Klassifikation, in der T die Primärtumorausbreitung, N das Vorhandensein bzw. Fehlen von Lymphknotenmetastasen und M das Vorhanden bzw. Fehlen von Fernmetastasen in Organen beschreibt

Stage 0	Tis	N0	M0
Stage I	T1	N0	M0
Stage IIA	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Stage IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Stage IIIA	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1; N2	M0
Stage IIIB	T4	Jedes N	M0
	Jedes T	N3	M0
	Jedes T	Jedes N	M1

Tab. 2: Tumorstaging als Feststellung des Ausbreitungsgrades nach TNM Klassifikation als Entscheidungsbasis des Therapieplans

1.2.7 Grading

Unter dem Begriff Grading versteht man die Klassifizierung eines Tumors nach seinem Differenzierungsgrad, wobei der Malignitätsgrad des Tumors mittels histologischer und zytologischer Kriterien beurteilt wird (Mitose-Zahl, Kern-Plasma-Relation, Morphologie) (Elston und Ellis et al., 1991).

Der Grad der Entdifferenzierung wächst mit der Kinetik und Metastasierungshäufigkeit der Tumorzellen. Die Tumordifferenzierung korreliert mit der Chemosensitivität des Mammakarzinoms und dessen Wachstumskinetik.

Tumordifferenzierungsgrade (=Grading) (Sauer et al., 2005):

- G1 -gut differenzierter Tumor - geringer Malignitätsgrad
- G2 -mäßig differenzierter Tumor - mäßiger Malignitätsgrad
- G3 -schlecht differenzierter Tumor - hoher Malignitätsgrad

1.2.8 Klinik

Leitsymptom des Mammakarzinoms ist der derbe, palpable Knoten. Ein Großteil der malignen Tumoren in der Brust wird auch heute noch von den Frauen selbst entdeckt (Stauber et al., 2001). Weitere klassische Symptome sind Hauteinziehung oder Plateauphänomen und Vorwölbung.

In fortgeschritteneren Stadien beobachtet man außerdem das so genannte Apfelsinhautphänomen (Peau d'orange), welches durch ein intradermales Lymphödem verursacht wird.

1.2.9 Diagnose

Am Beginn des jährlichen gynäkologischen Früherkennungsprogramms sollte die klinische Untersuchung stehen, die sowohl die Inspektion als auch die Palpation der Brust und der axillären, infra- und supraklavikulären Lymphknoten einschließt. Ein geeigneter Zeitpunkt hierfür ist nach der Periodenblutung, da hier die Brust weniger gespannt und druckempfindlich ist (Sommer, 1998).

Die Mammadiagnostik dient in erster Linie der Früherkennung des Mammakarzinoms und Differenzierung von gutartigen Veränderungen. In Deutschland wird ein jährliches Mammographie Screening ab dem 40. Lebensjahr empfohlen.

Die klinische Untersuchung sollte immer mit bildgebenden Verfahren kombiniert werden, da mit der klinischen Untersuchung als alleinige Untersuchungsmethode nur 60-85 % der Brustveränderungen entdeckt werden können (Sommer, 1998).

Die Mammographie ist ein Verfahren in Weichstrahltechnik (Spannung: 23-35 kV) mit sogenannter ionisierender Strahlung. Die Standardaufnahmen werden an der sitzenden Patientin in aufrechter Position durchgeführt, wobei die Brust zur Homogenisierung und Vermeidung von Objektunschärfen komprimiert werden muss. Es werden immer Aufnahmen von beiden Brüsten in zwei Ebenen durchgeführt (mediolateral/ml und craniocaudal/cc) (Sickles et al., 1998). Beide Aufnahmen sollten von der Mamille bis zum M. Pectoralis reichen.

Die Mammographie gilt als das wichtigste bildgebende Verfahren in der Mammakarzinomdiagnostik, und zwar sowohl im Rahmen der Früherkennung, als auch bei der Tumornachsorge. Neben der guten und schnellen Verfügbarkeit dieser Methode sowie den relativ geringen Kosten hat sie mit 90-95 % die höchste Sensitivität unter den bildgebenden Verfahren. Die Sensitivität der Mammographie zeigt sich in dem Verhältnis von erkannten Brusttumoren bei tatsächlich erkrankten Patienten. Die Sensitivität ist dabei abhängig von vorhandenen Mikroverkalkungen, der Dichte des Brustgewebes (eine hohe Dichte senkt die Sensitivität), sowie einer Reihe anderer Faktoren, wie der Läsionsgröße, dem Patientenalter, dem Hormonstatus des Tumors, der Bildqualität und der Erfahrung des Radiologen (Rosenberg et al., 1998; Page et al., 1986).

Die Mammographie ist als einziges Verfahren in der Lage, Mikrokalzifizierungen zuverlässig nachzuweisen und weist die höchste Sensitivität in der Detektion von In-situ-Karzinomen auf (Ernster et al., 1996). Da alle Karzinome auf Basis von Genmutationen entstehen, ist es theoretisch auch sinnvoll, nicht-invasive Läsionen frühzeitig zu diagnostizieren.

Die Möglichkeit, mit Hilfe der Mammographie gerade auch Frühstadien des Mammakarzinom zu entdecken, erhöht die Überlebenschancen für gescreente Patientinnen (Moody-Ayers et al., 2000).

Zur Auswertung der Bilder hat es sich bewährt, die Aufnahmen beider Mammae nebeneinander zu betrachten, um so im Seitenvergleich strukturelle Asymmetrien feststellen zu können. Invasive Karzinome haben ein vielfältiges Erscheinungsbild. Wichtigstes diagnostisches Kriterium, das eine weitere diagnostische Abklärung erfordert, ist die asymmetrische Verdichtung im Vergleich zur Gegenseite. Im klassischen Fall stellt sich das Mammakarzinom als unscharf begrenzte, homogene Gewebeverdichtung mit sternförmigen, in die Peripherie reichenden „Krebsfüßchen“ (Szirrhus) dar.

Als Kriterium für ein Carcinoma in situ in der Mammographie gelten gruppierte, polymorphe Mikroverkalkungen einer Größe von ca. 0,5-2 mm.

Die Sonographie ist die wichtigste Zusatzuntersuchung zur Mammographie. Mit diesem Verfahren lassen sich Herdbefunde mit ziemlich hoher Wahrscheinlichkeit in unverdächtige und suspekta Befunde einteilen. Eine vorherige klinische Untersuchung ist unerlässlich, um eine gezielte Korrelation zwischen klinischen und sonomorphologischen Befunden zu gewährleisten. Des Weiteren sollten die Mammographien

vorliegen, um unklare mammographische Befunde gezielt sonographisch abgleichen zu können. Bei palpablen Tumoren beträgt die Sensitivität der Sonographie 95-98 % und liegt somit höher als bei der Mammographie, bei nicht palpablen Tumoren ist die Sensitivität der Mammographie höher.

Als sehr treffsicheres Verfahren zur Detektion von Tumorherden gewinnt die Magnetresonanztomographie (MRT) immer mehr an Bedeutung. Nach der EVA-Studie wurde eine Trefferquote für die MRT Diagnostik von 93 % ermittelt. Der Ultraschall kam auf 37 %, die Mammographie auf 33 % (Kuhl et al., 2010).

Auch in der Nachsorge von Brustkrebspatientinnen etabliert sich diese Untersuchungsmethode zur Unterscheidung zwischen Narben- und evtl. neu gebildetem Tumorgewebe.

Die bisher genannten diagnostischen Verfahren weisen zwar eine recht gute Sensitivität auf, ihre Spezifität ist aber auch bei gemeinsamem Einsatz begrenzt.

Um eine endgültige Differenzierung zwischen einem malignem oder benignem Prozess zu unterscheiden, ist eine histologische Abklärung der fraglichen Befunde in vielen Fällen indiziert. Zur Gewinnung von Gewebe können die Herdbefunde unter sonographischer oder mammographischer Kontrolle gezielt punktiert werden (=Stanzbiopsie) (Fehr et al., 2002).

Inzwischen hat sich die Vakuumbiopsie als Standard etabliert, in der eine Hohlnadel unter lokaler Betäubung und präziser Röntgenkontrolle an der betroffenen Stelle in die Brust eingeführt wird. Durch das in der Nadel entstehende Vakuum lässt sich dann gezielt das auffällige Gewebe ansaugen.

Mit dieser Methode kann im Vergleich zur herkömmlichen Stanzbiopsie mehr Gewebe gezielt entnommen werden. Die Diagnose wird dadurch bei bestimmten nicht tastbaren Veränderungen, insbesondere Mikroverkalkungen, zuverlässiger.

Die neuen Vorgaben stellen sicher, dass das Verfahren nur erfahrene Ärzte nach modernen technischen Standards anwenden dürfen. So muss der Arzt beispielsweise eine jährliche Mindestanzahl an Vakuumbiopsien nachweisen.

1.2.10 Prognosefaktoren

Die Bestimmung von Prognosefaktoren erfolgt zur Abschätzung des individuellen Krankheitsverlaufes der Patientinnen. Hierzu zählen die Ausbreitung des Tumors (pTNM-Status), der histopathologische Typ sowie die Tumordifferenzierung (=Grading).

Da ein gesicherter Zusammenhang zwischen der Anzahl befallener Lymphknoten und dem Auftreten eines Rezidivs bzw. der Überlebenszeit besteht, ist der bedeutendste Prognosefaktor in diesem Zusammenhang der axilläre Lymphknotenstatus (Engel et al., 2003; Donegan et al., 1992).

Zudem ist hier die Lymphangiomatosis carcinomatosa, die diffuse Ausbreitung des Tumors in den Lymphspalten, als Kennzeichen der fortgeschrittenen inflammatorischen Karzinome zu nennen.

Weitere prognostisch und therapeutisch bedeutsame Faktoren für das Mammakarzinom sind:

- Der Hormonrezeptorstatus: Das exzipierte Gewebe wird immunhistochemisch auf die Expression von Östrogen (ER)- und Progesteronrezeptoren (PR) untersucht. Diese Hormonrezeptoren sind Kernproteine, an die Östrogen bzw. Progesteron binden und das Wachstum von Mammakarzinomzellen stimulieren können. Das Fehlen beider Rezeptoren im Tumorgewebe schließt eine adjuvante endokrine Therapie aus (Funke et al., 2001)
- Das HER-2/neu-Onkoprotein, welches zu der Gruppe der erbB-Rezeptorfamilie gehört und durch intrinsische Tyrosinkinase-Aktivität die physiologische Zellproliferation stimuliert. Seine Überexpression wurde für diverse Tumorentitäten bestätigt und beeinflusst die Zellproliferation, Metastasierung und Angiogenese. Invasive Mamakarzinome zeigen in ca. 25% der Fälle eine Überexpression dieses Wachstumsfaktors (Sauer et al., 2005)

1.2.11 Therapieformen

Abhängig von Lokalisation des Primärtumors, TNM-Stadium und Relation von Tumor- zu Brustdrüsenvolumen wird unter Berücksichtigung des Patientinnen Wunsches die individuell optimale Therapie für jede Patientin gesucht und mit ihr gemeinsam besprochen und festgelegt.

Hauptanliegen bei primären nicht-metastasierten Mammakarzinomen ist die regionale Entfernung im Gesunden und anschließende Therapie eventuell nicht diagnostizierter Metastasen (Noguchi et al., 1996).

Prinzipiell bieten sich drei Vorgehensweisen an: die brusterhaltende Therapie (BET), die modifiziert radikale Mastektomie (MRM) und die MRM mit Wiederaufbau, simultan oder sekundär (Sauer et al., 2005). Im operablen Stadium wird bei den meisten Frauen heute die BET mit anschließender Nachbestrahlung angestrebt, da dieses Verfahren der Mastektomie hinsichtlich der Überlebensraten und des lokalen Rezidivs nach aktueller Studienlage äquivalent ist (Eiermann et al., 2003; Engel et al., 2003).

Es gilt heute weltweit als Standardverfahren beim frühen Mammakarzinom. Voraussetzung für eine BET ist ein sinnvolles Verhältnis zwischen der Tumorgroße und dem Brustvolumen. Kontraindiziert ist die BET bei diffusen Tumorrändern, multizentrischen Karzinomen, inflammatorischen Zeichen und einer fortgeschrittenen Lymphangiosis Carcinomatosa.

Ist die Brusterhaltung nicht möglich oder von der Patientin nicht gewünscht, wird eine Mastektomie durchgeführt. Bei Resektion im Gesunden ist keine anschließende Bestrahlung notwendig. Auf Wunsch der Patientin und in Abhängigkeit des Allgemeinzustandes und des Erkrankungsstadiums kann in zweiter Sitzung eine plastisch-chirurgische Brustrekonstruktion mit auto- oder heterologem Gewebe oder eine Kombination beider durchgeführt werden (Eiermann et al., 2003). Die systemische postoperative Therapie richtet sich nach verschiedensten Kriterien, die das Risikoprofil der jeweiligen Patientin beschreiben, wie z.B. Hormonrezeptorstatus, Alter bzw. Menopausenstatus, Allgemeinzustand und TNM-Stadium.

Radiotherapie:

Das Ziel einer Radiotherapie des Mammakarzinoms ist eine verminderte postoperative lokale Rezidiv Rate (Fischer et al., 1995) Es konnte gezeigt werden, dass mit Hilfe der Radiotherapie die lokale Rezidiv Rate von 30-40 % auf 5-10 % gesenkt wird (Larochelle et al., 1997; Touboul et al., 1997). Intramammäre Rezidive können zu Metastasen führen und die Überlebensrate senken.

Die Radiotherapie umfasst die Brust, die Brustwand und die axillären Lymphknoten. Die Bestrahlungsenergie liegt dabei zwischen 4-10 MV, freigesetzt durch Photonen, die im Linear-Beschleuniger erzeugt wurden. Das Brustdrüsengewebe wird mit einer Dosis von 50 Gy bestrahlt, fraktioniert in jeweils 5 Tagesdosen von 1,8-2 Gy pro Woche. Die Tumorregion wird in regelmäßigen Abständen mit einem Sicherheitsabstand von 2 cm

mit höheren Dosen bestrahlt. Liegt der Primärtumor im Bereich der inneren Quadranten der Brust, werden auch IMLN Lymphknoten bestrahlt.

Die Notwendigkeit der Bestrahlung regionaler Lymphknoten beim Mammakarzinom wird immer noch diskutiert. Eine relative Indikation zur Axillalymphknoten-Bestrahlung besteht jedoch bei stark tumorinfiltrierten Lymphknoten, einer ausgeprägten Lymphangiosis Carcinomatosa oder bei hämatogenen Tumormetastasen. In Deutschland gibt es zahlreiche Übereinkommen zur Indikation einer Nachbestrahlung der Lymph-knoten (Sauer et al., 2001).

Es werden u.a. verschiedene Chemotherapie Schemata oder eine langjährige endokrine Therapie, klassischerweise mit dem Antiöstrogen Tamoxifen eingesetzt. Patientinnen mit einer fortgeschrittenen Erkrankung und einer HER2-Überexpression werden mit der Substanz Trastuzumab (Herceptin) behandelt (Kreienberg et al., 2004).

Hormontherapie:

Die drei Ziele der Hormonrezeptortherapie sind die Beeinflussung bei der Entstehung von Mikrometastasen, die Verbesserung und Vereinfachung einer Chirurgischen und Radiologischen Therapie sowie das Risiko eines kontralateralen Mammakarzinoms. Es gibt 4 Typen der Hormontherapie: Antagonisten des LH-RH, Antioestrogene, Progesterone und Aromatasehemmer (Siegmund-Schultze et al., 2008).

1.3 Entwicklung und Problematik des Wächterlymphknotenkonzepts

Beim Mammakarzinom stellt der regionäre Lymphknotenstatus, sog. Sentinel-lymphknoten, den wichtigsten unabhängigen Prognosefaktor bezüglich des Überlebens der Patienten dar (Rosen et al., 1989).

Das Prinzip des Sentinel-Lymphknotens beruht auf der Annahme, dass sich bei einer Brustkrebserkrankung erstdrainierende „Wächterlymphknoten“ zuordnen lassen, die bei einem metastatischen Befall als erste betroffen sind (Turner et al., 1997).

Diese Lymphknoten können gezielt lymphszintigraphisch aufgefunden, markiert und dann isoliert entfernt werden. Bleiben diese Knoten in der histologischen Untersuchung ohne Tumorzellnachweis, so kann angenommen werden, dass auch das nachgeschaltete Lymphabflussgebiet gesund ist. Von einer im Rahmen des Staging

durchgeführten Axilladisektion profitiert – bei einer beträchtlichen Morbidität – nur ein kleinerer Anteil der Patienten, da in ca. 60 % der Fälle keine axilläre Lymphknotenmetastasierung vorliegt (Cascinelli et al., 1987).

Bei einem metastatischen Befall des Sentinel-Lymphknotens muss die vollständige Dissektion der Axilla folgen, die dann im histologischen Ergebnis für die weitere adjuvante Behandlung eine wichtige Rolle spielt. Das Hauptproblem stellen falsch-negative Befunde des vermuteten Sentinel-Lymphknotens dar, die zu einer Untertherapie der Karzinomkrankung führen können. Die Frage der Detektierbarkeit, der gezielten Entnahme und der Untersuchung des Sentinel-Lymphknotens bilden damit die Grundlage für die Anwendung der Methode in der Routine (Bender et al., 1991).

Das Konzept der Sentinel-Lymphknoten-Entnahme basiert auf der Annahme, dass es einen oder einige wenige Lymphknoten gibt, welche(r) die Lymphe und die damit vom Tumor freigesetzten Tumorzellen primär drainieren. Die Wahrscheinlichkeit, Makro- oder Mikrometastasen bzw. isolierte Tumorzellen aufzufinden, ist damit in diesem Lymphknoten am Größten. Diese Annahme setzt einen gerichteten, nicht zufällig verteilten Abstrom von Tumorzellen aus dem Tumorgewebe voraus.

1.3.1 Definitionen

1.3.1.1 Sentinel- (deutsch: „Wächter-“) Lymphknoten (SLN)

Der Lymphknoten mit dem höchsten Risiko einer lymphatischen Metastasierung in der Lymphabflussregion eines Tumors wird als Sentinel-Lymphknoten (SLN) definiert.

Die Bezeichnung ist eine funktionelle Beschreibung und nicht von der Lage oder Größe des Lymphknotens abhängig.

Andere, Nicht-Sentinel-Lymphknoten (Non-SLN) können beispielsweise näher zum Primärtumor oder auch zwischen Primärtumor und Sentinel-Lymphknoten gelegen sein. Diese Definition schließt den häufig gebrauchten Begriff des „erst-drainierenden Lymphknoten“ ein, sofern man diesen ebenfalls funktionell-anatomisch und nicht rein örtlich begreift.

1.3.1.2 Sentinel-Lymphknoten-Biopsie (SLNB)

Hierunter versteht man die selektive Entnahme der (oder einzelner) Lymphknoten mit der höchsten Wahrscheinlichkeit einer lymphatischen Metastasierung und dessen selektive histopathologische Aufarbeitung.

Die SLNB schließt die „Detektion“ des SLN mit ein: Die „Sentinel-Lymphknoten-Detektion“ beschreibt die Identifikation und Lokalisation des/r ersten drainierenden Lymphabflussstation/en in vivo.

1.3.1.3 Lymphatic mapping

Dies ist die Darstellung des Lymphabflusses aus einer bestimmten Region in vivo, beispielsweise durch Lymphszintigraphie oder Lymphographie.

1.3.1.4 Detektionsrate

$$\text{Detektionsrate: } \frac{\text{Anzahl der Detektionsversuche mit Auffinden eines SLN}}{\text{Anzahl der Detektionsversuche}} \times 100$$

Die Detektionsrate gibt die Rate der erfolgreichen SLN-Detektionen wieder, d. h. den Anteil der Detektionen, bei denen mindestens ein SLN gefunden wurde (in %). Die Detektionsrate ist unabhängig von Befall oder fehlendem Befall des SLN. Sie hat keine Aussagekraft hinsichtlich des Nodalstatus, sondern gibt lediglich an, in wie vielen Fällen überhaupt ein SLN gefunden wurde.

1.3.1.5 Sensitivität

$$\text{Sensitivität: } \frac{\text{Anzahl der Patienten mit positivem SLN}}{\text{Anzahl der Patienten mit positivem und mit falsch-negativem SLN}} \times 100$$

Die Sensitivität gibt die Rate der nodal positiven Patienten an, bei denen auch der SLN einen Tumorzellbefall aufweist, d.h. den Prozentsatz der richtig erkannten Patienten mit lymphatischer Metastasierung. Die Sensitivität ist dabei im Gegensatz zur Aussagegenauigkeit unabhängig von der Prävalenz nodal positiver Fälle.

- *Positiver SLN*: SLN mit nachgewiesenem Tumorbefall
- *Negativer SLN*: tumorfreier SLN

Folgende Größen werden daraus abgeleitet:

- *Rate falsch-negativer SLNB*: 100% – Sensitivität
- *Richtig negativer SLN*: tumorfreier SLN, bei denen alle non-SLN ebenfalls tumorfrei sind
- *Falsch-negativer SLN*: tumorfreier SLN, aber ein oder mehrere non-SLN sind befallen, sogenannte skip-Metastase

Beide Angaben (richtig negativ und falsch negativ) setzen eine vollständige Lymphknotendisektion (ALND) der Region zusätzlich zur SLNB voraus. Sowohl Sensitivität als auch die Rate falsch-negativer SLNB charakterisieren am besten die Wertigkeit der SLNB zur Erkennung von Lymphknotenmetastasen, da sie ausschließlich von der richtigen Vorhersage des positiven Nodalstatus abhängen, d. h. der richtigen Erfassung von Patienten mit Tumorbefall.

1.3.1.6 Vorhersagegenauigkeit („accuracy“)

$$\text{Accuracy: } \frac{\text{Anzahl der der richtigen Vorhersagen zum Nodalstatus}}{\text{Anzahl der Patienten mit detektiertem SLN}} \times 100$$

Die Vorhersagegenauigkeit ist insofern kein objektives Maß für die Validität der SLNB, als sie auch nodal negative Patienten miteinbezieht, die ja selbst durch eine „blinde Biopsie“ immer korrekt erfasst werden. Die Aussagegenauigkeit hängt damit sehr stark vom Anteil der nodal positiven Patienten im jeweiligen Krankengut ab (Prävalenz).

1.3.1.7 Upstaging

$$\text{Upstaging: } \frac{\text{Anzahl der Patienten MM/ITC im SLN nach Aufarbeitung}}{\text{Anzahl der Patienten nach Routine H\&E Färbung}} \times 100$$

Die prognostische Bedeutung von isolierten Tumorzellen („isolated tumor cells“, ITC) und Mikrometastasen (Metastasen 0,2–2 mm) in Sentinel-Lymphknoten ist noch ebenso ungeklärt wie der therapeutische Nutzen einer systemischen Therapie in dieser Situation (Cserni et al., 2008).

Nach dem Konsensuspapier der Deutschen Gesellschaft für Senologie wird bei ITC eine Behandlung entsprechend einer pN0-Situation durchgeführt, bei Mikrometastasen sollte neben einer Axilladisektion die Systemtherapie wie bei einer Makrometastasierung erfolgen (Kühn et al., 2004).

1.3.2 Historie

Seit dem 19. Jahrhundert ist das abführende lymphatische System mit zwischen-geschalteten Lymphknoten als Filterstationen bekannt. Dieses Kenntnis bildete unter anderem die Grundlage für die ausgedehnte operative Therapie des Mammakarzinoms mit radikaler Mastektomie und en-bloque-Resektion der Axilla durch Rotter und Halstead. Erst die Definition des Mammakarzinoms als systemische Erkrankung führten zu einer weiteren Reduktion der Radikalität. 1967 versuchte Abbes erstmals, den Lymphabfluss des Mammakarzinoms mittels der Lymphographie darzustellen (Abbes, 1967).

Das eigentliche Prinzip der Sentinel-Lymph-Node-Biopsie (SLNB) als Methode zum Aufsuchen des erstdrainierenden Lymphknotens bei Tumorerkrankungen wurde erstmals durch Gould beschrieben. Er führte radikale Neck-Dissektionen zur Auffindung eines Sentinel-Lymphknotens bei Krebserkrankungen der Parotis durch (Gould, 1960). Cabanas beschrieb erstmals 1977 die lymphszintigraphische Markierung des „ersten“ Lymphknoten bei der operativen Therapie des Peniskarzinoms und konnte bei 46 von 100 Patienten intraoperativ einen Sentinel-Lymphknoten nachweisen (Cabanas, 1977). Nachfolgende Untersuchungen zeigten bei Patienten mit Lymphknotenmetastasen eine niedrigere 5-Jahres Überlebensrate.

Erst 1992 wurden diese Ansätze von Morton et al. wieder aufgegriffen, die die Sentinel-Lymph-Node-Biopsie für die Therapie des malignen Melanoms einsetzten. In 82 % der Patientenfälle konnte hier mittels Farbstoffmarkierung ein Sentinel-Lymphknoten gefunden werden. Die falsch-negativ-Rate lag nur bei ca. 1 % (Morton et al., 1992; Morton et al., 1993).

Zwei Jahre später wurde die Farbstoffmarkierung erstmals mittels des radionuklid-szintigraphischen Verfahrens bei malignen Melanomen kombiniert (Alex et al., 1993). Dabei wurden Detektionsraten von bis zu 100 % beschrieben (Veronesi, 1999).

Im gleichen Jahr konnten Giuliano et al. über eine erste Studie mit 174 Mammakarzinompatientinnen zur Anwendung der Sentinel-Lymphknoten-Biopsie berichten. Er verwendete ebenfalls eine Farbstoffmarkierung mit Isosulfanblau, erreichte aber nur eine Detektionsrate von 65,5 % (Giuliano et al., 1994).

Die erste Anwendung der Lymphknotenszintigraphie beim Mammakarzinom veröffentlichte Krag et al. in einer Studie zur Radionuklidmarkierung des Sentinel-Lymphknotens beim Mammakarzinom mit intraoperativer Gammasondendetektion (Krag et al., 1993).

Nur ein Jahr später nutzte Giuliano et al. das „blue dye“ Verfahren zur Injektion in den Brusttumor, um Lymphwege mit den entsprechenden Lymphknoten darzustellen (Giuliano, 1994).

In den folgenden Jahren wurden weltweit die verschiedenen Markierungstechniken, zum Teil auch in Kombination, mit dem Ziel überprüft, die Methode der isolierten Sentinel-Lymphknoten-Biopsie ohne nachfolgende komplette Axilladisektion bei negativem Sentinel-Lymphknoten in der Routine einzuführen (Cox et al., 2000; Krag et al., 1993; Krag et al., 1998; Martin et al., 2000; Schneebaum et al., 1998).

1.3.3 Lymphknotendarstellung

Die derzeit etablierten Techniken sind die Farbstoffmethode („blue dye“ Technik) und die Radiokolloidmethode.

- Methode nach Giuliani et al. mit der Injektion von blue dye direkt in den Tumor, zur Darstellung des erstdrainierenden Lymphknoten
- Methode nach Krag et al. mit lokal injizierten Radiotracern um den Tumor herum

Albertini et al. empfiehlt die Kombination beider Techniken, wegen der nachweislich erhöhten Sensitivität (Albertini et al., 1996).

1.3.3.1 Farbstoff- (engl.: „Blue dye“) Methode

Der Einsatz der Farbstoffmethode zur Darstellung von Lymphwegen bei Brustkrebspatientinnen wurde erstmals von Giuliano et al. (1994) beschrieben. Einige Studien

beweisen die Gültigkeit der Farbstoffmethode als Marker für Sentinel-Lymphknoten mit einer hohen Darstellungsrate, auch wenn diese der Radiokolloid-Methode leicht unterlegen ist (Rodier et al., 2007; Noguchi et al., 2009)

Das Prinzip der Farbstoffmethode besteht in der Regel aus folgenden Schritten (Cabanas et al., 1977):

- Intraoperative, peritumorale Farbstoffinjektion
- Verfolgen der blau gefärbten Lymphbahn bis zu den ersten blau gefärbten
- Lymphknoten wenige Minuten nach Injektion, bei Mammakarzinom und Melanom durch kurzstreckige, chirurgische Lymphbahnpräparation
- selektive Entnahme oder Markierung des/r ersten angefärbten Lymphknoten/s und separate, intensivierete histopathologische Untersuchung

Die Vorteile der Farbstofftechnik sind:

- geringer logistischer Aufwand
- geringer zeitlicher Aufwand
- geringer finanzieller Aufwand
- da alle Schritte intraoperativ innerhalb weniger Minuten erfolgen und materialtechnisch lediglich einige Milliliter Farbstoff erforderlich sind

Nachteile der Farbstofftechnik sind:

- geringes Zeitfenster, da die angefärbten Lymphknoten sich nach gewisser Zeit wieder entfärben
- Beeinflussung der Anzeige des Pulsoximeters bei einigen Patienten intraoperativ
- schlechte Sichtbarkeit der Lymphbahn und -knoten bei adipösen Patienten
- die im Vergleich zur Radiokolloidmethode häufigeren Nebenwirkungen wie z.B.: allergischen Reaktionen, Hautnekrosen, Angioödeme, Entzündungsreaktionen der Haut und sogar anaphylaktische Reaktionen (Masannat et al., 2006; Weng et al., 2007; Jaffer et al., 2008; Bleicher et al., 2009)
- die nach Sichtung der Literatur anzunehmende längere Lernphase
- die schlechtere Darstellung aberranter Lymphabflusswege
- die wegen rascher Entfärbung der Lymphknoten fehlende Möglichkeit, den SLN postoperativ am Präparat sicher zu detektieren

Das chirurgische Trauma bei der Präparation der Lymphbahn ist aufgrund des gesondert notwendigen Zugangs zu den regionären Lymphabflußwegen meist größer als bei der Radiokolloidmethode. Zudem kann bei einigen Tumorentitäten eine kosmetisch störende Färbung der Haut längere Zeit verbleiben.

1.3.3.2 Radio-Kolloid Lymphszintigrafie

Die Nuklearmedizin ist eine der drei wichtigen Disziplinen, die im multidisziplinären Zusammenspiel der SLNB eine große Rolle spielt. Die Funktion der Nuklearmedizin besteht nicht nur in der lymphszintigraphischen Darstellung und Markierung der Sentinel-Lymphknoten auf der Haut, sondern auch in der korrekten Befundung für den Chirurgen.

Entwickelt wurde die Radioisotopen Methode von Sherman und Ter-Pogossian im Jahr 1953, indem sie den physiologischen Lymphfluss durch Kolloidinjektionen beobachteten (Sherman et al., 1953). Schnell fand man heraus, dass es nur in speziellen Fällen, wie der Mammaregion mit dem Sappey-Lymphplexus, möglich ist, eine gute Lymphbahn- und Lymphknotendarstellung zu ermöglichen.

Das Prinzip dieser Technik besteht in der Ansammlung von radioaktiven Kolloiden in den Lymphknoten, die szintigraphisch oder intraoperativ mit einer Gamma-Sonde aufgefunden werden können. Folgende Schritte geben einen Überblick über den Ablauf:

- Präoperative periareoläre bzw. peritumorale Injektion des Radiokolloids (meist am Vortag der Operation)
- präoperative Lymphszintigraphie („lymphatic mapping“)
- Intraoperatives Aufsuchen des Radiokolloid-speichernden Lymphknotens mit der Hand- γ -Sonde und Anhand des Szintigraphie Befundes
- Selektive Entnahme des/r Radiokolloid-speichernden Sentinel-Lymphknoten zur separaten histopathologischen Untersuchung
- Kontrolle des Situs auf Restaktivität nach SLNB bzw. auf iuxtaregionale
- Speicherherde (ggf. Detektion aberranter Lymphabflusswege)

Bisher gibt es zwar einige Empfehlungen zur möglichst akkuraten Lymphszintigraphie, jedoch herrscht noch keine Einigkeit bezüglich des Goldstandards.

Folgende Faktoren variieren häufig in den unterschiedlichen nuklearmedizinischen Abteilungen zur SLNB:

- Injektionstechnik (Injektionsort / -tiefe / -menge)
- Geschwindigkeit der Tracerverteilung in der Brust
- Menge an aufgenommenem Tracer in die Lymphknoten
- Abgrenzung von Sentinel-Lymphknoten zu nachgeschalteten Lymphknoten
- Standard-Aufnahmeprotokoll zur Darstellung aller Sentinel-Lymphknoten bzgl. des Aufnahmezeitpunktes
- die ideale Markierung des Sentinel-Lymphknoten auf der Hautoberfläche
- die optimale Gamma-Probe

Die Vorteile der Radiokolloidmethode sind:

- Detektion des Radiokolloid speichernden Sentinel-Lymphknoten auch durch die Haut oder dickere Fettschichten. Hierdurch wird das chirurgische Trauma der Lymphknotenentnahme minimiert
- Orientierendes lymphatic mapping durch entsprechende Bildgebung der präoperativen Lymphszintigraphie
- Langes Zeitfenster durch vergleichsweise lange Radiokolloidspeicherung in den Lymphknoten, dadurch
- Detektion des Lymphknotens ohne Zeitdruck
- Ex-vivo-SLNB am Resektionspräparat gut möglich
- relativ einfaches Erlernen der Technik

Nachteile der Radiokolloidmethode sind:

- hoher logistischer Aufwand durch zweizeitige Methode und restriktive gesetzliche Bestimmungen bei der Handhabung von Radioaktivität
- relativ hoher Kostenaufwand (Geräteanschaffung, Radiokolloid, Personal)
- Überstrahlungseffekt zwischen Injektionsort und sehr nahe gelegener Sentinel-Lymphknoten

1.3.3.3 Injektionstechnik

Das Ziel der geeigneten Injektionstechnik ist die optimale Darstellung der Lymphknoten, die die Tumorregion direkt drainieren. Im Idealfall lassen sich in der Lymphszintigraphie nur Wächterlymphknoten darstellen, sodass möglichst keine falsch-negativen Befunde oder metastatisch befallene SLN während einer Operation übersehen werden.

Ein weiteres Ziel ist eine möglichst geringe Strahlenbelastung für den Patienten.

Weitere technische Aspekte der Injektion sind:

- Abhängigkeit des Injektionsvolumens von der Dichte und möglichen Funktionseinschränkungen des lymphatischen Gewebes durch den Tumor. Je eingeschränkter der Lymphabfluss etwa durch die Raumforderung des Tumors ist, desto mehr Volumen des Tracers muss appliziert werden
- Der Zeitpunkt der Injektion und der darauf folgenden Aufnahme hängt von der Lymphabflussgeschwindigkeit ab

Intratumorale Injektion:

Befürworter dieser Injektionstechnik argumentieren, dies sei die beste Methode zur Darstellung des Tumor-Lymphabflusses. Es gebe den Lymphfluss aus dem Tumor mit möglichen metastasierenden Zellen am besten wieder (Tanis et al., 2001; Cserni et al., 2001). Andererseits wird hierbei vernachlässigt, dass der den Tumor umgebene Lymphfluss nicht den physiologischen Bedingungen entspricht, da der Tumor die Lymphbahnen zu den nächsten Lymphknoten infiltrieren und abdrücken kann. Somit müssen bei der intratumoralen Injektionstechnik höhere Volumina appliziert werden, um durch einen höheren Druck im Tumorgewebe den Lymphabfluss zu forcieren. Das größere Injektionsvolumen wiederum bedeutet eine höhere Strahlenbelastung für den Patienten und schwierigere Befundung der Bildgebung, da eine eindeutige Abgrenzung zwischen Tumor und Lymphknoten erschwert sein kann.

Hier eine Zusammenfassung zu den Gegenargumenten einer intratumoralen Injektion:

- der Tumor muss gut tastbar sein, damit ohne sonografische Hilfsmittel eine akkurate Injektion erfolgen kann. Dies erfordert einen erfahrenen Nuklearmediziner
- Der Tumor kann durch sein Wachstum, dass ihn umgebende lymphatische Gewebe in seinem Abfluss behindern
- Höhere Dosen an Radiopharmaka müssen injiziert werden
- die Bildqualität ist durch Überlagerungseffekte von dem intratumoralen Tracervolumen abhängig

Peritumorale Injektion:

Bei der peritumoralen Injektion werden 4 bis 6 Depots an Radiotracer mit einem Mindestabstand von 2 mm Entfernung zum Primärtumor appliziert. Das Injektionsvolumen je Depot beträgt durchschnittlich 0,5-1 ml mit einer Aktivität von je 6-18 Mbq. Die peritumorale Injektion erfolgt i.d.R. unter sonografischer Kontrolle.

Der injizierte Tracer kann bei dieser Methode ungehindert durch interstitielles Gewebe diffundieren und dem physiologischen Lymphabflusswegen der Mamma folgen. Bei Patientinnen mit großen Brüsten oder randständigen Tumoren ist hier eine Lymphabflusszeit von bis zu 4 Stunden möglich.

Laut Mariani und Alazraki et al. beträgt der Anteil der parasternalen Sentinel-Lymphknoten (IMLN) bei dieser Injektionstechnik 20 % bzw. 30 % (Mariani et al., 2001; Alazraki et al., 2000).

In wie weit den befundeten parasternalen Sentinel-Lymphknoten eine relevante Bedeutung bei frühen Mammakarzinomen im Verlauf beizumessen ist, kann aktuell nicht eindeutig beantwortet werden.

Intradermale / Subdermale Injektion:

Bei intradermalen Injektionen wird die Injektionsnadel tangential zur Hautoberfläche angelegt und eine Quaddel in die Dermis injiziert. Wird die Nadel bis in die Subcutis vorgeschoben, sodass keine typische Quaddel auf der Hautoberfläche entsteht, ist dies eine subkutane Injektion.

Die oberflächliche Injektion des Tracers lässt sich durch den gemeinsamen embryologischen Ursprung der Brustdrüse und der darüber liegenden Haut mit ihrem subcutanen Lymphplexus begründen.

Durch eine Reihe von Argumenten ist die intrakutane Injektionstechnik als Mittel der Wahl in der Nuklearmedizin anzusehen:

- bewiesener Maßen ist die Lymphdrainage bei oberflächlich appliziertem Tracer schneller und reicher, wie es lymphszintigraphischen Aufnahmen abzulesen ist (Borgstein et al., 1998). Bereits nach 20-30 Minuten lassen sich hierbei Sentinel-Lymphknoten lymphszintigraphisch darstellen. Darüber hinaus lassen sich im Durchschnitt mehr Sentinel-Lymphknoten darstellen als bei intraparenchymatösen Injektionstechniken (Borgstein et al., 1998)
- Durch Verwendung von weniger Injektionsvolumen ist die Überlagerung des Injektionsortes mit den umgebenen Lymphknoten in der Bildgebung geringer, wodurch die Befundung erleichtert ist
- auch weniger erfahrene Ärzte sind in der Lage, die Tracerapplikation durchzuführen

In dieser Studie erhielten die meisten Patientinnen oberflächliche periareoläre Injektionen. Der Grund dafür liegt in der Anatomie mit Vereinigung des fast kompletten mammären Lymphsystems am subareolären Plexus, bevor die Lymphwege einen gemeinsamen Abfluss hin zu den Lymphknoten, speziell der Axilla, nehmen. Dadurch, dass auf dem Weg zwischen Primärtumor und areolären Plexus keine Lymphknoten liegen, ist der erste dargestellte Lymphknoten ein Tumor-drainierender Lymphknoten in der Axilla.

Besonders gut geeignet ist die periareoläre Injektionstechnik bei nicht tastbaren Tumoren oder bei multifokalen bzw. multizentrischen Tumoren (Mertz et al., 1999).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass intraparenchymale Lymphwege der Brust langsamer drainieren als die oberflächlichen Lymphwege. Die Vergleiche unterschiedlicher Studien zur peritumoralen, intraparenchymalen und intracutanen Injektionstechnik weisen auf die unterschiedlichen Ergebnisse in Bezug auf die Abflussgeschwindigkeit, Radioaktivität der Lymphknoten und die Darstellbarkeit von axillären oder parasternalen Lymphknoten (IMLN) hin (Alazraki et al., 2000; Roumen et al., 1999). Noch ist nicht eindeutig geklärt wie hoch das Risiko für IMLN-Metastasen ist. Eine Studie von Noguchi et al. aus dem Jahr 1993 gibt die Häufigkeit von metastasierten IMLN-Lymphknoten mit 2,7 % an, obwohl frühere Untersuchungen hierfür auch schon eine 15 %-ige Wahrscheinlichkeit angeben (Noguchi et al., 1993).

1.3.3.4 Radiopharmazeutische Präparate

Der interstitiell verabreichte Trägerstoff für das diagnostisch relevante Technetium muss eine Reihe von Kriterien erfüllen. Zum einen muss die Aufnahme und der Weitertransport in nahe gelegene Lymphknoten in einem adäquatem Zeitraum gewährleistet sein. Außerdem sind Tracer zu bevorzugen, die möglichst wenige nachgeschaltete Lymphknoten darstellen. Zusätzlich ist eine einfache Handhabung des Pharmakons vorteilhaft.

Wirkungsmechanismus:

Das injizierte Radiokolloid wird durch den Lymphabfluss aus dem Gewebe entfernt. Das Lymphsystem drainiert dabei Wasser, Proteine, Lipoproteine, Zellbestandteile und Immunabwehrzellen aus dem Interstitium zurück in das venöse Gefäßsystem.

Die Partikelgröße der einzelnen Präparate bestimmt nicht nur die interzelluläre Passage zwischen sinusoidalen Endothelzellen, sondern auch die Geschwindigkeit und das Ausmaß der Aufnahme in die Lymphknoten. Die Geschwindigkeit der Lymphdrainage ist dabei umgekehrt proportional zu der Partikelgröße (Mariani et al., 2001). Kleinere Partikel haben dabei den Vorteil der schnelleren Drainage und damit der Darstellung in der Lymphszintigraphie. Es besteht jedoch der Nachteil, zu weit zu den nachgeschalteten Lymphknoten transportiert zu werden, wodurch sie eher non-Sentinel-Lymphknoten darstellen können (Mariani et al., 2001).

Während der Lymphpassage ändert sich immer wieder die Zusammensetzung der Lymphe. Nicht nur Lymphozyten, die entlang der Lymphbahnen zu den Lymphknoten wandern, sondern auch die Beseitigung von Zellfragmenten und Fremdkörpern durch Makrophagen beeinflussen die Lymphe. Der erwünschte Effekt der Phagozytose der Kolloide durch Makrophagen ist physiologisch begrenzt. Zu hohe Dosen an injizierten Kolloiden können die Kapazitäten der Makrophagen überschreiten, sodass nicht eliminierte Kolloide durch die Makrophagen nachgeschaltete Lymphknoten visuell darstellen.

Ein anderes Problem ergibt sich aus metastatisch infiltrierten Sentinel-Lymphknoten, die nicht in der Lage sind Kolloide ausreichend aufzunehmen und somit zu eliminieren. Diese Lymphknoten haben eine höhere Wahrscheinlichkeit, in der Lymphszintigraphie nicht dargestellt zu werden. Dies ist auch der Grund, keine fortgeschritten metastasierte Tumoren mittels SLNB zu untersuchen.

Die Effizienz, mit der Kolloide phagozytiert werden, hängt von einer Reihe von Eigenschaften ab (Atkins et al., 1970; Bergqvist et al., 1983; Bergqvist et al., 1987; Eckelman et al., 1996; Ikomi et al., 1995; Strand et al., 1989):

- Anzahl und Größe der Kolloid-Partikel
- die Antigen-Antikörper-Eigenschaften
- eine negative Oberflächenladung an der Kolloidoberfläche
- Grad der Opsonierung

Die Opsonierung der Kolloide erfolgt nach Injektion entweder im Plasma des Interstitiums oder in der Lymphe. Hierfür ist eine Oberflächenstruktur des Kolloides erforderlich, an der sich spezielle Proteine binden können. Diese Proteine können aus dem Komplement-System, C3, C4b und C5 kommen (Moghimi et al., 1989). Die jeweiligen Tracer sind dafür mit einem jeweiligen „Protein Code“ gekennzeichnet, welche von den Rezeptoren der Makrophagen erkannt und phagozytiert werden.

Eine negative Oberflächenladung der Kolloide ist eine weitere Voraussetzung für die geeignete Lymphdrainage.

Die Partikelgröße der Kolloide ist wie schon erwähnt eine weitere wichtige Eigenschaft. 300 nm große Partikel werden sehr gut von Lymphknoten aufgenommen, haben jedoch den Nachteil, der langsamen Lymphdrainage und damit einer längeren Verweildauer in den einzelnen Lymphknoten. Diese lassen sich dadurch intraoperativ am Folgetag detektieren und minimieren durch den langsameren Lymphabfluss die Darstellung von Nicht-Sentinel-Lymphknoten. Partikelgrößen von 50 nm dagegen können mit dem Nachteil, auch nachgeschaltete Lymphknoten gehäuft darzustellen, innerhalb weniger Minuten auch in kleinste Lymphwege vordringen.

Heute werden Kolloide mit durchschnittlichen Partikelgrößen von 100-200 nm empfohlen. Mit einer durchschnittlichen Darstellrate von 1,5 \pm 0,5 Sentinel-Lymphknoten bei 200-1000 nm Partikelgröße und durchschnittlich 2,1 \pm 1,1 dargestellten Lymphknoten bei einer Größe von 15-50 nm, werden die konstantesten Ergebnisse zur Lymphknotendarstellung mit 200-1000 nm großen Kolloiden erreicht (De Cicco et al., 1998). Eine andere Studie aus dem Jahr 2004 (Leidenius et al., 2004) schreibt der Partikelgröße der Radiokolloide keine signifikant höhere Darstellrate in der Lymphszintigraphie, bei Partikelgrößen zwischen 0,2-3 μ m (Albu-Res) und < 80 nm (Nanocoll), zu.

Der gesamte Prozess des Lymphabflusses dauert mehrere Stunden. Zuerst verlassen die Partikel den Ort der Injektion, indem sie den interstitiellen Raum passieren und kleinere Lymphabflusswege darstellen. Das Lymphszintigramm der Lymphabflusswege lässt sich zu Beginn durch den Anteil an kleineren Partikeln, die dann die Lymphknoten erreichen, darstellen. Die Anfangsaktivität an der Injektionsstelle bleibt zu Beginn auf einem stabilen Niveau.

In Europa sind die sogenannten ^{99m}Tc „human serum albumin nanocolloids“ am weitesten verbreitet. 95 % der Partikel haben eine Größe unter 80 nm. Seine gute Handhabbarkeit in vivo und in vitro bei Raumtemperatur lassen diesen Stoffen eine hohe Wertigkeit zukommen.

Die szintigraphische Bildgebung und intraoperative Detektion mit der Gamma-Sonde basieren auf dem Zerfall des ^{99m}Tc . Einige Einflussfaktoren zur Problematik der Gamma-Strahlen Detektion seien hier genannt.

Durch eine Halbwertszeit des ^{99m}Tc von 6 Stunden hat der radioaktive Zerfall einen Einfluss auf die intraoperative Gamma-Sonden-Messung einige Stunden nach der Tracer Injektion. Zusätzlich erreicht nur eine kleine Fraktion des injizierten Tracers den Lymphknoten, ein Großteil verbleibt an der Injektionsstelle. Hinzu kommt die eingeschränkte Kapazität der phagozytierenden Makrophagen in den Lymphknoten, sodass die Kolloide zu nachgeschalteten Lymphknoten abfließen können. Dies sind Gründe für eine abgeschwächte Radioaktivität der Sentinel-Lymphknoten 12-18 Stunden nach Injektion des Kolloides. Für subdermale Injektionen wurden 1 % der injizierten Dosis in Sentinel-Lymphknoten gemessen (Mariani et al., 1999; Waddington et al., 2000). Dieser Wert wird von den intraparenchymalen Injektionstechniken mit nur 0,1 % unterboten (De Cicco et al., 1998).

Ein weiteres Kriterium der reduzierten Radioaktivität der Lymphknoten in der Brust ist die Fraktion an radioaktiv markierten Kolloiden mit nur 5 % radioaktiv markierten HSA-Molekülen. Weil nur die radioaktiv markierten Kolloide in der Bildgebung szintigraphisch dargestellt werden, können Lymphknoten durch eine Sättigung mit zu vielen radioaktiv markierten Kolloiden schlechter dargestellt werden. Aus diesem Grund ist ein Tracer mit einer hohen spezifischen Aktivität das Mittel der Wahl.

2. Patientenkollektiv und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

Im Zeitraum von Januar 2003 bis Januar 2010 wurden 609 Patientinnen mit gesichertem primärem Mammakarzinom und präoperativ durchgeführter Lymphszintigraphie in der Nuklearmedizin der Universitätsklinik Bonn, untersucht. Das Mammakarzinom wurde vorab entweder durch die Stanzbiopsie oder Feinnadelbiopsie diagnostisch gesichert. Das Patientenkollektiv teilt sich in 2 Gruppen auf.

Eine Gruppe wurde in der Frauenklinik des Universitätsklinikums Bonn (UKB), die 2. Gruppe in der gynäkologischen Abteilung des Marienhospitals Bonn behandelt.

Bei vollständig vorliegender Aktenlage konnten 602 Patienten in die statistische Auswertung einbezogen werden.

Einschlusskriterien sind ein gesichertes Mammakarzinom (T1-T3) und klinisch negative (N0-N1a) Axillalymphknoten, bei denen in der Nuklearmedizin des Universitätsklinikums Bonn eine Lymphszintigraphie durchgeführt wurde. Eingeschlossen wurden Patientinnen mit fokalen, multifokalen und multizentrischen Brusttumoren, sowie Patientinnen mit Vortherapien (BET, Strahlen- Chemotherapie).

Ausschlusskriterien für diese Studie sind männliche Patienten mit einem Mammakarzinom.

2.1.1 Voruntersuchungen

Alle Patientinnen stellten sich zunächst in der Mamma-Sprechstunde der jeweiligen Frauenklinik vor. Sofern nicht bereits zuvor in der Mammographie oder Mammasonographie der Verdacht auf ein Mammakarzinom geäußert worden war, wurden diese bildgebenden Untersuchungen bei auffälliger Inspektion oder Palpation der Brust nachgeholt und die Tumorgöße bestimmt.

Anschließend erfolgte eine Stanzbiopsie bzw. Feinnadelbiopsie des Tumors zur histologischen Sicherung. Im Falle einer Bestätigung wurden die Patientinnen nach ausführlicher Anamneseerhebung und den üblichen Routinevorbereitungen (EKG, Röntgen-Thorax, Laboruntersuchungen) über das weitere geplante Vorgehen aufgeklärt. Besondere Erläuterungen zur brusterhaltenden Vorgehensweise oder im Falle einer not-

wendigen Ablatio mammae wurden zu den Möglichkeiten der sekundären oder sofortigen Rekonstruktion der Brust sowie zur Durchführung der SLNB gemacht.

Durch Palpation der Axilla und eine subtilen Ultraschalluntersuchung wurde das Risiko eines axillären Lymphknotenbefalls abgeschätzt. Sofern kein Metastasenverdacht vorlag, wurden mit den Patienten das individuelle Risiko eines Lymphknotenbefalls und die Konsequenzen eines falsch-negativen Ergebnisses der Sentinel-Lymphknoten Untersuchung besprochen.

Erst nach eindeutiger Abklärung und ausführlichen Voruntersuchungen, dass der Verdacht einer Lymphknotenmetastasierung ausgeschlossen werden konnte, war die Lymphknotenszintigraphie indiziert.

2.2 Lymphszintigraphie

Die Lymphszintigraphie erfolgte in der Universitätsklinik für Nuklearmedizin. Nach ausführlicher Erläuterung des Untersuchungsablaufes willigten die Patientinnen in die Durchführung der Szintigraphie ein.

Vor jeder Untersuchung wurden notwendige klinischen Informationen gesammelt:

- Anamnese mit klinischem Befund
- Lage, Größe und Art des Tumors, uni- oder multifokales, multizentrisches Wachstum
- Ergebnisse vorangegangener Biopsien, Operationen im Tumorbereich
- Vortherapien wie Strahlen- bzw. Chemotherapie
- Erkrankungen im Bereich der Axilla und Mamma, die den Lymphabfluss beeinflussen können
- Schwangerschaft, Laktation

Kontraindikationen bestanden bei Patientinnen mit hypersensitiven Reaktionen gegen Produkte, die Human-Serum-Albumine enthalten und Patientinnen mit völliger Blockade des lymphatischen Systems. Das Radiopharmazeutikum wurde nicht angewendet bei Personen unter 18 Jahren, bei Schwangeren oder Stillenden und wenn die zu erwartenden Vorteile der Untersuchung die möglichen Risiken nicht überwogen.

2.2.1 Radiopharmaka

In den Jahren 2003 – 2008 wurde bei 442 Patientinnen ^{99m}Tc-markiertes Humanalbumin (Nanocoll) appliziert. Nach Herstellerangaben ist NANOCOLL® ein Nanokolloid aus menschlichem Serumalbumin. Es zeichnet sich durch eine sehr geringe Teilchengröße aus, ähnlich der des Au-198-Kolloids. Die Teilchengröße des mit Tc-99m markierten Kolloids liegt zu 95 % im Bereich von < 80 nm (0,08 µm). Leerschritte
Ab dem Jahr 2008 wurden bei 166 Patientinnen SentiScint injiziert, welches ebenfalls ein ^{99m}Tc-markiertes Humanalbumin mit einer durchschnittlichen Partikelgröße von 200 nm (0,2 µm) ist.

2.2.2 Injektionstechnik

Die Kolloidinjektion wurde jeweils von einem Facharzt für Nuklearmedizin vorgenommen. Die überwiegende Anzahl der Injektionen wurde am Tag vor der Operation durchgeführt.

Zur optimalen Tracerapplikation wurden die Patientinnen zunächst so gelagert, dass sich das Injektionsareal waagrecht zur Unterlage befand, um einen versehentlichen Abfluss des Tracers und damit eine Kontamination der Umgebung zu verhindern.

Mit einer 12,7 mm langen Nadel wurden bei den Patientinnen mehrere Depots (3-4) von 0,2 ml Tracer peritumoral unter sonographischer Kontrolle appliziert.

Ab dem Jahr 2007 wurden bevorzugt periareoläre Injektionen (4x) im jeweiligen Quadranten des Tumors getätigt. Bei tastbarem Tumor wurde zusätzlich zu 3 periareolären Injektionen 1 x epitumoral injiziert.

Nach der Injektion folgte eine leichte Massage der Brust über wenige Minuten.

2.2.3 Bildaquisition

Die Bildgebung unterteilt sich in eine dynamische Aufnahmephase und die statischen Früh- / Spätaufnahmen. Bei 356 Patientinnen (59,1 %) wurden dynamische Aufnahmen angefertigt. Bei den restlichen 249 Patientinnen wurden nur statische Früh- bzw. Spätaufnahmen durchgeführt.

Die dynamischen Aufnahmen wurden direkt nach der Radiotracerinjektion angefertigt. Dafür wurden mit einer „dual-head“ -Gammakamera (E Cam, Siemens) alle 30 Sekunden frontale und/oder seitliche Aufnahmen erstellt. Bis zur 10. Minute, ab der die erste statische Frühaufnahme durchgeführt wurde, lief die dynamische Aufnahmephase

im 30-Sekunden Intervall ab. Die Bildauflösung bestand aus 128 x 128 Bildpunkten. Das Energiefenster betrug für alle Aufnahmen 140 keV \pm 20 %.

Die statische Aufnahmephase wird in 2 Phasen unterteilt, nämlich die Frühaufnahmen (357/602) und die Spätaufnahmen (497/602).

Das Zeitfenster der statischen Frühaufnahme reichte von der 10. Minute bis zur 29. Minute, dabei wurden 91.3 % (326/357) der Frühaufnahmen vor der 11. Minute angefertigt.

Bei den Spätaufnahmen reichte das Zeitfenster von der 30. Minute bis zur 300. Minute. Hier waren bis zur 120. Minute bereits 93 % (334/497) der Aufnahmen angefertigt worden. Bei 108 Patienten wurden keine Spätaufnahmen durchgeführt.

In 23 Fällen, in denen sich weder in der dynamischen noch in der statischen Aufnahmephase Lymphknoten darstellten, wurden nach 24 Stunden weitere Aufnahmen angefertigt.

70 Patientinnen erhielten 3 Stunden post injektionem eine SPECT/CT-Aufnahme mit einer „dual-detector“-Kamera welche mit einem 2-Zeiler CT (Symbia T2, Siemens Healthcare) verbunden ist.

2.2.4 Befundung

Die Befundung der jeweilig ausgedruckten SPECT bzw. SPECT/CT-Aufnahmen wurde durch die Assistenzärzte, mit nachfolgender Evaluation durch Fachärzte durchgeführt. Ein standardisierter Befundbogen berücksichtigt hierbei die notwendigen Parameter zur einheitlichen Befundung der untersuchten Patientinnen. Berücksichtigt wurden hier die Präparatwahl, Gesamtaktivität des applizierten Präparates, Anzahl und Menge der Injektionen, Lokalisation der Injektionen, Anzahl und Lokalisation der angereicherten Lymphknoten.

2.3 Statistik

Die statistische Datenanalyse erfolgte mit der Statistiksoftware SPSS 17 (SPSS GmbH Software, München Deutschland).

Diskriptive Statistik:

Tabellarisch ließen sich Häufigkeitsverteilungen darstellen. Mit Hilfe von Kreuztabellen ließen sich Zusammenhänge zwischen skalierten, nominalen und ordinalen Variablen vergleichen.

Analytische Statistik:

Anhand des T-Tests wurden Mittelwerte und Standardabweichungen berechnet, die dann für ausgewählte Variablen analysiert werden.

Der Chi-Quadrat-Test nach Pearson gab Auskunft über eine positive oder negative Korrelation der Untersuchungsergebnisse durch Überprüfung der Unabhängigkeit relevanter Variablen in einem vorgegebenen Signifikanzniveau.

Der Chi-Quadrat-Wert p berechnete sich aus der Differenz zwischen beobachteten und erwarteten Ereignissen:

$$p = \chi^2 = \sum (\text{Beobachtungswert} - \text{Erwartungswert})^2 / \text{Erwartungswert}$$

Statistische Signifikanz wurde bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit $\leq 0,05$ d.h. $p \leq 0,05$ erreicht.

2.4 SLNB

Durchschnittlich 20 Stunden nach der Lymphszintigraphie und Hautmarkierung in der Nuklearmedizin folgte die operative SLNB. Durch einen kleinen Hautschnitt wurde der radioaktive SLN mit Hilfe der Gamma-Sonde detektiert und nach erfolgreicher Exzision auf mögliche Metastasen untersucht. Im Anschluss an die SLNB folgte die Resektion als Quadrantektomie oder Mastektomie des primären Mammakarzinoms im Gesunden. Während der Tumorsektion wurde auf den Befund des eingeschickten Sentinel-Lymphknoten-Schnellschnitts aus der Pathologie gewartet.

Bei nachgewiesenen Sentinel-Lymphknoten-Metastasen in der Pathologie, wird zusätzlich eine erweiterte Lymphknotendissektion der Level I + II durchgeführt. Alle entnommenen Lymphknoten wurden zur histopathologischen Auswertung in die Pathologie gesendet.

2.5 Pathologie

Die einzelnen Lymphknoten wurden zuerst inspiziert und nach Möglichkeit aus dem umgebenen Fettgewebe stumpf freipräpariert. Als erstes wurde der Gefrierschnitt angefertigt, der aus 2-3 sequentiellen Schnitten besteht. Hierbei wurde parazentral ein Gefrierschnitt aus einer größeren Hälfte des Lymphknotens angefertigt.

Als zweites kam die Parafinaufbereitung mit 2 mm breit geschnittenen Scheiben. Es wurden alle 200 µm ein Haematoxilin & Eosin gefärbter und ein ungefärbter Schnitt angefertigt.

Separat zum Schnellschnitt wurde die immunhistochemische Färbung aller Haematoxilin & Eosin negativer Lymphknoten vorgenommen. Hierbei wurden alle ungeraden und noch ungefärbten Schnitte verwertet und gefärbt.

Die Immunhistochemie war während des intraoperativen Gefrierschnitts aufgrund des zeitlichen Aufwands nicht möglich und erfolgte unabhängig zum Schnellschnitt. Die hohen Kosten einer immunhistochemischen Färbung rechtfertigen nur die Färbung der Sentinel-Lymphknoten.

Die Befundung erfolgt nach Kriterien der UICC 2002:

- pN0(i+): isolierte Tumorzellen (nicht größer als 0,2 mm)
- pN1mi: Mikrometastase (kleiner als 0,2 cm und größer als 0,2 mm)
- ab N1 Makrometastasen

(Untersuchungen an Sentinel-Lymphknoten erhalten den Zusatz „sn“)

Eine Lymphknotenmetastase in der SLNB machte eine nachträgliche ALND notwendig.

2.6 Therapie und Follow up

Die Wahl einer adäquaten Therapie richtete sich nach den jeweiligen Prognosefaktoren des Primärtumors der einzelnen Patientinnen.

Die Nachsorgeuntersuchung erfolgte in den ersten drei Jahren nach der Primärtherapie vierteljährlich mit einer klinischen Untersuchung. Im 4. und 5. Jahr erfolgte die Nachuntersuchung halbjährlich. Bei einem klinischen Verdacht auf ein Rezidiv und/oder Metastasen wurden Laboruntersuchungen zusammen mit bildgebenden Verfahren

(Mammographie) kombiniert. Zusätzlich dazu wurden telefonisch Befunde der Nachsorgeuntersuchungen der Patientinnen bei den entsprechenden niedergelassenen Gynäkologen mit Hilfe eines Fragebogens erfasst.

Die rezidivfreie Zeit wurde als Zeitraum zwischen dem Operationstag und dem Auftreten eines lokalen bzw. kontralateralen Tumorrezidives, einer Fern- bzw. Lymphknotenmetastase oder dem Zeitpunkt des Todes bestimmt.

3. Ergebnisse

Mit Hilfe der Datenbank der Universitätsklinik Bonn wurden 611 Patienten aus dem Zeitraum von Januar 2003 bis Januar 2010 ermittelt, die eine Lymphszintigraphie bei primärem Mammakarzinom erhalten hatten. Analysiert wurden in dieser Studie die Daten von 607 Patientinnen.

Ein männlicher Patient, 2 Patientinnen mit benigner Pathologie und eine Patientin mit unvollständiger Aktenlage wurden von der statistischen Analyse ausgeschlossen.

Die Einteilung der Ergebnisse erfolgt in 2 unterschiedliche Gruppen.

Eine Gruppe bestand aus dem Patientenkollektiv von 272 Patientinnen der Universitäts-Frauenklinik Bonn.

Die zweite Gruppe bestand aus 335 Patientinnen aus der gynäkologischen Abteilung des Marienhospitals Bonn.

Daraus ergibt sich zusammenfassend die Grundgesamtheit von 607 untersuchten und behandelten Patientinnen.

3.1 Altersverteilung

Die jüngste Patientin war 21 Jahre (MH: 25; UNI: 21), die älteste Patientin war zum Untersuchungszeitpunkt 86 Jahre (MH: 86; UNI: 79) alt. Das Durchschnittsalter betrug 57,1+/-11,8 Jahre (MH: 59,1; UNI: 54,5) bei einem Median von 57 Jahren.

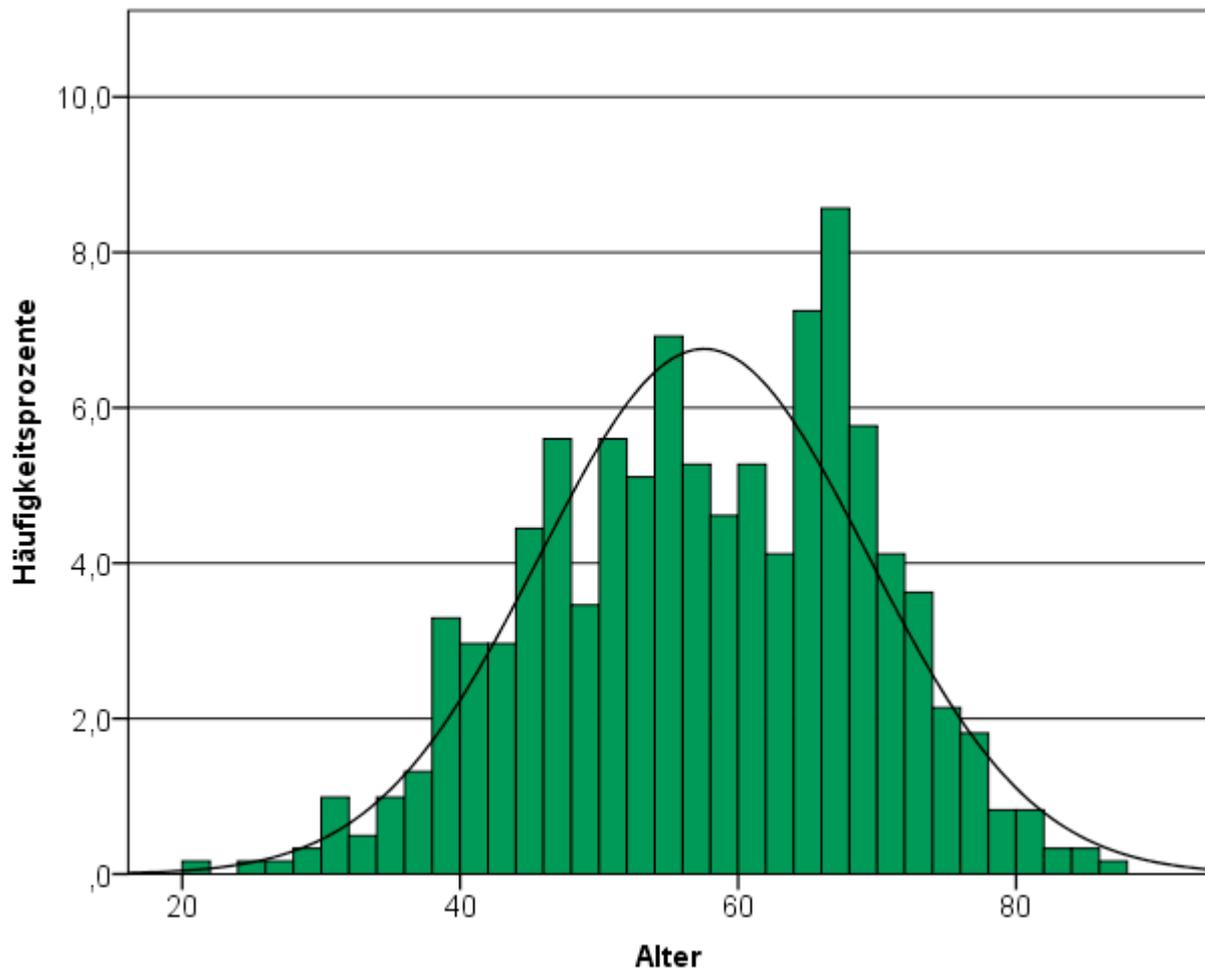


Abb. 1: Altersverteilung in Jahren aller Mammakarzinompatientinnen im Histogramm

3.2 Tumorlokalisation

Bei 278 Patientinnen saß das primäre Mammakarzinom rechtsseitig (45,8 %). Die linke Seite war bei 329 Patientinnen betroffen (54,2 %).

Auf beiden Brustseiten konnte eine signifikant hohe Anzahl an Tumoren im oberen äußeren Quadranten festgestellt werden. Multizentrische bzw. multifokale Tumoren werden jeweils dem Quadranten zugeteilt, in dem der Hauptanteil des Tumors lag.

Klinikum			Tumorlokalisation								Gesamt	
			OA	OI	UA	UI	Zentr.	OZ	UZ	Lat.		Med.
Marienhospital Bonn	Seite	rechts	65	24	18	9	10	9	4	11	2	152
		links	73	34	27	16	9	8	5	8	3	183
Uniklinikum Bonn	Seite	rechts	56	18	12	12	4	13	4	6	1	126
		links	78	19	19	6	3	7	4	7	3	146
Gesamt			272	95	76	43	26	37	17	32	9	607

Tab. 3: Häufigkeitsverteilung des Mammakarzinom der rechten vs. linken Brust und den jeweiligen Quadranten von oben außen bis unten innen und zentral (dargestellt sind jeweils die Absolutwerte der diskreten Variablen)

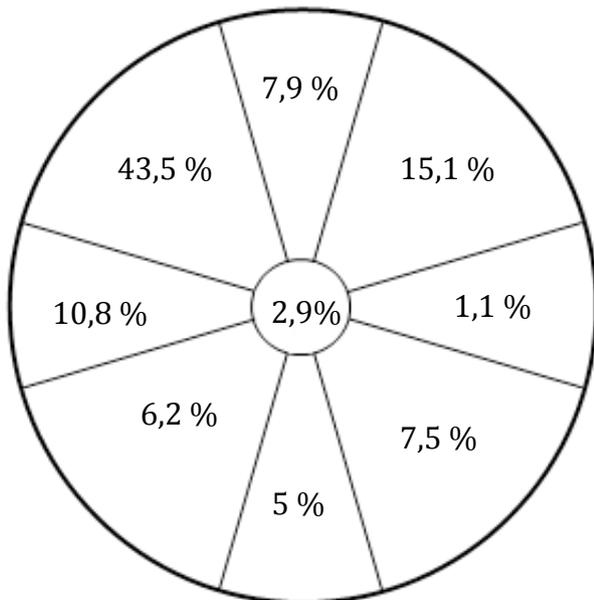


Abb. 2: Häufigkeitsverteilung des Mammakarzinom der rechten Brust

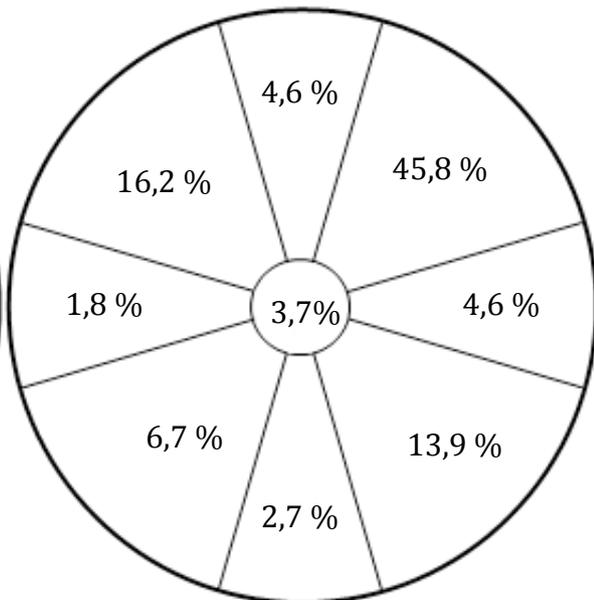


Abb. 3: Häufigkeitsverteilung des Mammakarzinom der linken Brust

3.3 Tumorstadium

Bei 424 von 607 Patientinnen (MH: 217/335 = 64,8 %; UNI: 207/272 = 76,1 %) konnte der Tumor entsprechend der TNM-Klassifikation zum Zeitpunkt der Operation als Stadium pT1 eingestuft werden. In 134 von 607 Fällen (MH: 89/335 = 26,6 %; UNI: 45/272 = 16,5 %) hatte der Tumor bereits eine Dimension erreicht, die die Zuordnung in das pT2 Stadium erforderte. Bei 13 Patientinnen (MH: 10/335 = 3 %; UNI: 3/272 = 1,1 %) lag bereits ein Stadium pT3 vor und 36 Patientinnen hatten ein pTis Tumorstadium.

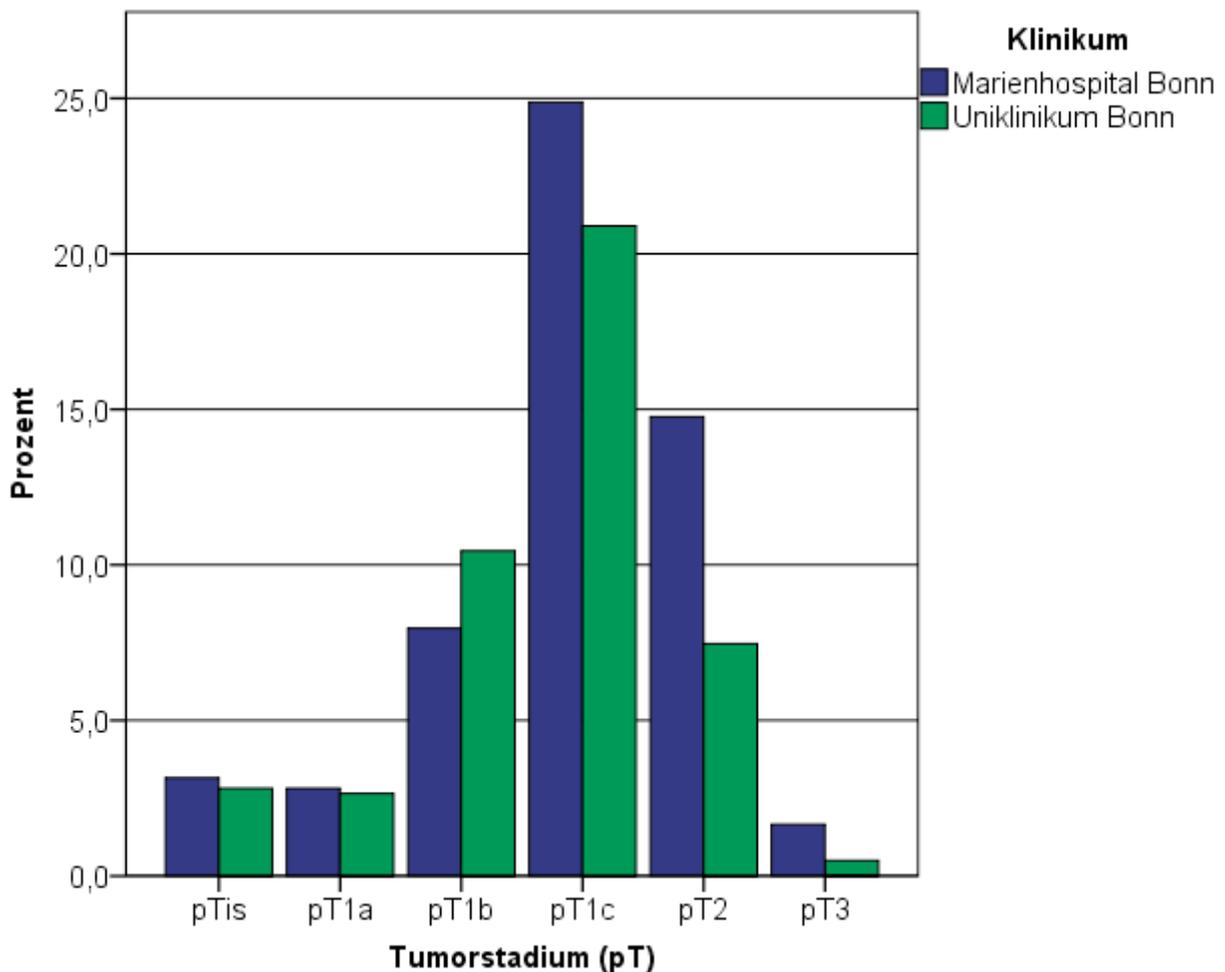


Abb. 4: Häufigkeitsverteilung der Tumorstadien (pT) des Mammakarzinom der Patientinnen des Marienhospitals versus Universitätsklinikum Bonn

3.4 Tumorhistologie

Die histologische Aufarbeitung der entfernten Tumoren erbrachte in der überwiegenden Anzahl (Gesamt: 421/607; MH: 232/335; UNI: 189/272) der Fälle ein invasiv-duktales Karzinom.

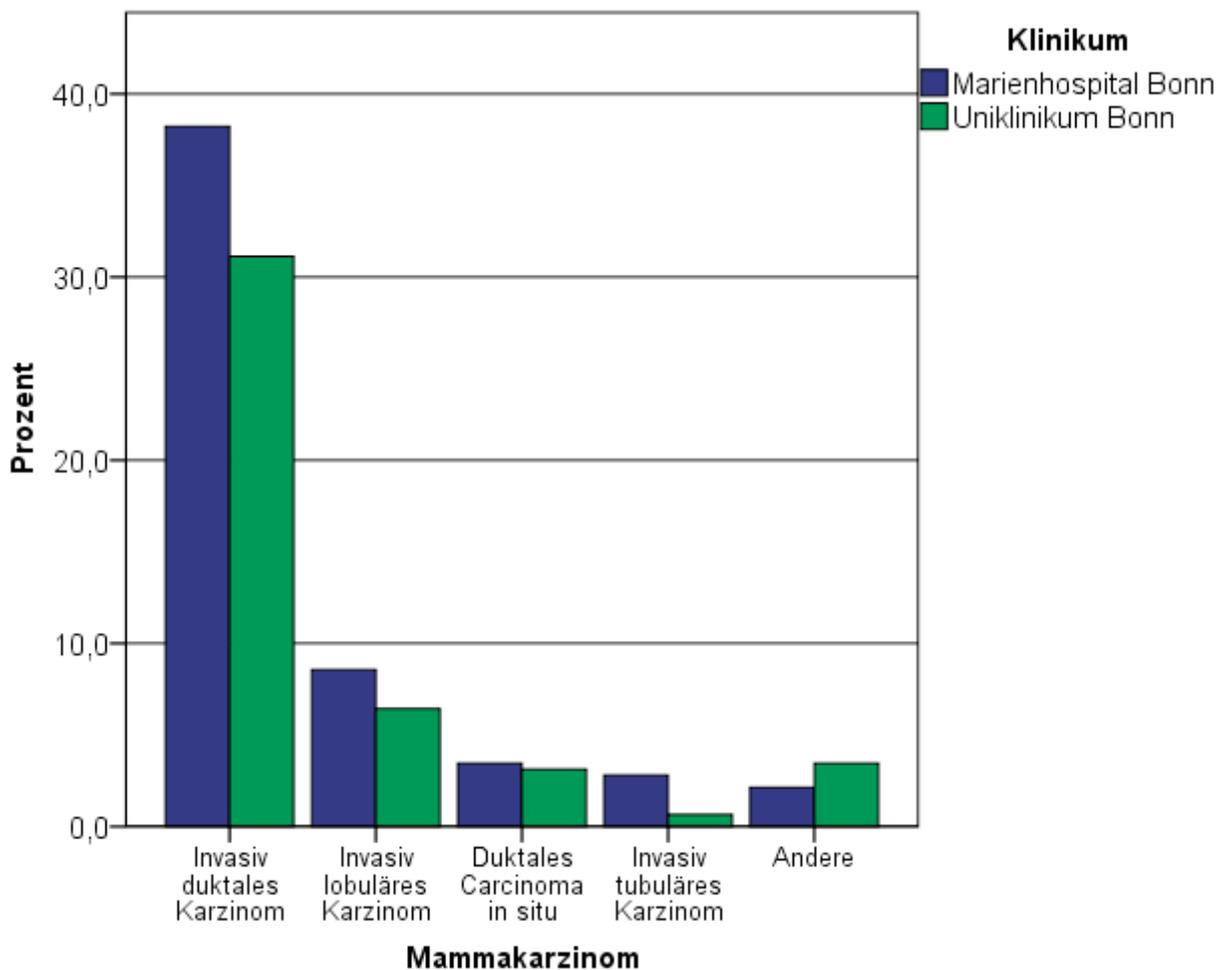


Abb. 5: Häufigkeitsverteilung der Tumorhistologie des Mammakarzinom der Patientinnen des Marienhospitals Bonn versus Universitätsklinikum Bonn

Bei 91 von 607 Frauen (MH: 52/335; UNI: 39/272) handelte es sich um ein invasiv-lobuläres Karzinom. Insgesamt 21 der Patientinnen (MH: 17/335; UNI: 4/272) hatten ein tubuläres Karzinom, bei 11 Patientinnen lag ein muzinöses Adenokarzinom vor. Bei 40 (MH: 21; UNI: 19) Patientinnen lag ein duktales Carcinoma in situ in der endgültigen Histologie vor.

Bei der überwiegenden Zahl der Patientinnen (Gesamt: 344/607; MH: 161; UNI: 183) wurde der Tumor als Differenzierungsgrad G2 eingestuft. In 191 Fällen (MH: 119; UNI: 72) war das Karzinom entdifferenziert G3 und 72 Karzinome (MH: 55; UNI: 17) wurden als gut differenziert G1 bestimmt.

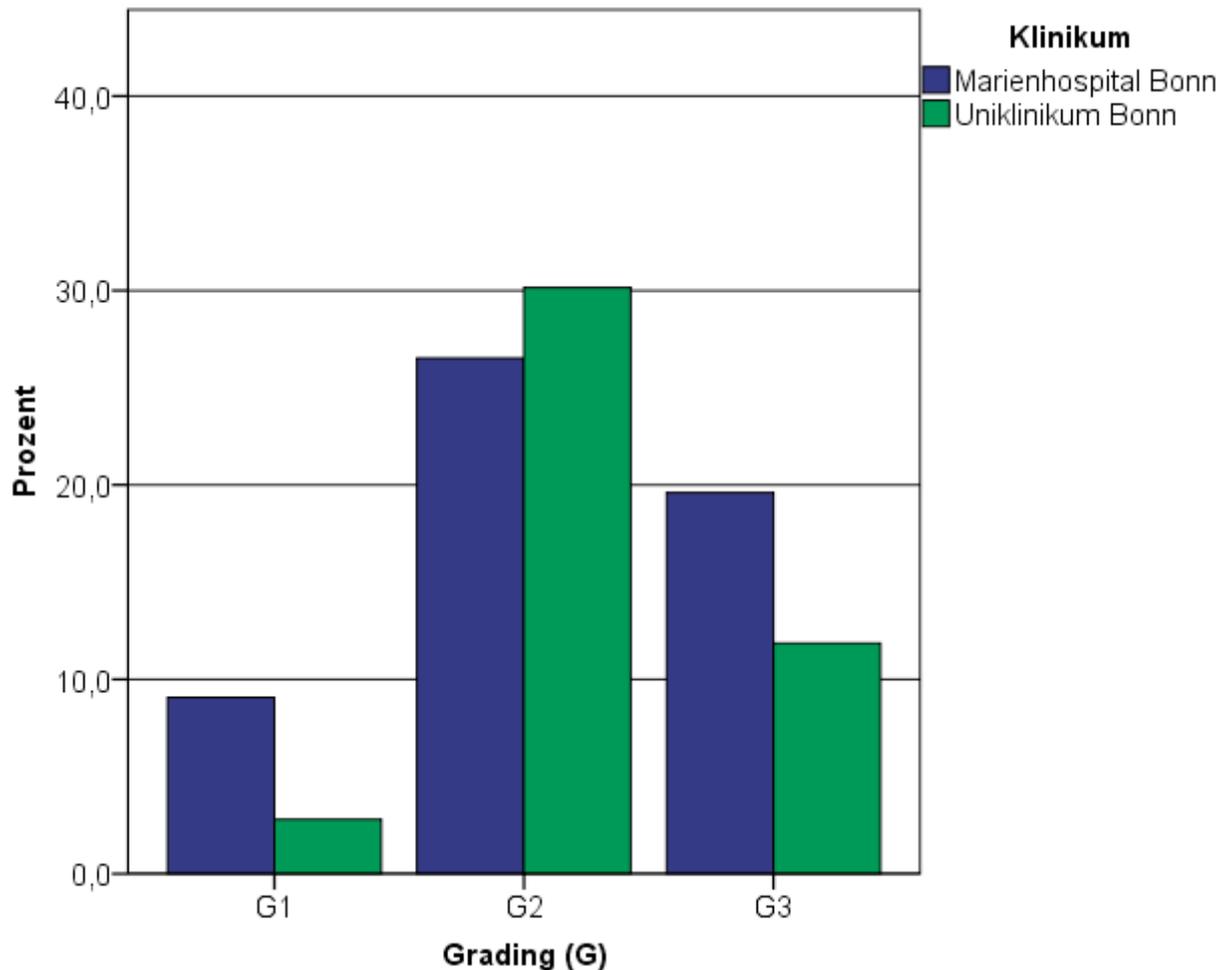


Abb. 6: Häufigkeitsverteilung der Differenzierungsgrade (G) des Mammakarzinoms der Patientinnen des Marienhospitals Bonn versus Universitätsklinikum Bonn

Patientinnen mit einem Tumordifferenzierungsgrad G1 haben nur zu 1,5 % eine nachgewiesene Tumormetastase im Sentinel-Lymphknoten. 10,4 % der G1-Patientinnen sind in den Sentinel-Lymphknoten frei von Tumormetastasen. Im Differenzierungsgrad G2 steigen die pathologisch positiven Sentinel-Lymphknoten auf 14,3 %, bei G3 sind es 7,4 %. Eine deutlich geringere Gesamtzahl an Patientinnen mit einem Differenzierungsgrades G3 gegenüber Patientinnen mit einer G2 Differenzierung kann die 7,4 % pathologisch positiver SLN erklären.

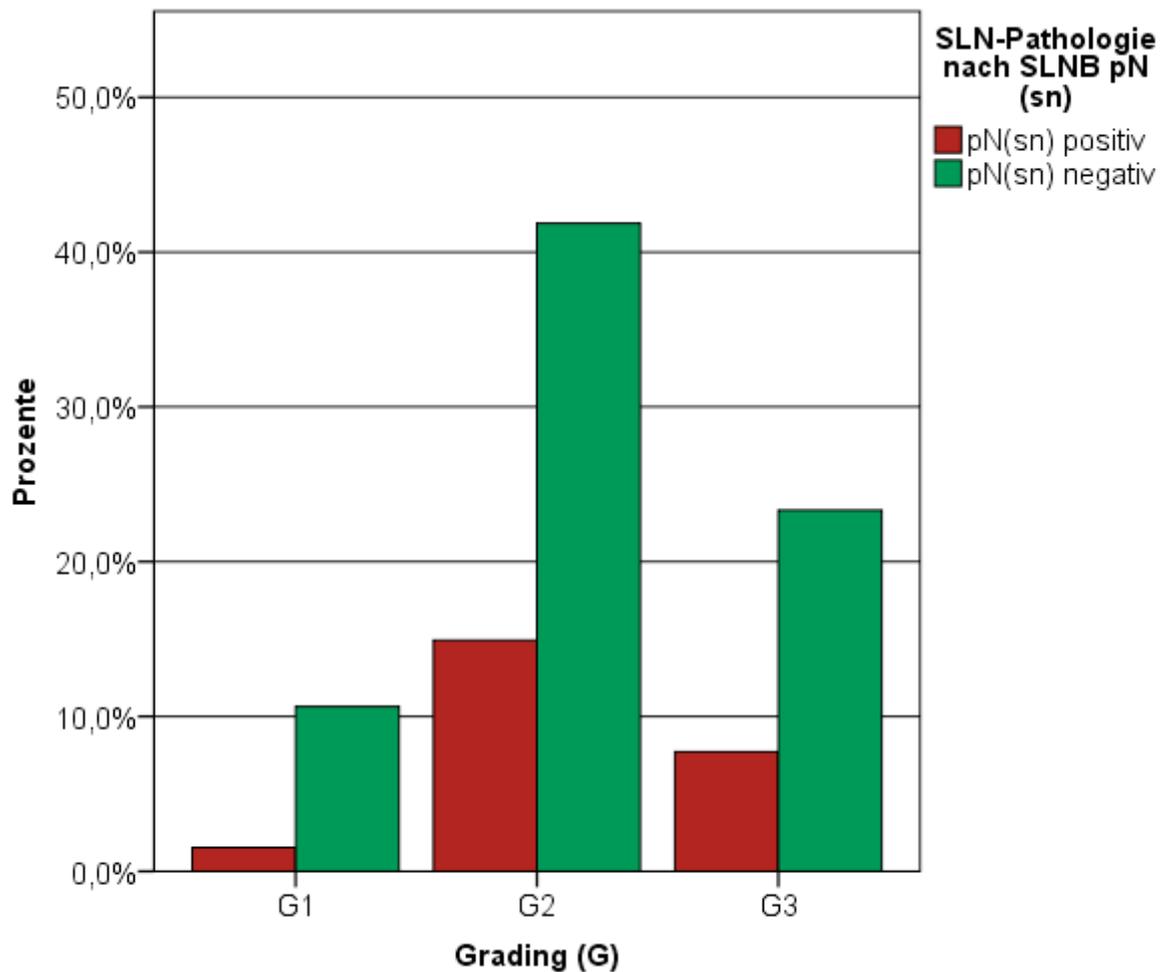


Abb. 7: Relative Häufigkeitsverteilung der pathologisch positiven Sentinel-Lymphknoten im jeweiligen Differenzierungsgrad (G) des Mammakarzinoms aller Patientinnen

Patientinnen mit durchgeführter ALND zeigen in einem Fall bei einer G1 Tumordifferenzierung eine Lymphknotenmetastase. Bei einem Grading G2 bzw. G3 sind es 17,2 % bzw. 11 % positive Lymphknotenmetastasen.

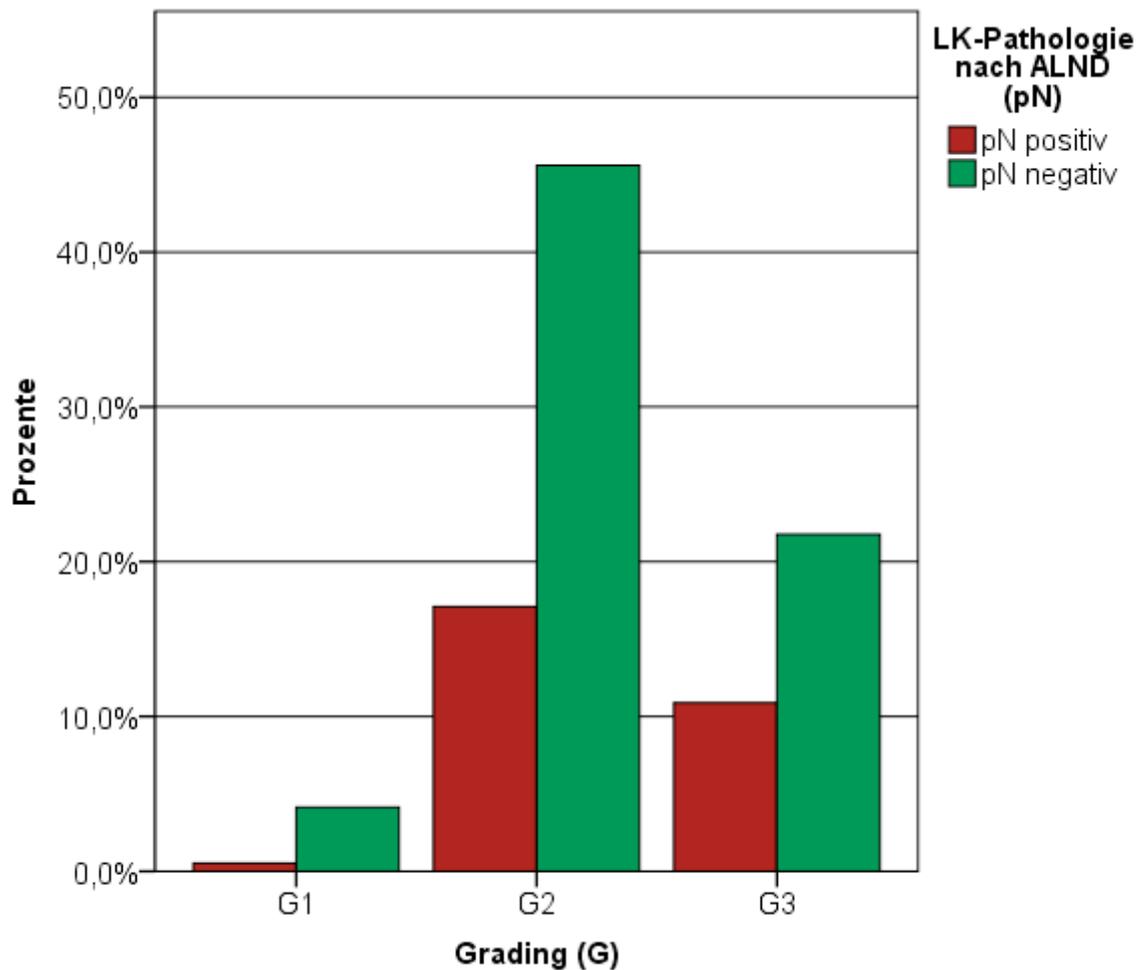


Abb. 8: Relative Häufigkeitsverteilung der pathologisch positiven Lymphknoten nach ALND im jeweiligen Differenzierungsgrad (G) des Mammakarzinoms aller Patientinnen

3.5 Lymphknotenszintigraphie

Insgesamt wurden bei 607 Patientinnen (MH: 335; UNI: 272) planare Lymphszintigraphien durchgeführt, wovon 70 zufällig ausgewählte Patientinnen (MH: 37; UNI: 33) zusätzlich eine SPECT/CT-Aufnahme erhielten.

3.5.1 Darstellungsrate

Bei 599 von 607 Patientinnen (MH: 330/335; UNI: 269/272) konnten erfolgreich lymphszintigraphisch ein oder mehrere Sentinel-Lymphknoten nachgewiesen werden. Nur bei 8 Patientinnen (MH: 5; UNI: 3) konnten keine Sentinel-Lymphknoten in der Szintigraphie bzw. mit Hilfe des SPECT/CT nachgewiesen werden. Auch in den folgenden Opera-

tionen wurden in diesen 8 Fällen keine Sentinel-Lymphknoten mit Hilfe der Gamma-Sonde identifiziert, da das meiste der gemessenen Radioaktivität intramammär verblieb. Daraus resultiert eine Gesamtdarstellungsrate von 98,7 % (MH: 98,5 %; UNI: 98,9 %). Insgesamt wurden bei 607 Patientinnen im Durchschnitt $1,71 \pm 0,87$ Sentinel-Lymphknoten (MH: $1,73 \pm 0,89$; UNI: $1,68 \pm 0,84$) je Patientin szintigraphisch nachgewiesen. Der Median liegt bei 2 Sentinel-Lymphknoten je Patientin.

Bei Patientinnen in der dynamischen Aufnahmephase betrug die mittlere Darstellungszeit, bis zum Nachweis mindestens eines SLN, 75 Minuten (MH: 77,6; UNI: 71,7). Der Median dieser Patientinnen lag bei 10 Minuten, da die meisten dynamischen Aufnahmen in der 10. Minute erfolgten.

Unter Berücksichtigung der verschiedenen Aufnahmezeitpunkte der planaren Lymphszintigraphie, ist man in der Lage zwischen verschiedenen Darstellungsraten zu unterscheiden:

dynamische Aufnahmephase:

Während der dynamischen Aufnahmephase bei 356 Patientinnen, zeigten 68 % mindestens einen Sentinel-Lymphknoten. Von diesen zeigten 69,4 % bereits nach der ersten Minute eine radioaktive Anreicherung in den Sentinel-Lymphknoten

Dyn. Aufnahme nach:	min.	Klinikum		Gesamt
		Marienhospital	Uniklinikum	
Zeitpunkt der SLN-Darstellung nach (Minute/n):	1	89	79	168
	2	4	10	14
	3	9	12	21
	4	7	6	13
	5	4	5	9
	6	3	1	4
	7	3	0	3
	8	3	2	5
	9	2	3	5
Gesamt		124	118	242

Tab. 4: Zeitpunkt der lymphszintigraphischen Darstellung des ersten SLN in den jeweils ersten 9 Minuten, der sog. dynamischen Aufnahmephase (dargestellt sind jeweils die Absolutwerte der diskreten Variablen)

Statische Frühaufnahme:

Bei 357 Patientinnen wurden statische Frühaufnahmen angefertigt, von denen zuvor 240 Patientinnen auch schon eine dynamische Aufnahme erhielten. 91 % der statischen Aufnahmen wurden in der 10. Minute angefertigt. Die kumulierte Darstellungsrate aus dynamischer und statischer Frühaufnahme ergibt 86,4 %. Nur bei einer von 240 Patientinnen, die sowohl eine dynamische als auch eine statische Frühaufnahme erhielten, ließ sich kein Sentinel-Lymphknoten darstellen.

↓ fokale Speicherungen		min.	Klinikum		Gesamt
			Marienhospital	Uniklinikum	
0	Frühaufnahme:	10	20	22	42
		20	0	4	4
		29	0	2	2
1	Frühaufnahme:	10	102	90	192
		12	0	1	1
		15	0	2	2
		20	6	6	12
		25	1	3	4
		29	0	2	2
2	Frühaufnahme:	10	40	31	71
		11	1	0	1
		15	0	1	1
3	Frühaufnahme:	10	12	7	19
		20	1	0	1
		22	0	1	1
4	Frühaufnahme:	10	1	1	2
Gesamt			184	173	357

Tab. 5: SLN-Darstellungen als fokale Speicherungen des Radiopharmakon in den SLN zwischen der 10. und 29. Minute, der sog. Frühaufnahmephase (dargestellt sind jeweils die Absolutwerte der diskreten Variablen)

Statische Spätaufnahme:

499 der 607 Patientinnen (MH: 273; UNI: 226) erhielten eine statische Spätaufnahme, von denen 12 Patientinnen keine fokale Speicherung des Tracers in der Bildgebung zeigten. Daraus errechnet sich eine Darstellungsrate alleine für die statische Spätaufnahme von 97,6 % (MH: 97,1 %; UNI: 98,2 %).

In Kumulation der dynamischen mit der statischen Früh- und Spätaufnahmen errechnet man eine Darstellungsrate von 97,9 %. 67,7 % der statischen Spätaufnahmen wurden in der 120. Minute angefertigt. In 66,1 % der Fälle wurden zum Zeitpunkt der 120. Minute

mindestens ein Sentinel-Lymphknoten dargestellt. In der 60. Minute hatten erst 12 % der Patientinnen nachweisbare Mehranreicherungen in den Sentinel-Lymphknoten.

↓	fokale Speicherungen	min.	Klinikum		Gesamt
			Marienhospital	Uniklinikum	
0	Spätaufnahme nach:	60	2	0	2
		120	5	3	8
		180	1	0	1
		300	0	1	1
1	Spätaufnahme nach:	30	1	0	1
		35	0	1	1
		45	1	2	3
		50	1	0	1
		60	15	19	34
		90	10	16	26
		120	73	62	135
		150	1	1	2
		180	4	8	12
		240	3	0	3
2	Spätaufnahme nach:	30	2	0	2
		40	0	2	2
		45	1	0	1
		50	0	1	1
		60	13	7	20
		90	8	5	13
		120	66	54	120
		150	1	0	1
		180	3	5	8
		240	1	1	2
3	Spätaufnahme nach:	45	1	0	1
		60	4	2	6
		65	0	1	1
		90	8	1	9
		120	35	23	58
		150	0	1	1
		180	2	0	2
		240	0	1	1
4	Spätaufnahme nach:	90	1	1	2
		120	8	8	16
5	Spätaufnahme nach:	120	1	0	1
		180	1	0	1
Gesamt			273	226	499

Tab. 6: SLN-Darstellungen als fokale Speicherungen des Radiopharmakon in den SLN zwischen der 30. und 300. Minute, der sog. Spätaufnahmephase (dargestellt sind jeweils die Absolutwerte der diskreten Variablen)

24 h-Aufnahme:

Eine Lymphszintigraphie 24 Stunden nach Tracerinjektion wurde bei 23 Patientinnen (MH: 12; UNI: 11) durchgeführt. Bei 16 der 23 Patientinnen (MH: 6/12; UNI: 10/11) konnte hierbei eine Mehranreicherung mindestens eines Sentinel-Lymphknotens nachgewiesen werden.

6 dieser Patientinnen, die während der dynamischen und statischen Früh- bzw. Spätaufnahmen keine radioaktive Anreicherung in den Sentinel-Lymphknoten zeigten, hatten nach der 24 h-Aufnahme keine erfolgreiche Sentinel-Lymphknoten-Darstellung.

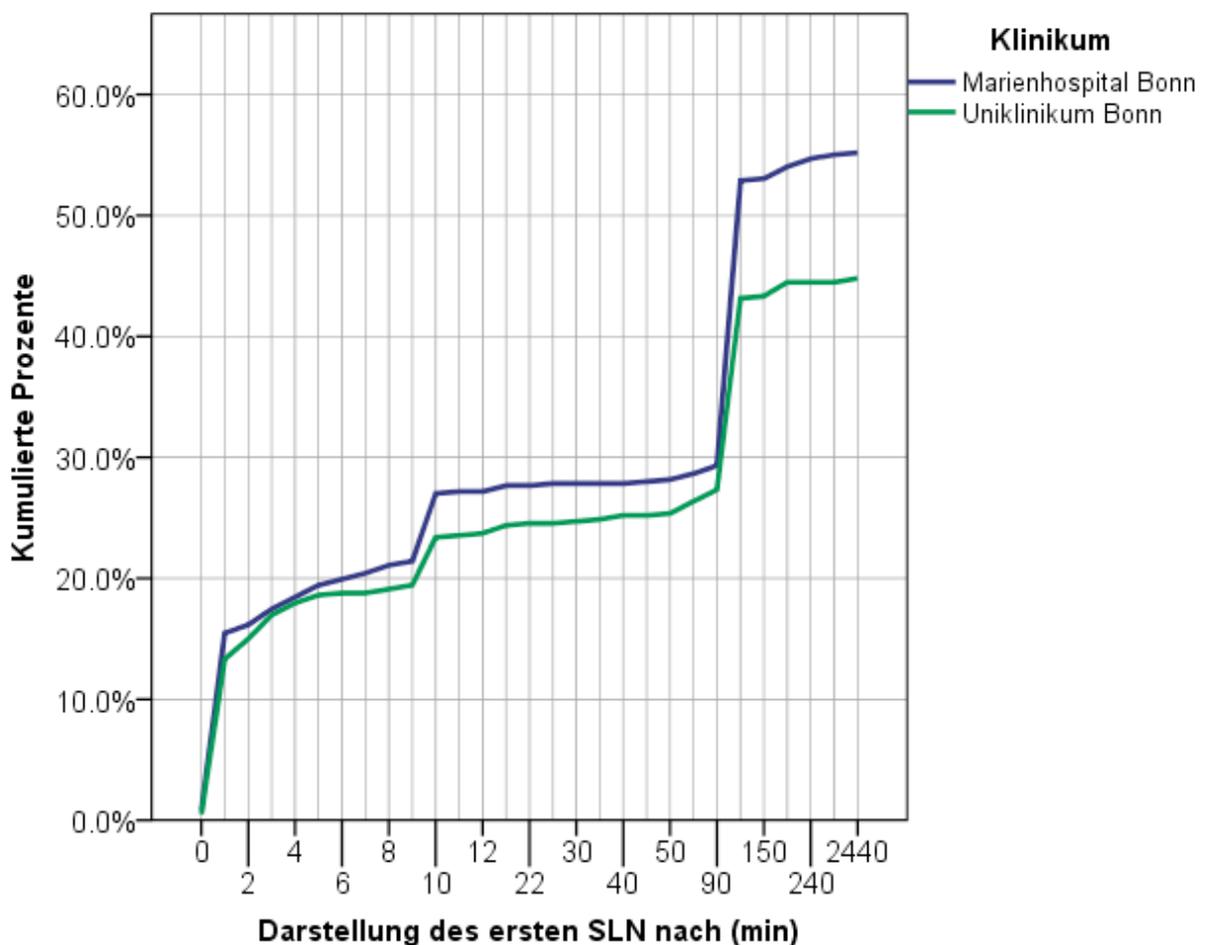


Abb. 9: Kumulierte relative Häufigkeit des ersten dargestellten Sentinel-Lymphknoten im Verlauf der Zeit (min) der Patientinnen des Marienhospitals Bonn versus Universitätsklinikum Bonn

Die Anzahl der detektierten Lymphknoten in der Szintigraphie unterschied sich nicht signifikant vom postoperativen Lymphknotenstatus. Während bei den nodal positiven Patientinnen durchschnittlich 1,8 Sentinel-Lymphknoten detektiert werden konnten, waren es bei den nodal negativen Patientinnen 1,7 Lymphknoten. Die Anzahl der detektierten Sentinel-Lymphknoten unterschied sich mit durchschnittlich 1,2 Sentinel-Lymphknoten pro Patientin bis zum Ende der statischen Frühaufnahmen und 1,8 Sentinel-Lymphknoten pro Patientin bis zum Ende der statischen Spätaufnahmen. Zwischen der Anzahl szintigraphisch nachgewiesener Sentinel-Lymphknoten und operativ entfernter und definierter Sentinel-Lymphknoten besteht eine signifikant positive Korrelation von 0,3 mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit (0,01) unter 5 %.

3.5.2 Sentinel-Lymphknoten-Lokalisation

Der größte Teil (Gesamt: 95,3 %; MH: 95,8 %; UNI: 94,8 %) aller lymphszintigraphisch dargestellten Sentinel-Lymphknoten sind in der Axilla lokalisiert. Bei 6 Patientinnen (MH: 1; UNI: 5) wurden parasternale Lymphknoten identifiziert. Davon hatten 5 Patientinnen mindestens einen axillären Sentinel-Lymphknoten, von denen 3 Patientinnen mindestens einen intramammären SLN zeigten. Eine Patientin mit einem pathologisch positiven parasternalen Sentinel-Lymphknoten erhielt eine ALND, die negativ ausfiel. 16 Patientinnen (MH: 9; UNI: 7) zeigten intramammäre Mehranreicherungen und 9 Patientinnen (MH: 5; UNI: 4) hatten in der Bildgebung sowohl axilläre Sentinel-Lymphknoten, also auch mindestens einen supraklavikulären Sentinel-Lymphknoten. Einer der supraklavikulären Lymphknoten war nach ALND im Marienhospital metastatisch befallen.

Drainage der Lymphknoten	Mammakarzinom Lokalisation (Quadrant)									Gesamt
	OA	OI	UA	UI	Zent.	OZ	UZ	Lat.	Med.	
Axilla	256	88	73	41	24	32	17	31	9	571
intramammär	1	0	0	0	0	0	0	1	0	2
internal mammary	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
Axilla + internal mammary + intramammär	2	1	0	0	0	0	0	0	0	3
Axillär + intramammär	3	2	1	1	1	3	0	0	0	11
Axillär + supraklavikulär	3	2	2	0	0	2	0	0	0	9
Axilla + internal mammary	2	0	0	0	0	0	0	0	0	2
Gesamt	267	94	76	42	25	37	17	32	9	599

Tab. 7: jeweilige anatomische Lokalisation der drainierenden Sentinel-Lymphknoten bezogen auf den Quadranten in der Brust von oben außen bis unten innen, sowie lateral, medial und zentral. (dargestellt sind jeweils die Absolutwerte der diskreten Variablen)

3.5.3 Tumorfokalität

Bezüglich der Fokalität der Primärtumoren der Patientinnen ergaben sich folgende Häufigkeiten (siehe Tab. 8).

Fokalität	Klinikum		Gesamt
	Uniklinikum Bonn	Marienhospital Bonn	
unifokal	237	264	501
multifokal	30	46	76
multizentrisch	5	25	30
Gesamt	272	335	607

Tab. 8: Fokalität der jeweiligen Primärtumoren der Patientinnen mit Mammakarzinom des Marienhospitals Bonn vs. Universitätsklinik Bonn (dargestellt sind jeweils die Absolutwerte der diskreten Variablen)

3.5.4 Radiopharmaka

Zur Anwendung kamen 2 verschiedene Radiopharmaka mit ihren unterschiedlichen Eigenschaften. Nanocoll wurde bei 441 Patientinnen (MH: 230; UNI: 211) injiziert. Sentisint bekamen 166 Patientinnen (MH: 105; UNI: 61) appliziert. Dabei ist zu beobachten, dass es keinen signifikanten Unterschied in der Anzahl der fehlenden Mehranreicherungen des Pharmakons in den Sentinel-Lymphknoten gibt.

In 1,8 % der Fälle mit Sentizint bzw. 1,1 % der Fälle mit Nanocoll fehlte eine szintigraphische Darstellung mindestens eines Sentinel-Lymphknotens.

Die Intensität der Anreicherung des Radiopharmakons wurde in 3 Kategorien unterteilt:

- I. schwach: Die Anreicherung des Radiopharmakons im Lymphknotens ist schwächer als die Intensität an der Injektionsstelle
- II. mittel: Die Anreicherung des Radiopharmakons im Lymphknotens ist mit der Intensität an der Injektionsstelle vergleichbar
- III. stark: Die Anreicherung des Radiopharmakons im Lymphknotens ist intensiver als an der Injektionsstelle

Alle drei Intensitäten sind subjektive Beobachtungen der zu befundenden Person und unterliegen somit einer gewissen Messungenaugigkeit.

Radioaktivität:

Die Gesamtaktivität der applizierten Radiopharmaka lag im Durchschnitt bei 52 MBq \pm 9,5 MBq pro Patientin (MH: 52 MBq \pm 8; UNI: 52 MBq \pm 11) mit einem Maximum von 107 MBq und einem Minimum von 30 MBq. Der Median der Gesamtaktivität liegt bei 50 MBq pro Patientin.

Von den 8 fehlenden Mehranreicherungen der Radiopharmaka in den Sentinel-Lymphknoten lag die gemessene Gesamtaktivität in 4 Fällen bei 48 MBq, in einem Fall bei 52 MBq, 60 MBq, 64 MBq und 107 MBq, wobei sich die radioaktive Aktivität von 107 MBq durch die zweimalige Nachinjektion für die 24 h Aufnahme erklärte.

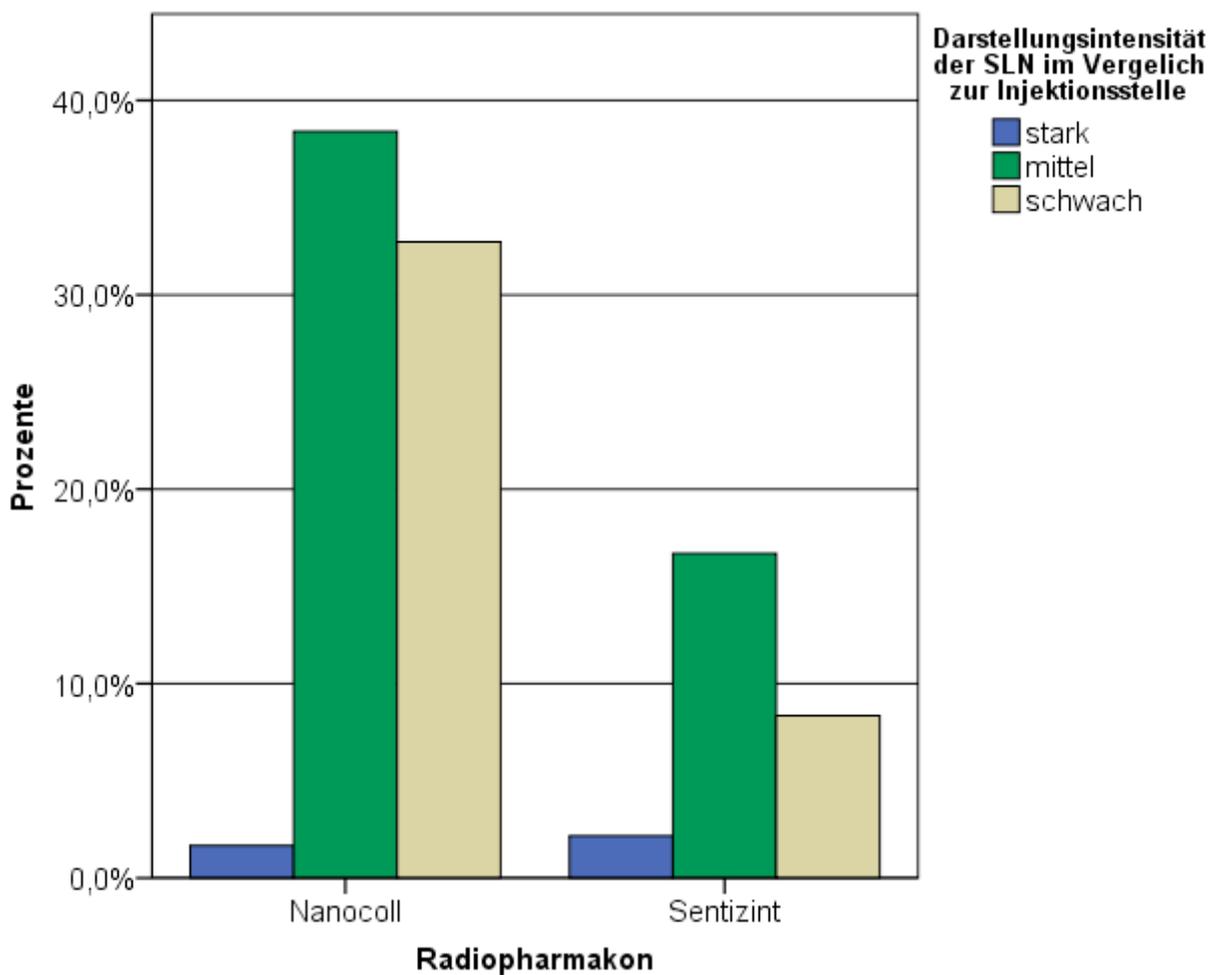


Abb. 10: Darstellungsintensität der szintigraphisch dargestellten Sentinel-Lymphknoten im Vergleich zur Injektionsstelle auf 100 % skaliert

3.5.5 Follow up

Bei 464 Patientinnen (MH: 204; UNI: 260) konnte erfolgreich ein Follow up erhoben werden. Der Zeitpunkt des kürzesten Follow up's einer Patientin war nach 0,72 Monaten, das späteste Follow-up einer Patientin wurde nach 73,9 Monaten erhoben. Im Durchschnitt betrug der Nachsorgezeitraum 23,4+/-13,9 Monate (MH: 19,4+/-12; UNI: 28,6+/-14,5) mit einem Median von 21,3 Monaten.

Verlaufsmetastasen wurden in 6 (MH: 3; UNI: 3) der 464 Follow-up-Patientinnen nachgewiesen.

Geordnet nach zeitlich absteigendem Abstand zwischen Behandlungsdatum und Verlaufsmetastasen während des Follow up's zeigen sich folgende Ergebnisse:

- 40 Monate postoperativ entwickelte eine Patientin ein kontralaterales Mammakarzinom, dieses war ebenfalls wie der Primärtumor invasiv-duktales
- 27,5 Monate postoperativ entwickelte eine Patientin ein lokales Tumorrezidiv ohne Lymphknotenbeteiligung
- 15,9 Monate postoperativ entwickelte eine Patientin einen solitären malignen pulmonalen Tumor ohne Primärtumorzugehörigkeit zu einem Mammakarzinom
- 14,16 Monate postoperativ verstarb eine Patientin an Hirnmetastasen
- 11,99 Monate postoperativ entwickelte eine Patientin eine maligne Sternummetastase
- 9,26 Monate postoperativ entwickelte eine Patientin ein invasiv-duktales Tumorrezidiv in der Brust mit einem von zwei metastatisch befallenen Sentinel-Lymphknoten

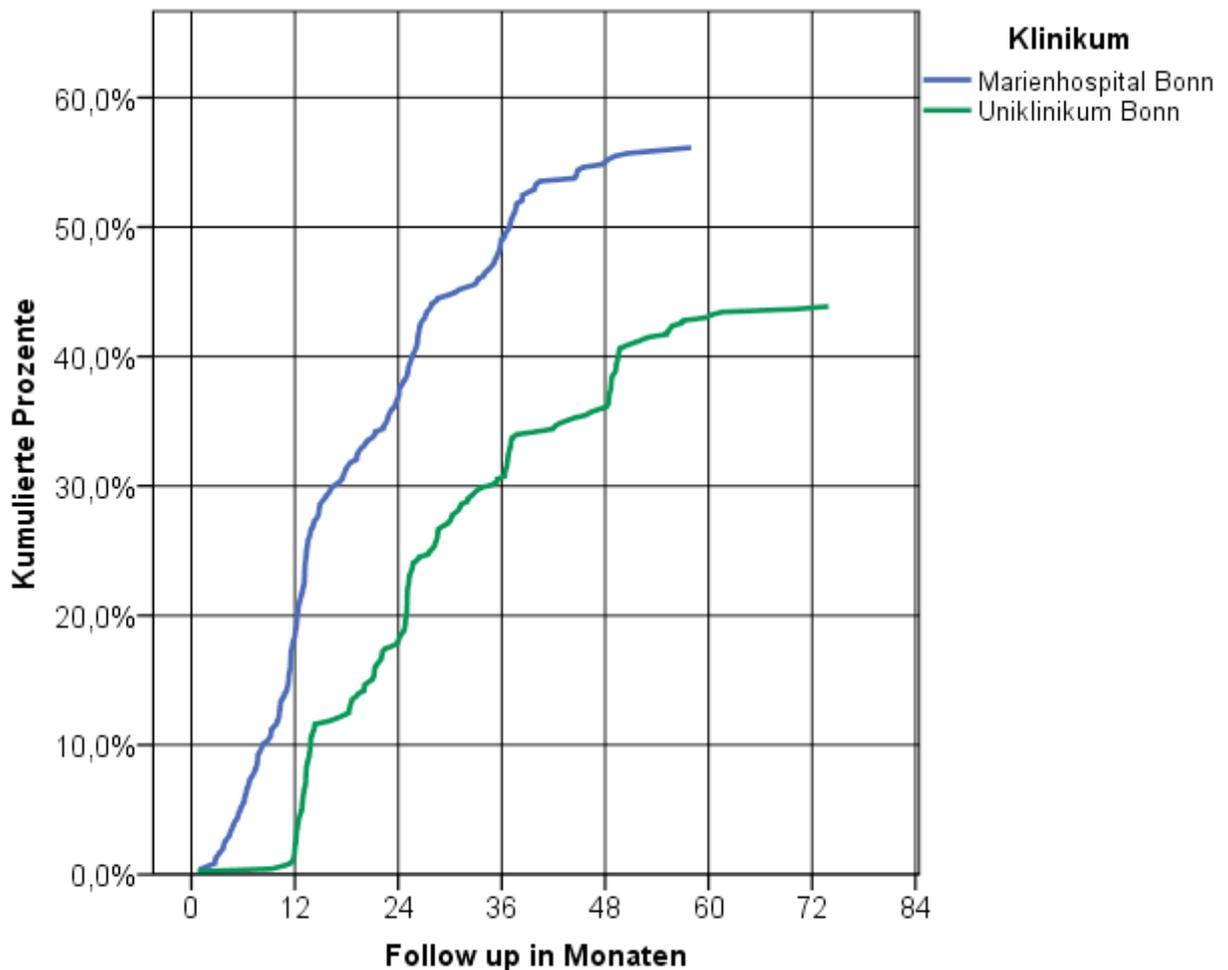


Abb. 11: Kumulierte relative Anzahl der Patientinnen im Follow up in Monaten nach Erstbehandlung im Marienhospital Bonn versus Universitätsklinikum Bonn

3.5.6 SPECT/CT Aufnahmen

Im Anschluss an die zuletzt durchgeführte planare lymphszintigraphische Aufnahme-phase wurden bei 70 zufällig ausgewählten Patientinnen (MH: 37; UNI: 33) eine weitere SPECT/CT-Aufnahme durchgeführt. In 2 Fällen war bei diesen Patientinnen für das SPECT/CT eine fehlende Sentinel-Lymphknotendarstellung und in 2 Fällen eine hohe Unsicherheit zum angrenzenden Tumor dokumentiert. In jeweils beiden Fällen wurden die SLN vom um liegenden Tumorgewebe gut abgegrenzt. Die beiden fehlenden Darstellungen an SLN in der planaren Szintigraphie konnten in der SPECT/CT-Aufnahme bestätigt werden. Ein Sentinel-Lymphknoten wurde erst nach 24h in der planaren Lymphszintigraphie als fraglich parasternaler Lymphknoten identifiziert und konnte in der SPECT/CT-Aufnahme als dieser bestätigt werden.

Die Korrelation zwischen der Anzahl nachgewiesener Sentinel-Lymphknoten in der planaren Szintigraphie und einer SPECT/CT-Szintigraphie liegt mit einer Signifikanz von 0,01 % bei 0,93.

		Anzahl der Sentinel-Lymphknoten nach SPECT/CT					
		0	1	2	3	4	Gesamt
Anzahl der Sentinel-Lymphknoten nach planarer Lymphszintigraphie	0	2(1,4%)	0	0	0	0	2(1,4%)
	1	0	24(16,8%)	1(0,7%)	0	0	25(17,5%)
	2	0	2(1,4%)	22(15,4%)	2(1,4%)	0	26(18,2%)
	3	0	0	1(0,7%)	9(6,3%)	2(1,4%)	12(8,4%)
	4	0	0	0	1(0,7%)	4(2,8%)	5(3,5%)
Gesamt		2(1,4%)	26(18,2%)	24(16,8%)	12(8,4%)	6(4,2%)	70(100%)

Tab. 9: Anzahl der SLN nach planarer Lymphszintigraphie im Vergleich zur Anzahl der SLN nach SPECT/CT Aufnahme (dargestellt sind jeweils die Absolutwerte und dahinter in Klammern die Relativwerte der diskreten Variablen)

3.5.7 Hautmarkierung

In 346 Fällen (MH: 99; UNI: 247) wurde mittels Gammasonde mindestens ein Sentinel-Lymphknoten pro Patientin detektiert und auf der Haut farblich markiert. In den restlichen Fällen verlangte der zuweisende Arzt keine Hautmarkierung der Sentinel-Lymphknoten.

Es wurde unterschieden, ob der bzw. die Sentinel-Lymphknoten eine eindeutige Aktivität mit der Gammasonde zeigen oder eine Unsicherheit bezüglich der Abgrenzung zur Injektionsstelle besteht.

In nur einem Fall konnte der Sentinel-Lymphknoten einer Patientin bei Nanocoll-Injektion nicht sicher auf der Haut markiert werden. Alle übrigen szintigraphisch dargestellten Lymphknoten konnten mit Hilfe der Gamma-Sonden-detektion auf der Haut markiert werden.

In den 8 Fällen der fehlenden lymphszintigraphischen Lymphknotendarstellungen konnte kein Lymphknoten detektiert und damit auf der Hautoberfläche markiert werden.

3.5.8 Injektionstechnik

Der überwiegende Teil der Injektionstechniken erfolgte bei 411 Patientinnen (MH: 237; UNI: 174) intradermal, periareolär mit 3-4 applizierten Einzeldepots im jeweiligen tumorbefallenen Brustquadranten.

In 112 Fällen wurde zusätzlich zum periareolären Depot ein weiteres tumornahes Einzeldepot appliziert, falls der Tumor tastbar war:

- 93 (MH: 55; UNI: 38) Injektionen mit 2-3 periareolären Einzeldepots und 1-2 epitumoralen Depots
- 11 (MH: 9; UNI: 2) Injektionen mit 2-3 periareolären Einzeldepots und 1-2 peritumoralen Depots
- 6 (MH: 3; UNI: 3) Injektionen mit 1-2 periareolären Einzeldepots und jeweils 1-2 epitumorale und peritumorale Depots
- (MH: 1; UNI: 1) Injektionen mit 2-3 periareolären Einzeldepots und 1-2 Depots um eine vorbestehende OP-Narbe nach dem Versuch einer BET

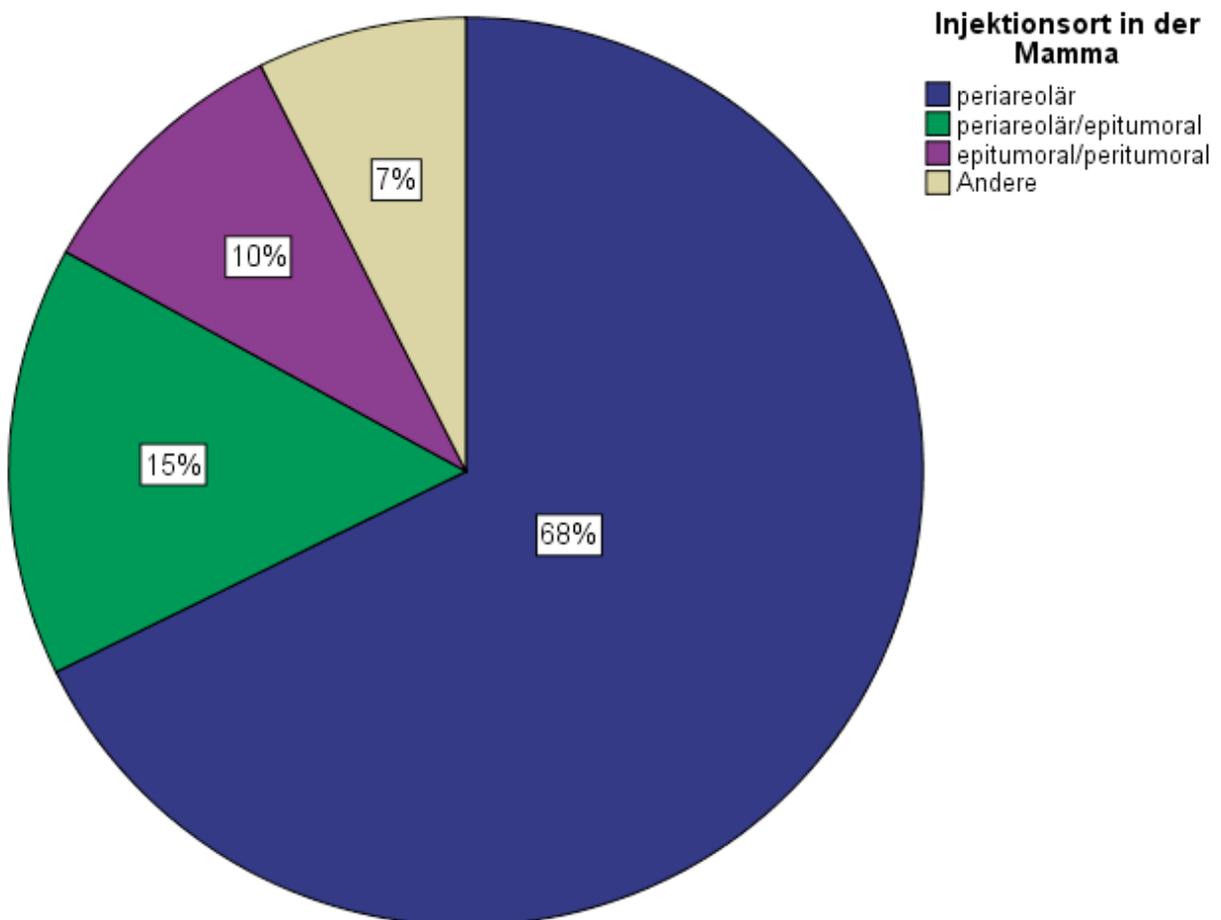


Abb. 12: Relative Häufigkeit der jeweiligen Injektionsorte des Radiopharmakons zur Lymphszintigraphie

Alleinige epitumorale Injektionen erhielten nur 10 Patientinnen (MH: 3; UNI: 7), peritumoral waren es 11 Patientinnen (MH: 3; UNI: 8) und bei 5 Patientinnen des Uniklinikums wurden die Tracerinjektionen nur um eine vorbestehende OP-Narbe getätigt. Die 8 fehlenden Sentinel-Lymphknotendarstellungen in der planaren Lymphszintigraphie erhielten alle eine periareoläre, in 3 Fällen kombiniert mit epitumoralen Injektionen.

3.6 Lymphknotenpathologie

607 Patientinnen (MH: 335; UNI: 272) wurden in 97 % nach durchschnittlich 23,4 Stunden nach der Lymphszintigraphie operiert. Von diesen sind bei 583 Patientinnen (MH: 322/335; UNI: 261/272) mindestens ein Sentinel-Lymphknoten mit Hilfe der Gamma-Sonde detektiert und chirurgisch entfernt worden. In 8 der 24 Fälle mit fehlgeschlagener SLNB wurde auch in der Lymphszintigraphie kein Sentinel-Lymphknoten dargestellt. Dies ergibt eine durchschnittliche operative Detektionsrate von 96 % (MH: 96,1 %; UNI: 96 %).

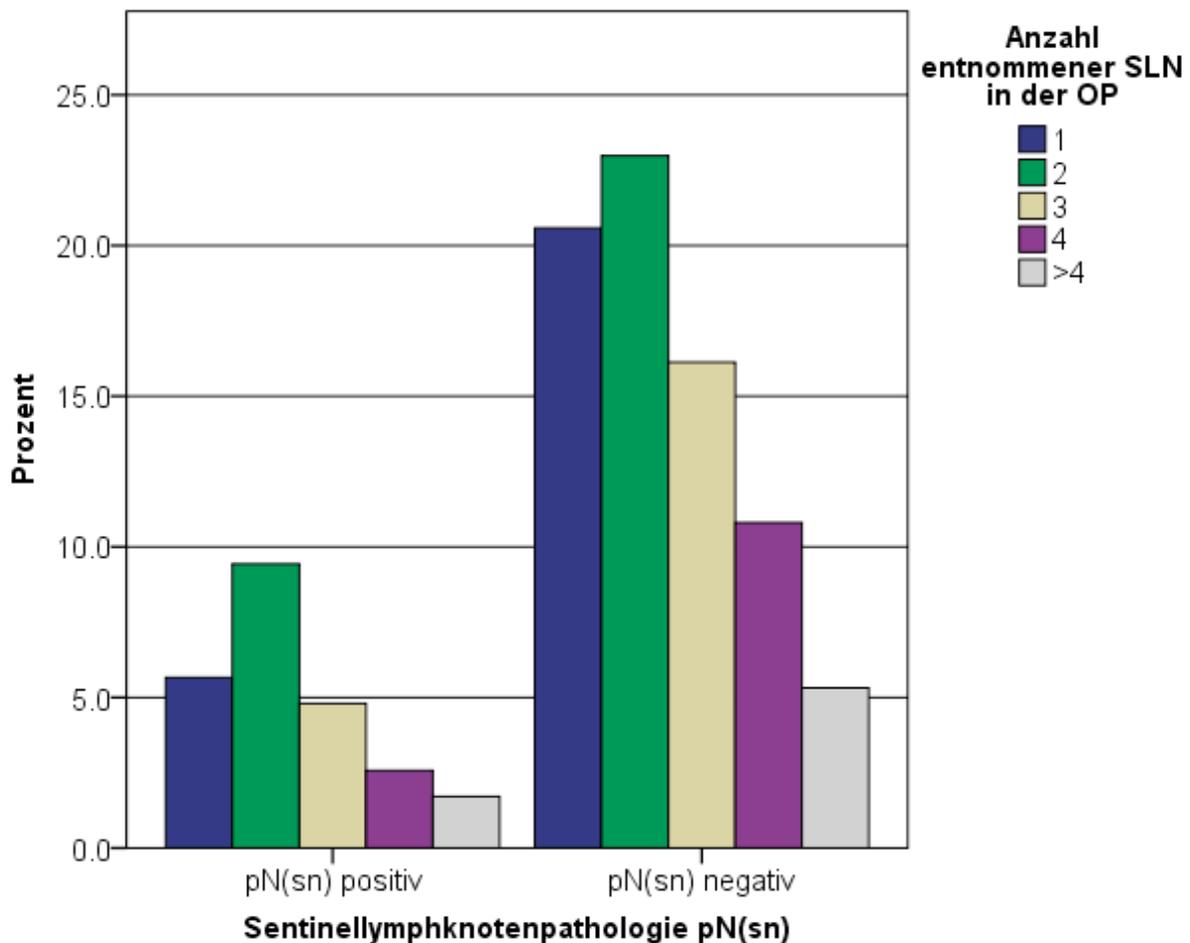


Abb. 13: Anzahl der exziierten Sentinel-Lymphknoten je Patientin und relative Häufigkeit der pathologisch positiven versus negativen Sentinel-Lymphknoten

Die Anzahl der operativ entfernten Lymphknoten reicht von 0 (Patientinnen ohne lymphszintigraphische Detektion und anschließender ALND) bis 10 (Patientinnen, bei denen ganze Lymphknotenpakete mit mehreren Sentinel-Lymphknoten gefunden wurden). Insgesamt wurden 1442 Lymphknoten (MH: 783; UNI: 659) als Sentinel-Lymphknoten definiert und im jeweiligen pathologischen Institut nach einem Standardprotokoll histologisch aufgearbeitet.

In 119 Fällen (MH: 86; UNI: 33) erbrachte die Schnellschnittuntersuchung des Sentinel-Lymphknotens Tumormetastasen, sodass eine sofortige ALND folgte. 72 weitere ALNDs' wurden nachträglich, entweder aufgrund nachgewiesener Tumormetastasen im Stufenschnittpräparat oder nach immunhistochemischen Anfärbungen, durchgeführt.

Bei 141 Patientinnen (MH: 93; UNI: 48) war mindestens ein Sentinel-Lymphknoten metastatisch befallen. Von diesen hatten 86 Patientinnen (60,1 %) keine weiteren Tumormetastasen in nachgeschalteten Lymphknoten.

55 (39 %) Patientinnen (MH: 34; UNI: 21) mit metastatisch befallenen Sentinel-Lymphknoten hatten nach durchgeführter ALND einen pathologisch positiven Metastasennachweis der nachgeschalteten Lymphknoten.

Schnellschnittuntersuchungen:

Von den 583 Patientinnen mit mindestens einem intraoperativ detektierten und entnommenen Sentinel-Lymphknoten wurden in der Schnellschnittuntersuchung 144 Patientinnen positiv auf Tumormetastasen untersucht.

Patientinnen ohne lymphszintigraphisch darstellbare und intraoperativ detektierbare Sentinel-Lymphknoten, die folglich eine ALND erhielten, zeigten in 6 Fällen mindestens eine Lymphknotenmetastase. In 13 dieser Fälle waren die Lymphknoten nach der ALND frei von Tumormetastasen und bei 5 Patientinnen wurde ein direkter Stufenschnitt angefertigt, ohne im Befund auf die Schnellschnittuntersuchung einzugehen.

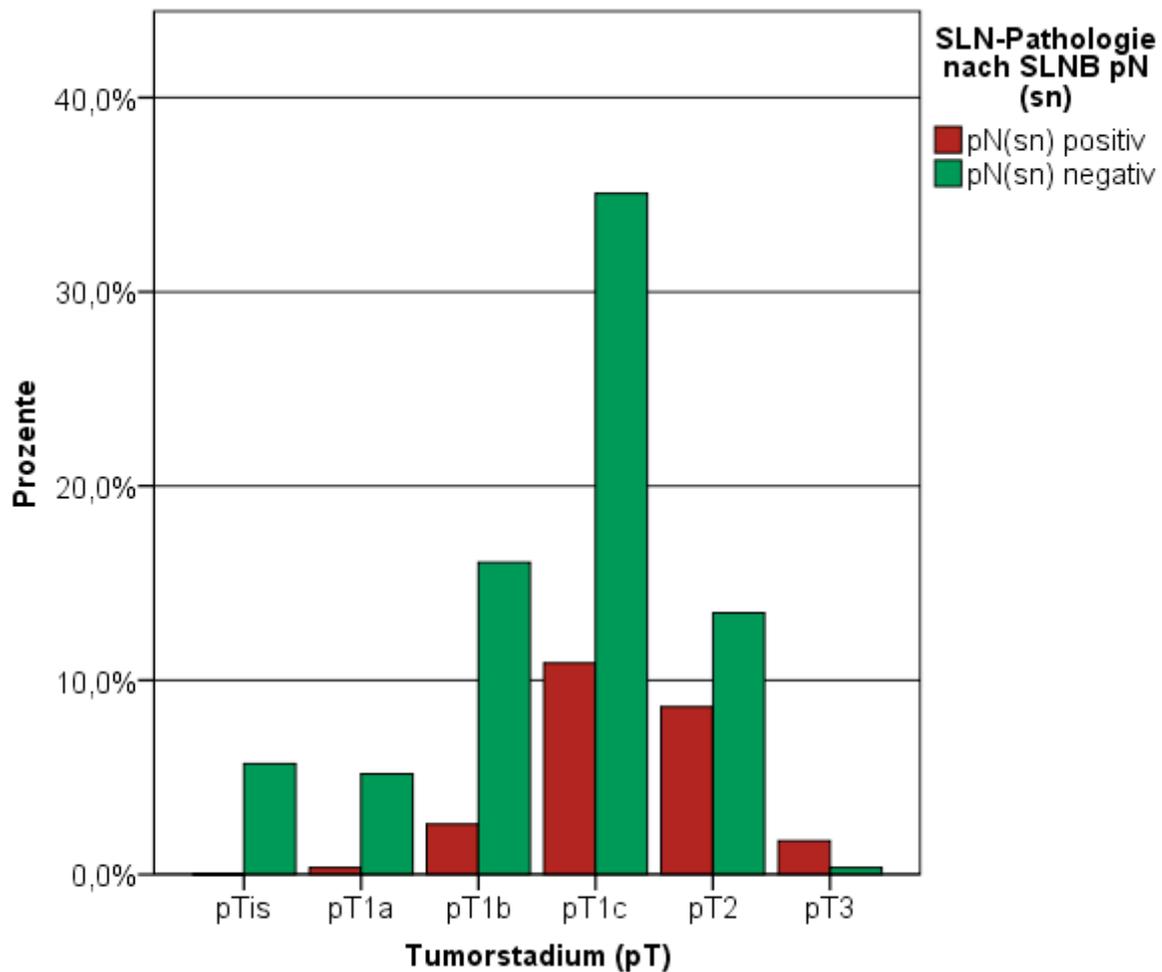


Abb. 14: Relative Häufigkeit der pathologisch positiven und negativen Lymphknoten nach SLNB im jeweiligen Tumorstadium (pT)

Zwischen dem Tumorstadium nach TNM-Klassifikation und der Sentinel-Lymphknotenpathologie besteht eine positive Korrelation von $r = 0,3$ auf dem Niveau von $p < 0,01$. Nur 2 Patientinnen mit dem Tumorstadium pT1a hatten nach der Schnellschnittuntersuchung Tumormetastasen im Sentinel-Lymphknoten.

Stufenschnittuntersuchung:

18 Patientinnen mit intraoperativ detektierten Sentinel-Lymphknoten, in denen die Schnellschnittuntersuchungen keine Tumormetastasen nachwiesen, hatten in der Stufenschnittuntersuchung metastasierte Tumorzellen im Sentinel-Lymphknoten gezeigt. Insgesamt hatten 137 Patientinnen einen pathologisch positiven Lymphknoten.

4,4 % dieser Fälle waren nicht als Sentinel-Lymphknoten definiert, sondern wurden nach durchgeführter ALND befundet.

In der Stufenschnittaufbereitung wurden sowohl im Marienhospital als auch im Universitätsklinikum Bonn jeweils eine Patientin mit Mikrometastasen (pTmic) im Sentinel-Lymphknoten diagnostiziert.

Immunhistochemische Untersuchung:

Eine immunhistochemische Aufarbeitung der Sentinel-Lymphknoten erfolgte in 166 Fällen (MH: 4; UNI: 162). Hierbei waren 8 Fälle, deren vorherige Stufenschnitte keine Tumormetastasen im jeweiligen Lymphknoten nachwiesen, pathologisch positiv.

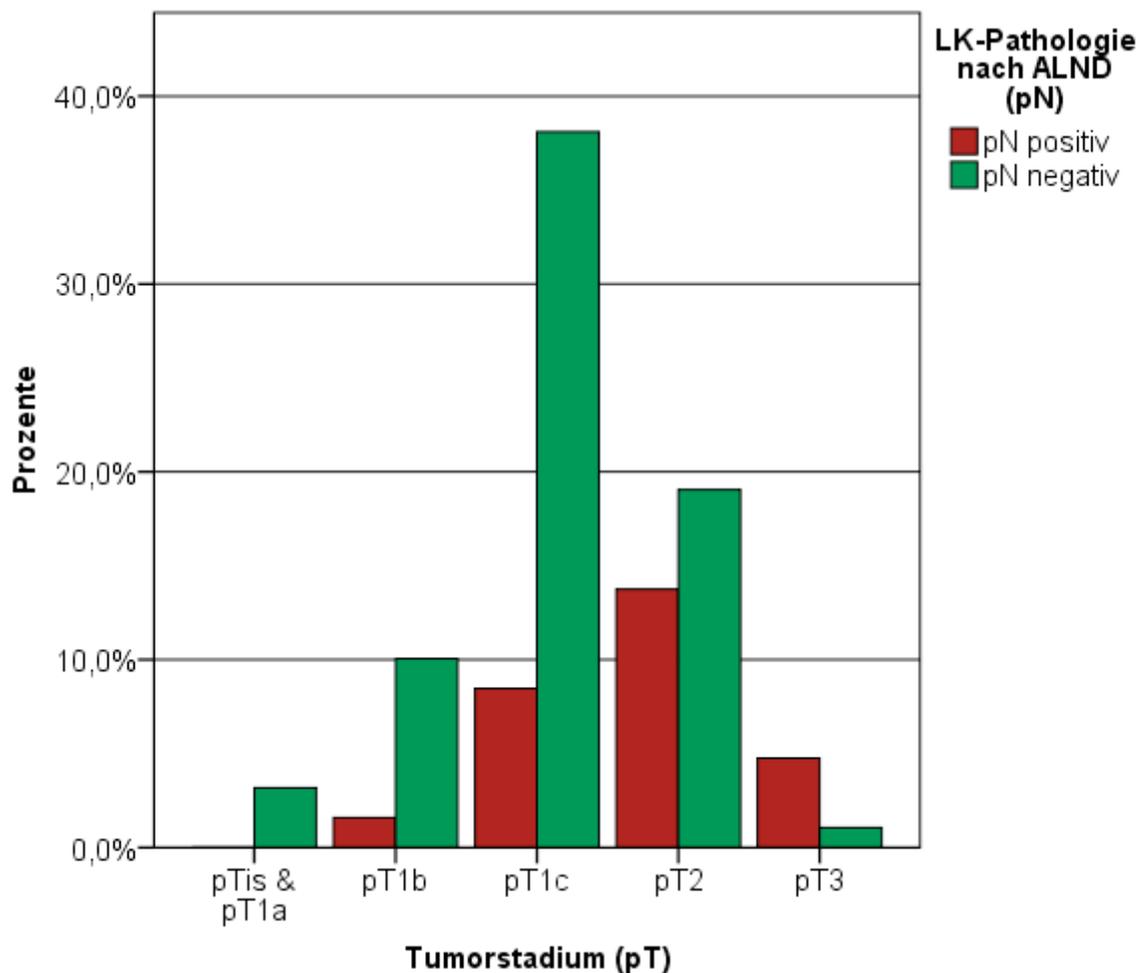


Abb. 15: Relative Häufigkeit der pathologisch positiven und negativen Lymphknoten nach ALND im jeweiligen Tumorstadium (pT)

3 Patientinnen mit entnommenen Lymphknoten nach ALND waren, wie auch schon im vorherigen Stufenschnitt, frei von Tumormetastasen.

Bezogen auf das Tumorstadium waren in 3 Fällen mit pT1a Stadiums nach ALND keine pathologisch positiven Lymphknoten nachweisbar. Im Stadium pT1b waren in 3 von 22 Fällen Lymphknotenmetastasen auffindbar.

In insgesamt 8 Fällen waren die Stufenschnittuntersuchungen der Sentinel-Lymphknoten frei von Tumormetastasen, die in der anschließenden immunhistochemischen Untersuchung Metastasen zeigten. 6 tumorfreie Sentinel-Lymphknoten aus dem Stufenschnitt waren auch in der Immunhistochemischen Aufarbeitung frei von Lymphknotenmetastasen.

3.7 Sentinel-Lymphknoten-Evaluation

Unter Berücksichtigung der gesammelten Daten aus Lymphknoten- Szintigraphie bzw. Pathologie lassen sich für die Gesamtheit und einzelnen behandelnden Kliniken folgende Werte berechnen:

SLN-Pathologie nach SLNB	LK-Pathologie nach ALND	Patientenzahl
+	+	46
-	-	28
-	+	3
	Gesamt	77

Tab. 10: Vergleich der Sentinel-Lymphknotenpathologie in pathologisch positive/negative Lymphknoten nach durchgeführter Sentinel-Lymphknoten-Biopsie (SLNB) mit der Lymphknotenpathologie nach durchgeführter advanced lymph node dissection (ALND) (dargestellt sind jeweils die Absolutwerte der diskreten Variablen)

In 95 Fällen war der Sentinel-Lymphknoten der einzige pathologisch positive Lymphknoten.

Darstellungsrate: Mindestens ein Sentinel-Lymphknoten wurde szintigraphisch in 599 (98,7 %) von 607 Fällen erfolgreich dargestellt.

Sensitivität: Von 46 (93,9 %) Patientinnen mit metastatisch positiven Sentinel-Lymphknoten hatten 49 Patientinnen bei ALND Lymphknotenmetastasen.

Spezifität: Von 28 (100 %) Patientinnen mit pathologisch negativen Sentinel-Lymphknoten hatten 28 Patientinnen eine negative Lymphknotenpathologie der Axilla.

Positiv prädiktiver Wert: Von 46 (100 %) Patientinnen mit Metastasen in den Axilla-Lymphknoten, hatten 46 Patientinnen zuvor auch mindestens einen pathologisch positiven Lymphknoten nach durchgeführter SLNB.

Negativ prädiktiver Wert: Von 28 (94 %) Patientinnen ohne Metastasen in den Axilla-Lymphknoten, hatten 31 Patientinnen pathologisch negative Lymphknoten nach der SLNB (28 von 31; 95 % KI = 2,1 % - 26,5 %).

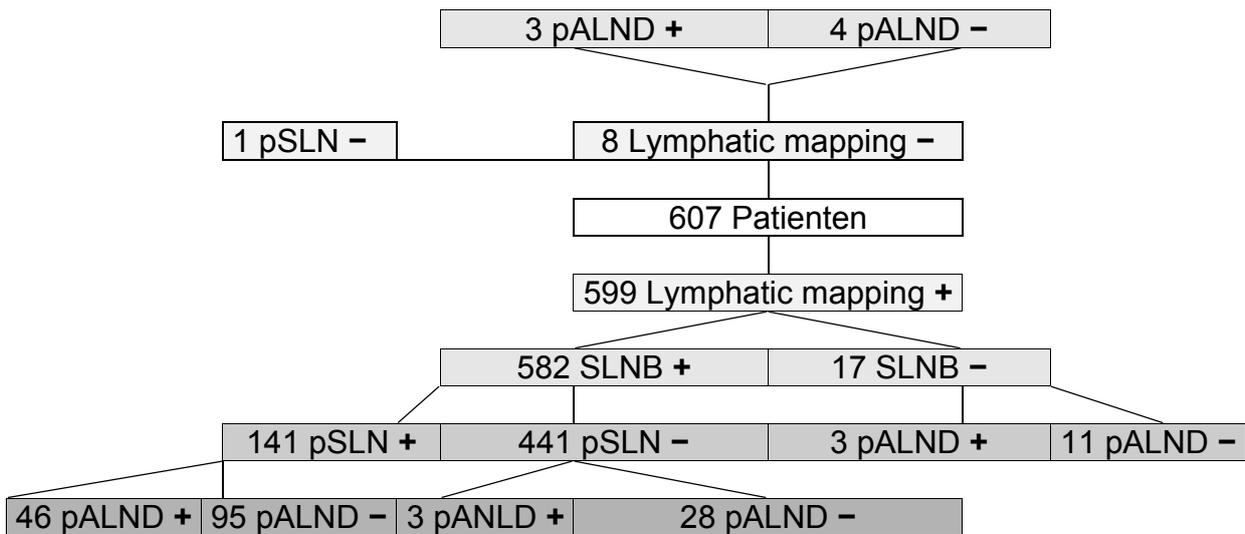
Falsch-negativ Rate: Es gab 3 (6,1 %) von 49 Fällen in denen sog. Skipmetastasen in anderen Lymphknoten bei metastasefreien Sentinel-Lymphknoten nachgewiesen wurden (3 von 49; 95 % KI = 1,3 % - 16,9 %). Berücksichtigt man die Rezidivmetastasen der Lymphknoten aus den Nachsorgeuntersuchungen, steigt die FN-Rate auf 4 (8,2 %) von 49 Fällen.

Treffsicherheit: Von 74 (96,1 %) Fällen mit pathologisch richtig-negativen und richtig-positiven SLNB, wurden in 77 Fällen Sentinel-Lymphknoten identifiziert.

3.8 Studienübersicht

Bei 17 Patientinnen mit fehlender intraoperativer Darstellung eines oder mehrerer SLN, erfolgte bei 14 Patientinnen bei klinischem und intraoperativ makroskopischem Verdacht die ALND. 3 Patientinnen zeigten hier in den nachgeschalteten Lymphknoten nodal positive Metastasen.

Bei insgesamt 31 Patientinnen mit nodal negativer Schnellschnittuntersuchung des SLN, erfolgte anschließend eine ALND bei ebenfalls klinischem Verdacht einer fortgeleiteten Metastasierung. Hier zeigten 3 Patientinnen nodal positive Metastasen in den folgenden Lymphknoten.



Tab. 11: Übersichtstabelle dieser Studie ausgehend von 607 Patientinnen und deren Aufteilung in den oberen Arm mit 8 Patientinnen ohne lymphszintigraphische Darstellung von SLN, bei denen eine Patientin einen pathologisch negativen SLN (pSLN) nach SLNB hatte und 3 (pALND) Patientinnen nach ALND pathologisch positive LK hatten. 4 (pALND) Patientinnen dieser 8 (lymphatic mapping -) hatten keine pathologischen LK nach ALND. Im unteren Arm sind 599 Patientinnen mit erfolgreicher Darstellung mindestens eines SLN in der Lymphknotenzintigraphie (lymphatic mapping +), von denen in 582 Fällen (SLNB +) in der SLNB intraoperativ SLN gefunden wurden wovon 141 Patientinnen (pSLN +) einen pathologisch positiven und 441 Patientinnen (pSLN -) einen pathologisch negativen Befund hatten. Bei den 17 gescheiterten SLNB ohne Auffinden mindestens eines SLN hatten in der anschließenden ALND 3 Fälle (pALND +) einen pathologisch positivem und 11 Fälle (pALND -) einen pathologisch negativen Befund. In den 141 Fällen (pSLN +) mit pathologisch positivem SLN-Befund hatten 46 Patientinnen (pALND +) ebenfalls einen pathologisch positiven und 95 Patientinnen (pALND -) einen pathologisch negativen Befund nach der ALND. Bei 31 Patientinnen der 441 Patientinnen mit pathologisch negativem Ergebnis nach SLND hatten 3 Patientinnen (pALND +) einen pathologisch positiven LK-Befund nach ALND. Die anderen 28 Patientinnen (pALND -) hatten ein pathologisch negatives Ergebnis nach ALND.

4. Diskussion

Während zunächst die radikale Operation zur lokalen Tumorbeherrschung im Mittelpunkt der Behandlung des Mammakarzinoms stand, führte das Wissen über die systemische Erkrankung in den letzten Jahrzehnten zu einer Trendumkehr. Die Verminderung der operativen Radikalität mit dem Ziel der Herabsetzung der postoperativen Morbidität und Erhöhung der Lebensqualität sowie Besserung der kosmetischen Ergebnisse hatte zur Folge, dass die axilläre Lymphonodektomie verstärkt in den Mittelpunkt der Diskussionen über die Ausdehnung der operativen Therapie rückte. Dazu kommt die erhöhte Anzahl diagnostizierter früher Tumorstadien durch die verbesserte Screening Untersuchung.

Der Lymphknotenstatus gilt derzeit als wichtigster unabhängiger Prognosefaktor für das Überleben (Fisher et al., 1983). Die Notwendigkeit und das Ausmaß der axillären Dissektion werden deshalb immer wieder allgemein oder in Abhängigkeit von bestimmten Tumortypen diskutiert (Harvey et al., 1992; Moffat et al., 1992; Morrow et al., 1996; Silverstein et al., 1994).

Aufgabe dieser Studie war es, sowohl mögliche Schwachstellen des Standardprotokolls zur lymphszintigraphischen Untersuchung und Behandlung von Mammakarzinom-Patientinnen, als auch Vorteile zu Ergebnissen anderer Studien auszuarbeiten. Zuerst werden die oben genannten Ergebnisse diskutiert und eine Einschätzung zur Debatte über Vor-/Nachteile in der SLNB abgegeben. Danach werden auch die pathologischen Aspekte diskutiert, und es wird auf das Identifikations- und Definitionsproblem von Sentinel-Lymphknoten eingegangen.

Von entscheidender Bedeutung für die alleinige Durchführung der SLNB im Rahmen der chirurgischen Therapie des Mammakarzinoms bei klinisch nodal negativen Patientinnen ist eine möglichst geringe Rate an falsch-negativen Befunden. Diese sinkt naturgemäß, wenn von vornherein das Risiko eines axillären Lymphknotenbefalls gering ist.

Demgegenüber steigt das Risiko falsch-negativer Befunde bei der Untersuchung der Sentinel-Lymphknoten, wenn bereits präoperativ eine hohe axilläre Metastasierungswahrscheinlichkeit vorliegt. Das individuelle Risiko der Patientin, bei der Sentinel-

Lymphknoten-Entfernung einen positiven Lymphknoten zu übersehen, berechnet sich somit aus der klinikeigenen falsch-negativ-Rate und dem stadienabhängigen, statistischen Risiko für einen Lymphknotenbefall. Ob sich ein Patientenkollektiv definieren lässt, welches in erster Linie für die Anwendung des Sentinel-Lymphknoten-Konzeptes in Frage kommt, soll in dieser Arbeit untersucht werden.

Darstellungsraten

In Übereinstimmung mit den Angaben in der Literatur konnte im unserem Patientenkollektiv in 94,9 % mindestens ein Sentinel-Lymphknoten intraoperativ aufgefunden werden (Raynolds et al., 1999; Veronesi et al., 2001). Lymphszintigraphisch gelang in 98,7 % der Fälle die Darstellung eines oder mehrerer anreichernder Sentinel-Lymphknoten und der dazugehörigen Lymphbahn. Damit scheint die Radionuklidmarkierung der alleinigen Farbstoffmarkierung überlegen und auch keine kombinierte Anwendung beider Techniken notwendig zu sein.

Wie bereits Pijpers et al. (1997) in einer Untersuchung an 37 Mammakarzinom-Patientinnen mit lymphszintigraphischer Markierungstechnik publizierte, hat der zeitliche Abstand der Technetium-Injektion vor der operativen Entfernung der axillären Lymphknoten bis zu maximal einem Tag keinen wesentlichen Einfluss auf die intraoperative Detektionsrate. Sie führten lymphszintigraphische Aufnahmen 2 und 18 Stunden nach peritumorale Radionuklid-Injektion durch und konnten keinen Unterschied in der Anzahl der Mehrspeicherungen feststellen. Solorzano et al. (2001) hat in seiner Studie bei peritumoralen Injektionen 24 h vor dem OP Tag höhere SLN-Detektionsraten als mit Tracerinjektionen am OP-Tag gefunden.

Im Gegensatz dazu fand De Cicco et al. (1998) heraus, dass superfizial applizierte Tracer früher eine Sentinel-Lymphknoten-Darstellung ermöglichen, da die tieferen intraparenchymalen (peritumoralen) Injektionen eine langsamere Fließgeschwindigkeit aufweisen.

In unserem Untersuchungskollektiv fand die radioaktive Markierung am Vortag vor der Operation statt.

Im Gegensatz zu Veronesi et al. (1999 b), die 1997 in einer Studie an 163 Mammakarzinompatienten in fast zwei Drittel der Fälle intraoperativ einen, in 26 % zwei und nur in 9 % drei oder mehr Lymphknoten als Sentinel-Lymphknoten identifizieren konnten,

ließen sich in unserem Patientenkollektiv in 39,8 % mindestens drei mehranreichernde Sentinel-Lymphknoten darstellen.

Die Frage der klinischen Signifikanz von präoperativ fehlgeschlagenen Lymphszintigraphien ist aktuell nicht beantwortet. Einige Studien gehen aufgrund des möglichen Tumorzellreichtums in den Lymphknoten und damit erschwerter Radiokolloid-Passage in diesen von einem erhöhtem Risiko eines pathologisch positiven Lymphknotenstatus bei fehlgeschlagener Lymphszintigraphie aus. Brenot-Rossi et al. fanden bei Patienten mit erfolgreicher präoperativer Lymphszintigraphie zu 28,5 % metastasierte Lymphknoten, und in 63,3 % der Fälle metastasierter Lymphknoten ließen sich in der Lymphszintigraphie keine SLN darstellen.

Die in den letzten Jahren steigende Fallzahl an durchgeführten SLNB durch entsprechende Früherkennungsmaßnahmen des Mammakarzinoms und der damit einhergehenden steigenden Erfahrung der Operateure, könnte ein Grund der durchschnittlich steigenden Anzahl an operativ entfernten Sentinel-Lymphknoten pro Patientin in unserer Studie sein.

SLNB

Am häufigsten (31,1 %) konnten bei uns zwei Sentinel-Lymphknoten pro Patientin entfernt werden. Die Gesamtzahl der Patientinnen, bei denen sich mindestens ein Sentinel-Lymphknoten auffinden und entfernen ließ, war bei Veronesi et al. (1999 b) mit 98 % und unserer Untersuchung mit 96 % vergleichbar.

Nach Aussagen von Pendas et al. aus dem Jahre 2004 stellen sich in 15 % der Fälle mehr als 3 Lymphknoten als Sentinel-Lymphknoten dar. Kennedy et al. konnten 2003 zeigen, dass mit den ersten 3 entfernten Sentinel-Lymphknoten die Erfassung eines positiven Nodalstatus bereits zu 98 % möglich ist.

Insgesamt hatten 23,3 % unserer Patientinnen Sentinel-Lymphknoten mit Tumorzellen, 67,4 % dieser Frauen hatten keine weiteren befallenen Lymphknoten. Diese Patientinnen hätten zusammen mit den nodal negativen Frauen (insgesamt 76,8 %) von einer alleinigen Entfernung der Sentinel-Lymphknoten besonders profitiert, in nur 46 Fällen (32,6 %) wäre also eine komplette axilläre Lymphonodektomie notwendig gewesen. Die Zahl von insgesamt 42 % nodal positiven Patientinnen in unserer Studie deckt sich mit den Angaben in der Literatur bei Frauen mit der Erstdiagnose eines Mammakarzinoms (Bauerfeind et al., 2004; Engel et al., 2000; Morre et al., 1997).

Keine Schlussfolgerungen für den Metastasierungsgrad der Axilla ließen sich aus der Zahl der szintigraphisch detektierten Lymphknoten ziehen. Durchschnittlich konnten wir etwa 1,71 Knoten darstellen, diese Zahl bezieht sich sowohl auf die später als nodal positiv eingestuften Frauen als auch auf die Patientinnen mit einem negativen Lymphknotenstatus. Bauerfeind et al. (2005) geben an, durchschnittlich 1,9 - 2,4 Lymphknoten als Sentinel-Lymphknoten identifizieren zu können. Auch die Anzahl der sich intraoperativ darstellenden Sentinel-Lymphknoten erlaubte keine konkrete Aussage zur Wahrscheinlichkeit einer histologisch nachweisbaren Metastasierung.

ALND

Der aktuelle Goldstandard in der Patientenversorgung mit Mammakarzinom empfiehlt bei einem pathologisch positiven SLNB Befund eine anschließende ALND (Lyman et al., 2005).

In unseren Ergebnissen wurden drei Patientinnen, die nach einer SLNB einen pathologisch negativen Sentinel-Lymphknoten-Status aufwiesen, durch einen pathologisch positiven Status der Restaxilla in ihrem Tumorstaging korrigiert. Hier waren bei einer Patientin zwei Wächterlymphknoten und bei den anderen beiden Patientinnen je ein Sentinel-Lymphknoten entfernt worden. Bezogen auf Patientinnen mit positiven Lymphknoten ergab sich damit in 6,1 % ein falsch-negatives Ergebnis. Bezieht man noch die Patientinnen aus den Follow-up-Untersuchungen mit Tumorrezidiv und positivem Nodalstatus in die falsch-negativ Rate ein, ergibt dies eine falsch-negative Rate von 8,2 %. Insgesamt hatten 0,7 % aller 599 Patientinnen einen falsch-negativen Sentinel-Lymphknoten-Befund. Tafra et al. (2001) nennt als Erklärung für eine erhöhte falsch-negativ Rate tumorinfiltrierte Lymphwege durch größere Tumoren, welche die Lymphabflusswege verlegen und dadurch die Radiotraceraufnahme in tumornahe Lymphknoten verhindern. Insofern traf dies auch auf unsere Studie zu, in der in 2 von 3 falsch-negativen Sentinel-Lymphknoten ein T2 Tumorstadium und eine Patientin ein T1c Tumorstadium aufwiesen. Cody et al. (1999) bestätigt diese Ergebnisse insoweit, als dass hier keine falsch negativen Befunde bei T1 Tumoren erhoben wurden. Andererseits wurden in einer Metaanalyse von 2148 Patientinnen keine signifikanten Unterschiede in der Sentinel-Lymphknoten-Darstellungsrate, falsch-negativ Rate und Treffsicherheit zwischen Patientinnen mit Tumorstadien zwischen T1 und T3 festgestellt (Wong et al., 2001). Dies deckt sich wiederum mit unserer Studie, bei der keine der 13

Patientinnen mit einem Tumorstadium pT3 einen falsch-negativen Sentinel-Lymphknotenbefund hatte. Erst unter Berücksichtigung der Nachsorgeuntersuchungen zeigten 6 Patientinnen Verlaufsmetastasen, die auf Skipmetastasen schließen könnten. In 3 dieser 6 Fälle war das Tumorstadium größer als pT1.

Es bleibt noch die Frage, wie viele Lymphknoten biopsiert werden sollten, wenn mehrere Lymphknoten im OP-Situs gefunden werden. Wenn zu wenige Lymphknoten entfernt werden, besteht die Gefahr, potentielle Lymphknotenmetastasen zu übersehen und eine erhöhte FNR in Kauf zu nehmen (Kennedy et al., 2003). Werden zu viele Lymphknoten operativ entfernt, ist der Nutzen der SLNB gegenüber der ALND aufgehoben. Um diese Frage zu beantworten, hat Goyal et al. 803 Brustkrebspatienten in einer Studie untersucht. Die Ergebnisse zeigten, dass bei Patientinnen, die nur einen SLN entfernt bekamen eine FNR von 10 % bestand, gegenüber einer FNR von nur 1 % bei Patientinnen, die 3 oder mehr SLN entfernt wurden (Goyal et al., 2005; Goyal et al., 2006).

Bezogen auf diese Studie, ist die FNR bei Patientinnen, bei denen mindestens 3 oder mehr SLN entfernt bekamen bei 0 %, obwohl jedoch berücksichtigt werden muss, dass hier eine geringe Fallzahl an Patientinnen vorliegt. Nach Entfernung der ersten 4 pathologisch positiven SLN waren bei Goyal et al. bereits 99,6 % aller Tumormetastasen in Lymphknoten detektiert (Goyal et al., 2005; Zakaria et al., 2007; Yi et al., 2008). Im Vergleich dazu waren in unserer Studie 92,9 % aller metastatisch befallenen SLN nach den ersten 4 Lymphknoten zu detektieren. Die Unterschiede hierbei sind vermutlich in der Verteilung der Tumorstadien in den jeweiligen Studien zu sehen.

Es kann jedoch angenommen werden, dass mit einer Mindestanzahl entfernter SLN die FNR signifikant gesenkt wird.

Tumorstadium

Mit zunehmender Tumorgroße nimmt erwartungsgemäß auch die Wahrscheinlichkeit des axillären metastatischen Befalls zu (Blichert-Toft, 1998; Michel et al., 2004; Silverstein et al., 2001). In unserer Untersuchung stieg das Risiko einer Lymphknotenmetastase von 10,4 % im Tumorstadium pT1 auf 18,2 % in pT2 und pT3. Es ist bekannt, dass besonders die Gruppe der T1a-Tumore in den seltensten Fällen Tumormetastasen aufweist, sodass die Notwendigkeit einer axillären Lymphonodektomie in diesen Fällen in Frage gestellt werden kann (Silverstein et al., 2001). In unserer Studie bestätigt sich dies mit nur 2 (0,33 %) positiven Sentinel-Lymphknoten und keiner nachweisbaren axil-

lären Metastasierung bei pT1a-Tumoren. Da diese Frauen in den meisten Fällen brusterhaltend operiert werden können, würden sie besonders von der geringeren chirurgischen Ausdehnung des Eingriffs und vor allem von der geringeren postoperativen Morbidität profitieren.

In unserem Patienten-Kollektiv fanden sich zum Zeitpunkt der Operation die meisten Tumoren (69,9 %) im T1-Stadium, was dem Durchschnitt der Literaturangaben entspricht (Giuliano et al., 1994). Nicht eingeschlossen sind hierbei die Patientinnen mit Mikrometastasen und ITC, obwohl sich in einem Fall in unserer Studie bei einem mikrometastasiertem Sentinel-Lymphknoten ein Tumorrezidiv entwickelte.

Die Probleme der Definition einer Patientengruppe, die von einer Herabsetzung der operativen Radikalität in Bezug auf die Lymphknotenentfernung am meisten profitieren könnte, sind schon länger bekannt. Harris et al. stellte bereits 1985 fest, dass eine Subgruppe von Patienten besonders von einer Ausräumung der Achselhöhle profitieren würde. Parmigiani (1999) meinte, dass besonders bei alten Patientinnen und bei Tumoren < 5 mm die Lymphknotenentfernung keine wesentlichen Vorteile bringt und in diesen Kollektiven auf eine axilläre Dissektion verzichtet werden könnte. Zu teilweise gleichen Schlussfolgerungen kam auch Saiz (1999), der wie Silverstein et al. (2001) vorschlug, Patienten mit pT1a-Tumoren ohne axilläre Lymphonodektomie zu behandeln. Reynolds (1999) sieht die alleinige Entfernung der Sentinelknoten bei fehlendem Metastasennachweis bei Tumoren < 2 cm als ausreichend an. Zunehmend mehr Autoren sehen auch bei Mammakarzinomen im Stadium pT2 keine Kontraindikation mehr für eine SLNB, sofern sich ein klinisch negativer Nodalstatus zeigt (Kühn T., 2005; Olson et al. 2000). Bei T1- und T2-Tumoren wird die SLNB inzwischen als Standardindikation für den Einsatz in der klinischen Routine angesehen.

Mikrometastasen und isolierte Tumorzellen

Die Methode der SLNB hat die Anzahl der zu exzidierenden Axillalymphknoten, die in die histopathologische Aufarbeitung eingeschickt werden, wesentlich reduziert (Cheng et al., 2011). Im Durchschnitt werden nach ALND 15-20 Lymphknoten, nach SLNB 1-3 Lymphknoten operativ entfernt, welches damit eine gründlichere Untersuchung der jeweiligen Lymphknoten erlaubt. In dieser Studie wurden bei einer ALND durchschnittlich 11.75 Lymphknoten bei einer Spannweite von 1-27 Lymphknoten entfernt. Nach der SLNB wurden zwischen 0 und 10 Sentinel-Lymphknoten intraoperativ gefunden.

Seit mehr als 10 Jahren wird die klinische Relevanz bezüglich Mikrometastasen in Lymphknoten diskutiert (Patani et al., 2009). Mehrfache Studien gehen bei vorhandenen Mikrometastasen von einem negativen Einfluss auf das Patienten-outcome aus (van Rijk et al., 2006; Cox et al., 2008). Zur gleichen Zeit gibt es Studien, die einen Einfluss von ITC oder Mikrometastasen auf das Patienten-outcome in Frage stellen (Carcoforo et al., 2002; Bulte et al., 2009; Gobardhan et al., 2009). In den 3 Fällen dieser Studie, die entweder den Nachweis eines Lymphknotens mit ITC oder Mikrometastasen zeigten, waren die jeweiligen Nachsorgeuntersuchungen nach jeweils 9 (pT1mic), 11 (pT1mic) und 25 (ITC) Monaten rezidivfrei. Um jedoch eine verlässliche Aussage zur klinischen Signifikanz bzgl. der Mikrometastasen zu treffen, ist eine deutlich höhere Fallzahl an Patienten notwendig wie es in der aktuellen Studie bei Bilimoria et al. aus dem Jahr 2009 nachzulesen ist. Hier wurden 97314 Patientendaten aus der National Cancer Datenbank von 1998 bis 2005 vergleichend untersucht. Zusammenfassend zeigte sich hier bei 2203 Patienten mit Mikrometastasen kein verbessertes Outcome, nachdem eine ALND durchgeführt wurde.

Grading

Ein weiteres Merkmal des Tumors, das Aussagen zu der erwartenden Metastasierungswahrscheinlichkeit der Axilla zulässt, ist der Differenzierungsgrad. In unserem Untersuchungskollektiv fand sich in knapp 12 % der Patientinnen ein gut differenzierter Tumor, der als G1 charakterisiert wurde. In nur einem Fall ergab sich hierbei ein positiver Lymphknotenstatus nach durchgeführter ALND. Diese Frauen profitierten also nur in einem geringem Prozentsatz von der zusätzlichen Lymphonodektomie.

Fokalität

Wie auch in unserer Studie, hat Mertz et al. (1999) festgestellt, dass mit einer subareolären Injektion des Tracers die Darstellungsraten von unifokalen wie auch multifokalen Primärtumoren keinen Unterschied zeigen. Keiner der multifokalen bzw. multizentrischen Tumoren in unserer Studie zeigten einen falsch negativen Sentinel-Lymphknoten. Für eine gewichtige Aussage zur Abhängigkeit von falsch-negativer Rate und multifokalen und multizentrischen Tumoren ist die Fallzahl allerdings zu gering. Die Annahme, dass multifokale und multizentrische Tumoren eine höhere falsch-negativ Rate aufweisen, lässt sich nach aktueller Studienlage nicht beweisen (Veronesi et al.,

1999 b; Krontriras et al. 2003). In der Studie von Mertz et al. (1999) ließ sich mit einer subareolären Injektionstechnik kein Unterschied in den Sentinel-Lymphknoten-Darstellungsraten für unifokale und multifokale Tumoren ermitteln.

Patientenalter

In Bezug auf das Patientenalter zeigt unsere Studie für die 8 nicht-detektierten Sentinel-Lymphknoten ein Durchschnittsalter von 64,5 \pm 8,4 Jahren. Keine dieser Patientinnen war unter 50 Jahre alt. Im Gegensatz dazu liegt das Durchschnittsalter bei erfolgreicher Lymphknotenzintigraphie bei 57 \pm 11,8 Jahren. Dies ist übereinstimmend mit der Studie von Nieweg et al. (1999) deren Detektionsrate von mehr anreichernden Sentinel-Lymphknoten ab dem 50. Lebensjahr sinkt. Auch bei McMasters et al. (2000) haben Patientinnen unter 50 Jahren mit 92,6 % eine höhere Darstellungsrate als über 50-jährige Patientinnen (87,6 %). Um einen sinnvollen Zusammenhang zwischen der falsch-negativ Rate und dem Patientenalter zu erhalten, ist in unserer Studie die allgemeine falsch-negativ Rate zu niedrig. Tefra et al. (2001) begründet in seiner Studie einen erhöhten falsch-negativ Befund bei einem Patientenalter ab dem 50. Lebensjahr mit dem erhöhten Fettanteil und dadurch relativ verminderten Anteil an Lymphgewebe in der Brust. Eine verminderte Sentinel-Lymphknoten-Darstellungsrate bezogen auf ein höheres Lebensalter wie sie Krausz et al. (2001) angibt, konnte in unserer Studie nicht nachvollzogen werden.

Injektionstechnik

Unterschiedliche Injektionstechniken in den verschiedenen Quadranten der Brust scheinen keinen Einfluss auf die lymphszintigraphische Darstellungsrate zu haben. Wie auch schon Shimazu et al. (2003) feststellte, führen die oberflächlichen subareolären Injektionen bevorzugt zu Darstellungen der Axillalymphknoten. Laut Friedmann et al. (2000) ist das Risiko für parasternale Lymphknotenmetastasen bei Patientinnen mit negativen Axillalymphknoten 6 % bis 9 %, und bei positiven Axillalymphknoten 28 % bis 52 %. Die Aussage, dass Primärtumoren der inneren Quadranten eher zu den parasternalen Lymphknoten drainieren, lässt sich in unserer Studie nicht nachvollziehen (Dupont et al., 2001; Estourgie et al., 2004).

Unsere Daten bestätigen, dass die SLNB eine verlässliche Aussage über die Metastasierungswahrscheinlichkeit in Axillalymphknoten erlaubt. Ein pathologisch negativer

Sentinel-Lymphknoten rechtfertigt den Verzicht auf eine ALND. Dies ist vor dem Hintergrund der Morbidität nach einer ALND mit eingeschränkter Armbeweglichkeit, Hypo-sensitivität der Haut, Wundschmerzen, Lymphödemen und einem erhöhtem Infektionsrisiko, umso gewichtiger.

In Anbetracht der stetigen Weiterentwicklung der Früherkennung des Mamma-karzinoms mit steigender Zahl an Primärtumoren in frühen Tumorstadien und sinkenden Metastaseraten in die Axillaregion, erfährt das Staging bei Brustkrebs durch SLNB eine immer wichtigere Bedeutung (Tabar et al., 1995).

Eine weiterhin nicht eindeutig geklärte Fragestellung bezieht sich auf die Fälle, in denen SLN Mikrometastasen bzw. intrazelluläre Tumorzellen (ITC) enthalten. Veronesi et al. (1999 a) macht in einer Studie darauf aufmerksam, dass bei 27 von 51 Patientinnen mit Mikrometastasen in den Sentinel-Lymphknoten auch pathologisch auffällige Axilla-lymphknoten nachgewiesen wurden. Als Schlussfolgerung wird in dieser Studie die ALND bei positiven Sentinel-Lymphknoten mit Mikrometastasen als notwendig angesehen.

5. Zusammenfassung

Die Lymphszintigraphie ist ein etabliertes Verfahren in der präoperativen Darstellung von SLN bei Brustkrebspatienten als Vorbereitungen auf die SLND und das Tumorstaging. Als kritische Faktoren in der Qualitätskontrolle der SLND werden die lymphszintigraphischen Darstellungsraten und falsch-negativ Raten angesehen.

Wir haben in dieser Studie die Methode der radioaktiv markierten Sentinel-Lymphknoten zur Identifizierung, operativen Entfernung und pathologischen Aufarbeitung (Vorhersage über den Lymphknotenstatus zu treffen) eingesetzt.

Wir injizierten in 607 Patientinnen mit diagnostiziertem Brustkrebs, die im Zeitraum zwischen 2003 und 2010 im Marienhospital Bonn oder Uniklinikum Bonn behandelt wurden, im Durchschnitt 52 MBq des Humanalbumin Radiopharmakon SentiZint oder Nanocoll in 84,6 % periareolär und/oder peritumoral.

Retrospektiv analysierten wir bei 607 Patientinnen, die im Zeitraum zwischen 2003 und 2010 im Marienhospital oder dem Universitätsklinikum Bonn behandelt wurden, den darstellbaren Lymphknotenstatus. Es ließen sich bei 599 der 607 Patientinnen (98,7 %) lymphszintigraphisch, entweder sofort oder nach bis zu 24 Stunden mindestens ein SLN nachweisen. Vergleicht man die Patientengruppen der erfolgreich darstellbaren mit den nicht darstellbaren SLN nach Lymphszintigraphie, zeigen sich hier keine statistisch signifikanten Korrelationen in Bezug auf Patientinnenalter, Tumoralage, Tumorhistologie, Tumorgrading, Zeitintervall bis zum Scan, Injektionsort- /art und des verwendeten Radiopharmakons.

Bei drei Frauen ergab die Untersuchung der Sentinel-Lymphknoten ein falsch negatives Ergebnis. Hier hätte der Wegfall der ALND zu einem fehlendem Metastasennachweis und einer Untertherapie geführt. Bezogen auf die nodal positiven Fälle ergibt dies eine falsch-negativ Rate von 6,1 %. Berücksichtigt man hierzu die Rezidivmetastasen der Lymphknoten aus den Nachsorgeuntersuchungen, steigt die FN-Rate auf 4 (8,2 %) von 49 Fällen. Insgesamt haben 138/607 (22,7 %) Patientinnen, die entweder einen positiven SLN oder intraoperativ den makroskopischen Verdacht auf Fernmetastasen hatten, von der ALND nicht profitiert, da hier keine weiteren Lymphknotenmetastasen gefunden wurden.

Um die falsch-negativ-Rate möglichst gering zu halten, müssen Patientenkollektive definiert werden, die primär nur eine geringe Metastasierungswahrscheinlichkeit aufweisen. Hier kommen Patientinnen mit gut differenzierten und kleinen Tumoren in Frage. Auch die Anzahl der durchschnittlich szintigraphisch markierten oder intraoperativ auffindbaren Sentinel-Lymphknoten korrelierte in unserer Studie nicht mit dem Metastasierungsstatus der nachgeschalteten Lymphknoten.

Insgesamt lassen unsere Untersuchungen die Aussage zu, dass die Lymphknoten-szintigraphie mit anschließender SLNB eine Methode ist, die unter Beachtung der Ein- und Ausschlusskriterien Patientinnen mit geringem Metastasierisiko angeboten werden sollte und die bei einem negativen Sentinel-Lymphknoten-Befund zum Verzicht der ALND führen kann.

6. Literaturverzeichnis

Alazraki N, Styblo T, Grant S, Cohen C, Larsen T, Aarsvold J. Sentinel node staging of early breast cancer using lymphoscintigraphy and the intraoperative gamma-detecting probe. *Radiol clin North Am* 2000; 39: 447-456

Alex JC, Weaver DL, Fairbank JT, Rankin BS, Krag DN. Gamma-probe-guided lymph node localization in malignant melanoma. *Surg Oncol* 1993; 2: 303-308

Atkins HL, Hauser W, Richards P. Factors affecting distribution of technetium-sulfur colloid. *JRS* 1970; 8: 176-184

Bauerfeind I, Himsl I, Kahlert S, Linke R, Lebeau A, Untch M, Hepp H. Sentinel-Lymphknotenuntersuchung beim Mammakarzinom. *Aktueller Stand Gynäkologe* 2005; 38: 236-242

Bender HG, Schnürch HG. Diagnostik und Therapie von malignen Tumoren und deren Vorstadien an der Mamma. In: Bender HG, Schnürch HG, HRSG. *Gynäkologische Onkologie*. Stuttgart - New York: Thieme, 1991: 347-375

Berchthold R, Hamelmann H, Pieper HJ, Trentz O. *Chirurgie*. München - Wien – Baltimore: Urban & Schwarzenberg, 1994

Bergqvist L, Strand SE, Persson B. Particle sizing and biokinetics of interstitial lymphoscintigraphic agents. *Semin Nucl Med* 1983; 12: 9-19

Bergqvist L, Stundberg R, Ryden S, Strand SE. The "critical colloid dose" in studies of reticuloendothelial function. *J Nucl Med* 1987; 28 : 1424-1429

Bilimoria KY, Bentrem DJ, Hansen NM, Bethke KP, Rademaker AW, Ko CY. Comparison of sentinel lymph node biopsy alone and completion axillary lymph node dissection for node-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 2946-2953

Bleicher RJ, Kloth DD, Robinson D, Axelrod P. Inflammatory cutaneous adverse effects of methylene blue dye injection for lymphatic mapping/sentinel lymphadenectomy. *J Surg Oncol* 2009; 99: 356-360

Blichert-Toft M. The Axilla: To clear or not clear? That is the question! In: Senn HJ, HRSG. *Adjuvant Therapy of primary breast cancer*. Berlin – Heidelberg: Springer, 1998: 149-160

Braun S, Kiechle M, Harbeck N. Process Citation. *Internist* 2002; 43: 329

Bulte CS, van der Heiden-van der Loo M, Hennipman A. Axillary recurrence rate after tumour negative and micrometastatic positive sentinel node procedures in breast cancer patients, a population based multicenter study. *Eur J Surg Oncol* 2009; 35: 25-31

- Cabanas R. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer* 1977; 29: 456-466
- Carcoforo P, Bergossi L, Basaglia E, Soliani G, Querzoli P, Zambrini E. Prognostic and therapeutic impact of sentinel node micrometastasis in patients with invasive breast cancer. *Tumori* 2002; 88: 4-5
- Cascinelli N, Greco M, Bufalino R, Clemente C. Prognosis of breast cancer with axillary node metastases after surgical treatment only. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1987; 23: 795-799
- Cheng G, Kurita S, Torigian DA, Alavi A. Current status of sentinel lymph-node biopsy in patients with breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011; 38: 562-575
- Cox CE, Kiluk JV, Riker AI, Cox JM, Allred N, Ramos DC. Significance of sentinel lymph node micrometastases in human breast cancer. *J Am Coll Surg* 2008; 206: 261-268
- Cox EC, Bass SS, McCann CR. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in patients with breast cancer. *Ann Rev Med* 2000; 51: 525-542
- Cserni G, Pap SJ. Internal mammary lymph nodes and sentinel node biopsy in breast cancer. *Surg Oncol* 2001; 10: 25-33
- Cserni G. Minimal disease in sentinel nodes. *Pathol Oncol Res* 2008; 14: 117-121
- Donegan WL. Prognostic factors. Stage and receptor status in breast cancer. *Cancer* 1992; 70: 1755-1764
- Dupont E, Cox CE, Nguyen K, Salud CJ, Peltz ES, Whitehead GF. Utility of internal mammary lymph node removal when noted by intraoperative gamma probe detection. *Ann Surg Oncol* 2001; 8: 833-836
- Eckelman WC, Steigman J, Paik CH. Radiopharmaceutical Chemistry. In: Harbert JC, Eckelman WC, Neumann RD, HRSG. *Nuclear Medicine, Diagnosis and Therapy*. New York: Thieme, 1996: 213-265
- Eiermann W, Bauerfeind I, Baumeister RGH, de Waal JC, Föger T, Funke I, Gabka C, Höß C, Lebeau A, Plattner B, Raab G, Untch M. *Manual Mammakarzinome, Operative Therapie des primären Mammakarzinoms*. München: Zuckschwerdt, 2003
- Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer: experience from a large study with long-term followup. *Histopath* 1991; 19: 403-410
- Engel J, Eckel R, Kerr J, Schmidt M, Fürstenberger G, Richter R, Sauer H, Senn HJ, Hölzel D. The process of metastatisation. *Eur Jour Cancer* 2003; 39: 1794-1806

Engel J, Hölzel D, Kerr J. Epidemiologie. In: Manual Mammakarzinome. München: Zuckschwerdt, 2000

Estourgie SH, Nieweg OE, Olmos RA, Rutgers EJ, Kroon BB. Lymphatic drainage patterns from the breast. *Ann Surg* 2004; 239: 232-237

Fehr MK, Hornung R, von Orelli S, Harder U. Stellenwert der modernen stereotaktischen Biopsiemethoden bei mammographisch suspekten Läsionen. *Gynäkologisch-geburtshilfliche Rundschau* 2002; 40: 201-211

Fisher B, Bauer M, Wickerham DL, Redmond CK, Fisher ER. Relation of number of positive axillary nodes to the prognosis of patients with primary breast cancer. An NSABP update. *Cancer* 1983; 52: 1551-1557

Freedman GM, Fowble BL, Nicolau N, Sigurdson ER, Torosian MH, Boraas MC. Should internal mammary lymph nodes in breast cancer be a target for the radiation oncologist? *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2000; 46: 805-814

Funke I, Harbeck N, Eiermann W. Prognosefaktoren beim primären Mammakarzinom. In: Mammakarzinome Manual. München: Zuckschwerdt, 2001

Giersiepen K, Heitmann C, Janhsen K. Brustkrebs. In: Gesundheitsberichterstattung des Bundes Heft 25. Berlin: Robert Koch-Institut, 2005

Giuliano A, Kirgan D, Guenther J, Morton D. Lymphatic mapping and sentinel Blocksatzlymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg* 1994; 220: 391-401

Gobardhan PD, Elias SG, Madsen EV, Bongers V, Ruitenbergh HJ, Perre CI. Prognostic value of micrometastases in sentinel lymph nodes of patients with breast carcinoma: a cohort study. *Ann Oncol* 2009; 20: 41-48

Gould AL. Observation a "sentinel node" in cancer of the parotid. *Cancer* 1960; 13: 77-78

Goyal A, Newcombe RG, Chhabra A, Mansel RE, Group AT. Factors affecting failed localisation and false-negative rates of sentinel node biopsy in breast cancer – results of the ALMANAC validation phase. *Breast Cancer Res Treat* 2006; 99: 203-208

Goyal A, Newcombe RG, Mansel RE. Axillary Lymphatic Mapping Against Nodal Axillary Clearance (ALMANAC) Trialists Group. Clinical relevance of multiple sentinel nodes in patients with breast cancer. *Br J Surg* 2005; 92: 438-442

Graeser MK, Engel C, Rhiem K, Gadzicki D, Bick U, Kast K, Froster UG, Schlehe B, Bechtold A, Arnold N, Preisler-Adams S, Nestle-Kraemling C, Zaino M, Loeffler M, Kiechle M, Meindl A, Varga A, Schmutzler RK. Contralateral Breast Cancer Risk in BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *JCO* 2009; 12: 5887-5892

Harris JR, Osteen RT. Patients with early breast cancer benefit from effective axillary treatment. *Breast cancer Res Treat* 1995; 5: 17-21

Harvey JM, de Klerk NH, Sterrett GF. Histological grading in breast cancer: interobserver agreement and relation to other prognostic factors including ploidy. *Pathology* 1992; 24: 63

Hepp H. Mammakarzinom-Screening. *Der Gynäkologe* 1999; 32: 413-414

Hilfrich J. Standardtherapien und neue Therapieansätze bei Patientinnen mit primärem Mammakarzinom und ein bis drei befallenen Lymphknoten. In: Kreienberg R, HRSG. *Adjuvante Therapie des Mammakarzinoms. Was ist Standard, was ist experimentell?* München: Urban und Vogel, 1999

Hulka BS, Stark AT. Breast cancer: cause and prevention. *Lancet* 1995; 346: 883-887

Ikomi F, Hanna GK, Schmidt-Schoenebein GW. Mechanism of colloid uptake into the lymphatic system: basic study with percutaneous lymphography. *Radiology* 1995; 196: 107-113

Jaffer U, Badri H, Abdullah TI. Skin necrosis following patent blue V injection for sentinel node detection during breast cancer excision: case report. *Breast J* 2008; 14: 508-509

Kennedy RJ, Kollias J, Gill PG, Bochner M, Coventry BJ, Farshid G. Removal of two sentinel nodes accurately stages the axilla in breast cancer. *Br J Surg* 2003; 90: 1349-1353

Krag DN, Ashikaga T, Harlow SP, Weaver SD. Development of sentinel node targeting technique in breast cancer patients. *Breast J* 1998; 4: 67-74

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

Kreienberg R, Kopp I, Lorenz W, Budach W, Dunst J, Lebeau A, Lück HJ, Von Minckwitz G, Possinger K, Sauerbrei W, Sauerland S, Souchon R, Thomssen C, Untch M, Volm T, Weis J, Schmitt-Reißer B, Koller M, Heilmann V. *Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms der Frau. Nationale S3-Leitlinie.* Frankfurt am Main: Deutsche Krebsgesellschaft e.V., 2004

Kreienberg R, Volm T, Möbus V, Alt D. *Management des Mammakarzinoms 2002.* Berlin – Heidelberg: Springer, 2002

Kuhl C, Weigel S, Schrading S, Arand B, Bieling H, König R, Tombach B, Leutner C, Rieber-Brambs A, Nordhoff D, Heindel W, Reiser M, Schild HH. Prospective Multicenter Cohort Study to Refine Management Recommendations for Women at Elevated Familial Risk of Breast Cancer: The EVA Trial. *JCO* 2010; 28: 1450-1457

Kühn T. Neue Empfehlungen nach einer internationalen Diskussion? *Med Review* 2005; 8: 12

Kühn T, Bembenek A, Büchels H, Decker T, Dunst J, Müllerleile U, Munz DL, Ostertag H, Sautter-Bihl ML, Schirrmeister H, Tulusan AH, Untch M, Winzer KJ, Wittekind C. Sentinel-Node-Biopsie beim Mammakarzinom. Nucl Med 2004; 43: 4-9

Leidenius MH, Leppanen EA, Krogerus LA, Smitten KA. The impact of radiopharmaceutical particle size on the visualization and identification of sentinel nodes in breast cancer. Nucl Med Commun 2004; 25: 233-238

Leonhardt H. Histologie, Zytologie und Mikroanatomie des Menschen. Stuttgart - New York: Thieme, 1990

Lochart RD, Hamilton GF, Fyfe FW. Anatomy of the human body. London: Faber and Faber, 1995

Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR, Benson AB, Bodurka DC, Burstein HJ. American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. J Clin Oncol 2005; 23: 7703-7720

Mariani G, Moresco L, Viale G, Villa G, Bagnasco M, Canavese G. Radioguided sentinel lymph node biopsy in breast cancer surgery. JNM 2001; 42: 1198-1215

Martin RCG, Edwards MJ, Wong SL. Practical guidelines for optimal gamma probe detection of sentinel lymph nodes in breast cancer: results of a multi-institutional study. Surgery 2000; 139: 139-144

Masannat Y, Shenoy H, Speirs V, Hanby A, Horgan K. Properties and characteristics of the dyes injected to assist axillary sentinel node localization in breast surgery. Eur J Surg Oncol 2006; 32: 381-384

Michel R, Hofer C. Radiation safety precautions for the sentinel lymph node procedure. The radiation safety journal 2004 and 35-37, 86. Radiation safety precautions for the sentinel lymph node procedure. The rad safe jour 2004; 86: 35-37

Moffat F. Axillary node dissection for early breast cancer: Some is good, but all is better. J Surg Oncol 1992; 51: 8-13

Morre MP, Kinne DW. Axillary lymphadenectomy: a diagnostic and therapeutic procedure. J Surg Oncol 1997; 66: 2-6

Morrow M. Role of axillary dissection in breast cancer management. Ann Surg Oncol 1996; 3: 233-234

Morton DL, Wen DR, Foshag LJ, Essner R, Cochran A. Intraoperative lymphatic mapping and selective cervical lymphadenectomy for early stage melanoma of head and neck. J Clin Oncol 1993; 11: 1751-1756

Morton DL, Wen DR, Wong JH. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. Arch Surg 1992; 127: 392-399

Noguchi M, Inokuchi M, Zen Y. Complement of peritumoral and subareolar injection in breast cancer sentinel lymph node biopsy. *J Surg Oncol* 2009; 100: 100-105

Noguchi M, Kinne DW, Miyazaki I. Review: Breast-conserving treatment: Controversies and consensus. *Breast-conserving treatment: Controversies and consensus. JSO Surgical Oncology* 1996; 62, 3: 228-234

Olson JA, Fey J, Winawer J. Sentinel lymphonodectomy accurately predicts nodal status in T2 breast cancer. *J Am Coll Surg* 2000; 191: 593-599

Osborne M, Abbas M. Breast development and anatomy. Abbas M Experience with lymphangiographie in the surgical management of breast cancer. *Int Surg* 1967; 47: 243-245

Parmigiani G. Is axillary lymph node dissection indicated for early stage breast cancer? A decision analysis. *J Clin Onc* 1999; 17: 1465-1473

Patani N, Mokbel K. The clinical significance of sentinel lymph node micrometastasis in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2009; 114: 393-402

Pendas S, Jakub J, Giuliano R. The role of sentinel node biopsy in patients with ductal carcinoma in situ or with locally advanced breast cancer receiving neoadjuvant chemotherapy. *Cancer Control* 2004; 11: 231-235

Reynolds D. Sentinel Lymph node biopsy with metastasis: Can axillary dissection be avoided in some patients with breast cancer? *J Clin Onc* 1999; 17: 1720-1726

Rodier JF, Velten M, Wilt M, Martel P, Ferron G, Vaini-Elies V. Prospective multicentric randomized study comparing periareolar and peritumoral injection of radiotracer and blue dye for the detection of sentinel lymph node in breast sparing procedures. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3664-3669

Rosen PP, Groshen S, Saigo P, Kinne DW. A long term follow-up study of survival in Stage I (T1 N0 M0) and Stage II (T1 N1 M0) breast carcinoma. *J Clin Oncol* 1989; 7: 355-366

Saiz E. Infiltrating breast carcinoma smaller than 0,5 centimeters – is Lymph node dissection necessary? *Cancer* 1999; 89: 5-10

Sauer H. *Manual Mammakarzinome. Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge.* München: Zuckschwerdt, 2005

Sherman A, Ter-Pogossian M, Tocus E. Lymph node concentration of radioactive colloidal gold following interstitial injection. *Cancer* 1953; 6: 1238-1240

Shimazu K, Tamaki Y, Taguchi T, Motomura K, Inaji H, Koyama H. Lymphoscintigraphic visualization of internal mammary nodes with subtumoral injection of radiocolloid in patients with breast cancer. *Ann Surg* 2003; 237: 390-398

- Siegmund-Schultze N, Zylka-Menhorn V, Leinmüller R, Meyer R. Hormontherapie und Brustkrebs. Ein Blick auf die aktuelle Datenlage. DA 2008; 6: B 234
- Silverstein MJ, Skinner KA, Lomis TJ. Predicting axillary nodal positivity in 2282 patients with breast carcinoma. World J Surg 2001; 25: 767-772
- Silverstein MJ. Axillary lymph node dissection for T1a breast carcinoma? Cancer 1994; 73: 664-667
- Smith RA, Guisti R. Diagnosis of diseases of the breast. In: Bassett LW, Jackson VP, HRSG. The epidemiology of breast cancer. Philadelphia: Saunders, 1996
- Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind CH. TNM Classification of Malignant Tumours. Chichester: Wiley-Blackwell, 2009
- Sommer H. Klassische Diagnosewege. Mammakarzinom - Nuklearmedizinische und radiologische Diagnostik. Berlin – Heidelberg: Springer, 1998
- Spratt JS, Schieber W, Dillard B. Anatomy and Surgical Technique of Groin Dissection. St. Louis: CV Mosby, 1965
- Stauber M, Weyerstahl T. Allgemeine und spezielle Pathologie. In: Riede U, Schäfer H, HRSG. Gynäkologie und Geburtshilfe. Stuttgart: Thieme, 2001
- Strand SE, Persson BRR. Quantitative lymphoscintigraphy: basic concepts for optimal uptake of radiocolloids in the parasternal lymph nodes of rabbits. JNM 1979; 20: 1038-1046
- Tabar L, Fagerberg G, Chen HH, Duffy SW, Smart CR, Gad A. Efficacy of breast cancer screening by age. New results from the Swedish Two-County Trial. Cancer 1995; 75: 2507-2517
- Tanis PJ, Nieweg OE, Valdes Olmos RA, Kroon BB. Anatomy and physiology of lymphatic drainage of the breast from the perspective of sentinel node biopsy. J Am Coll Surg 2001; 192: 399-409
- Turner RR, Ollila DW, Krasne DL, Giuliano A. Histopathologic validation of the sentinel lymph node hypothesis for breast carcinoma. Ann Surg 1997; 226: 271-278
- Turner-Warwick R. The lymphatics of the breast. Br J Surg 1959; 46: 574-582
- Van Rijk MC, Peterse JL, Nieweg OE, Oldenburg HS, Rutgers EJ, Kroon BB. Additional axillary metastases and stage migration in breast cancer patients with micrometastases or submicrometastases in sentinel lymph nodes. Cancer 2006; 107: 467-471
- Veronesi U, Fischer A. The tracing of a portal. Helix 1999 a; 3: 32-38
- Veronesi U, Galimberti V, Zurrada S. Sentinel node biopsy as an indicator for axillary dissection in early breast cancer. Eur J Cancer 2001; 37: 454-458

Veronesi U. Sentinel lymph node biopsy and axillary dissection in breast cancer: Results in a large series. *J NCI* 1999 b; 4: 368-373

Vutuc C, Haidinger G. Mammacarcinom: Epidemiologie und Prävention. In: Zielinski C, Raimund J, HRSG. *Onkologie Heute*. Wien - New York: Springer, 1998: 1-10

Weng PW, Hsu HM, Chen TW, Hsieh CB, Chang TM, Chen VT. Blue angioedema of eyelip after patent blue injection for lymphatic mapping procedure. *Eur J Cancer Care* 2007; 16: 390-391

Yi M, Meric-Bernstam F, Ross MI, Akins JS, Hwang RF, Lucci A. How many sentinel lymph nodes are enough during sentinel lymph node dissection for breast cancer? *Cancer* 2008; 113: 30-37

Zakaria S, Degnim AC, Kleer CG, Diehl KA, Cimmino VM, Chang AE. Sentinel lymph node biopsy for breast cancer: how many nodes are enough? *J Surg Oncol* 2007; 96: 554-559

7. Danksagung

Abschließend möchte ich den Menschen meinen Dank aussprechen, die die Entstehung dieser Arbeit unterstützt und ermöglicht haben. An erster Stelle danke ich meinem Doktorvater Herrn Professor H.-J. Biersack für sein Engagement, seine Anmerkungen und die Überlassung des Dissertationsthemas.

Herrn Prof. Kuhn und PD Dr. Rudlowski danke ich für Bereitstellung der Räumlichkeiten und Datenbank aus der Senologie der Universitätsklinik Bonn. Ebenfalls danke ich Herrn Prof. Kristiansen und Herrn PD Dr. Heukamp für die Bereitstellung ihrer Daten aus der Pathologie der Universität Bonn.

Mein besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. Hojjat Ahmadzadehfar, der mir während der gesamten Zeit unserer Zusammenarbeit stets als Ansprechpartner bei Fragen und Problemen zur Verfügung stand.

Vielen Dank für die Motivation, die Denkanstöße und das Korrekturlesen der gesamten Arbeit.

Frau Döbeling möchte ich ebenfalls für ihre Präsenz und engagierte Hilfestellungen im Besonderen danken.

Auch Herrn Prof. Pelzer aus dem Marienhospital Bonn möchte ich für die Zusammenarbeit danken.

Zum Schluss bedanke ich mich aus tiefstem Herzen bei meiner Familie, die mich immer wieder motiviert und gestärkt und mich ausnahmslos unterstützt hat.