

**Aus dem Zentrum für Brustkrankungen
Vivantes Klinikum Am Urban Berlin
Akademisches Lehrkrankenhaus
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin**

DISSERTATION

**Die Sentinel-Lymph-Node-Biopsie beim Mammakarzinom
Operationsbedingte Morbidität und axilläre Rezidive im Vergleich zur axillären Dissektion**

**zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)**

**vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin**

**von
Julia Kußmaul
aus Stuttgart**

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. W. Busch
2. Prof. Dr. med. H. Kentenich
3. Priv.-Doz. Dr. med. M. Eichbaum

Datum der Promotion: 03.09.2010

Meiner Schwester Andrea in Liebe

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Epidemiologie des Mammakarzinoms.....	1
1.2	Prognosefaktoren und prädiktive Faktoren.....	3
1.3	Historische Entwicklung der Operation des Mammakarzinoms.....	5
1.4	Die konventionelle axilläre Dissektion und die Suche nach weiteren Staging- Verfahren der Axilla.....	7
1.5	Die Sentinel-Lymph-Node-Biopsie.....	9
1.5.1	Definition des Sentinel Node.....	9
1.5.2	Ursprünge der Sentinel-Lymph-Node-Biopsie und Beginn der Etablierung in der Brustchirurgie.....	9
1.5.3	Durchführungsweisen der Sentinel-Lymph-Node-Biopsie.....	11
1.5.4	Vorteile der Sentinel-Lymph-Node-Biopsie.....	12
1.5.5	Randomisierte Studien zur Sentinel-Lymph-Node-Biopsie.....	13
2	Wissenschaftliche Ziele und Fragestellungen	16
3	Material und Methoden	17
3.1	Studienaufbau.....	17
3.1.1	Ziele der Studie.....	17
3.1.2	Beurteilung der Mobilität.....	18
3.1.3	Evaluation eines Lymphödems.....	19
3.1.4	Evaluation subjektiver Beschwerden.....	19
3.1.5	Evaluation eines eventuellen axillären Rezidivs.....	19
3.1.6	Bildung von Vergleichsgruppen.....	20
3.1.7	Allgemeines.....	20
3.2	Indikationen zur Sentinel-Lymph-Node-Biopsie.....	21
3.3	Vorgehen bei der Sentinel-Lymph-Node-Biopsie.....	21
3.3.1	Anforderungen an die Operateure.....	22
3.3.2	Markierung.....	22
3.3.3	Lymphabfluß-Szintigraphie.....	23
3.3.4	Operation.....	24

3.3.5	Histologische Aufarbeitung.....	26
3.3.6	Adjuvante Therapie.....	27
3.4	Patientinnen.....	27
3.4.1	Datenerhebung.....	28
3.4.2	TNM-Klassifikation.....	30
3.4.3	Anschreiben und Untersuchungsbogen.....	30
3.4.4	Follow-Up.....	31
3.4.5	Statistik.....	33
4	Ergebnisse.....	34
4.1	Allgemeine Beschreibung des Kollektivs.....	34
4.1.1	Kollektiv und Zeitintervalle.....	34
4.1.2	Patientinnencharakteristika.....	35
4.1.3	Tumorcharakteristika.....	37
4.1.4	Behandlungscharakteristika.....	41
4.1.5	Sentinelcharakteristika.....	44
4.2	Operationsbedingte Langzeitmorbidität nach Sentinel-Lymph-Node-Biopsie und konventioneller axillärer Dissektion.....	49
4.2.1	Evaluation objektiver Beschwerden.....	51
4.2.1.1	Beurteilung Mobilität.....	51
4.2.1.2	Evaluation Lymphödem.....	56
4.2.2	Evaluation subjektiver Beschwerden.....	59
4.3	Axilläre Rezidive.....	65
4.3.1	Patientinnencharakteristika der axillären Rezidive.....	66
4.3.2	Auftreten intramammärer Rezidive oder Rezidive der Thoraxwand, Metastasen und Tod.....	69
5	Diskussion.....	71
5.1	Allgemeines.....	71
5.2	Morbidität: Gibt es einen Unterschied in der Schulter-Arm-Morbidität anhand subjektiver und objektiver Kriterien zwischen den Gruppen mit alleiniger SLNB sowie SLNB und ALND?.....	72
5.2.1	Mobilität im Schultergelenk.....	72
5.2.2	Lymphödem.....	74

5.2.3	Subjektive Bewertung von Sensibilitätsstörungen, Kraftverlust und Schmerzen..	78
5.3	Axilläre Rezidive: Gibt es einen Unterschied bezüglich des axillären Rezidivs zwischen den Gruppen mit alleiniger SLNB sowie SLNB und ALND?.....	80
5.4	Was für Tumorcharakteristika hatten Patientinnen der SLNB-Gruppe mit primär negativem Nodalstatus, die an einem axillären Rezidiv erkrankten?.....	83
5.5	Metastasenfreies Intervall und Gesamtüberleben.....	83
5.6	Die Bedeutung der Sentinel-Lymph-Node-Biopsie: Kann die konventionelle ALND durch die SLNB ersetzt werden?.....	85
6	Zusammenfassung	87
7	Verzeichnis der Tabellen und Abbildungen	91
7.1	Tabellen.....	91
7.2	Abbildungen.....	93
8	Literaturverzeichnis	96
9	Anhang	102
9.1	TNM-Klassifikation des Mammakarzinoms.....	102
9.2	Änderungen in der 6. Auflage gegenüber der 5. Auflage, die N-Klassifikation betreffend (Auszug).....	105
9.3	Abkürzungsverzeichnis.....	106
10	Danksagung	108
11	Lebenslauf	110
12	Publikationsliste	111

„Die Patientin muß nicht nur mit der Krankheit leben,
sondern auch mit deren Therapie“ Ernst Bumm, 1901

1 Einleitung

Die Sentinel-Lymph-Node-Biopsie (SLNB) ist eine allgemein anerkannte Methode.

Im Jahre 2008 erfolgte die Aufnahme der Sentinel-Lymph-Node-Biopsie (SLNB) als Standardverfahren in die interdisziplinäre S3-Leitlinie für Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms der Deutschen Krebsgesellschaft e.V.

Dort wird sie bezüglich der lokalen Tumorkontrolle der konventionellen Axilladisektion (ALND) gleichgesetzt (LOE 1b) [1], [2], [3], wobei sie eine signifikante Reduktion der Morbidität im Vergleich zur ALND (LOE 1a) aufweist [4], [5].

Lange bevor ein Konsens bezüglich der Technik erreicht wurde und bevor randomisierte Studien eine gleiche oder geringere axilläre Rezidivrate zeigten, fand die SLNB Eingang als neues Standardverfahren in der Primär-Behandlung der Axilla bei Mammakarzinom-Patientinnen, vorausgesetzt es handelte sich um frühe Karzinome mit klinisch und ultrasonographisch unauffälligen Befunden der axillären Lymphknoten [6]. Begründung war die sich schnell abzeichnende geringere Schulter-Arm-Morbidität bei der SLNB im Gegensatz zur ALND [5] [4] [7], die höhere Staging-Genauigkeit der Axilla, verbesserte pathologische Routine-Untersuchungen durch zum Beispiel Serien-Stufenschnitte und immunhistochemische Färbungen [8] sowie die geringe Rate an falsch-negativen Ergebnissen [9]. Den Patientinnen ohne klinischen axillären Lymphknotenbefall wird somit eine invasive, für sie nicht-therapeutische Prozedur, bei trotzdem vorhandenem Lymphknoten-Staging, ermöglicht [10].

1.1 Epidemiologie des Mammakarzinoms

Das Mammakarzinom ist weltweit die häufigste maligne Neubildung der Frau mit über 1 Million Neuerkrankungen pro Jahr [11, 12]. In Deutschland erkrankt etwa jede 10. Frau, schätzungsweise 57 000 Fälle entsprechend 27,8% aller Krebserkrankungsfälle bei Frauen im Jahr 2004, im Laufe ihres Lebens an einem Mammakarzinom, welches damit vor Darmkrebs, Bronchial-Karzinom, Tumoren der Gebärmutter, Magen- oder Ovarial-Karzinom an der 1. Stelle der Krebserkrankungen steht [13] (**Abb. 1**). Ebenso steht als häufigste Krebstodesursache das Mammakarzinom, nach Angaben des statistischen Bundesamtes im Jahr 2003 mit 17 173 Fällen, welches etwa 18% der Krebstodesursachen entspricht (**Abb. 2**) [14]. Das mittlere

Erkrankungsalter liegt bei 63 Jahren und damit um 6 Jahre unter dem mittleren Erkrankungsalter für Krebs allgemein [13]. Im Alter zwischen 35 bis 59 Jahren gehen rund 40% der Krebsneuerkrankungen und ca. 30% der Todesfälle an Krebs auf Brustkrebs zurück [14]. Die Brustkrebs-Inzidenz zeigt eine deutliche Altersabhängigkeit und nimmt mit dessen Fortschreiten zu [14]. Der Anteil der prämenopausalen Mammakarzinom-Patientinnen liegt bei rund 25%. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate beträgt derzeit über alle Tumorstadien gesehen etwa 81% [13]. Seit den 1980er Jahren zeigt sich ein deutlicher Anstieg der Mammakarzinom-Inzidenz, während die Mortalität seit 1995 einen leicht rückgängigen Trend erkennen lässt [13]. Die Zunahme der Neuerkrankungen lässt sich teilweise durch die deutlich verbesserte Frühdiagnostik erklären, während man für die leicht rückläufige Rate an Todesfällen eine verbesserte Therapie und die frühere Diagnosestellung der Erkrankungsfälle verantwortlich macht [15].

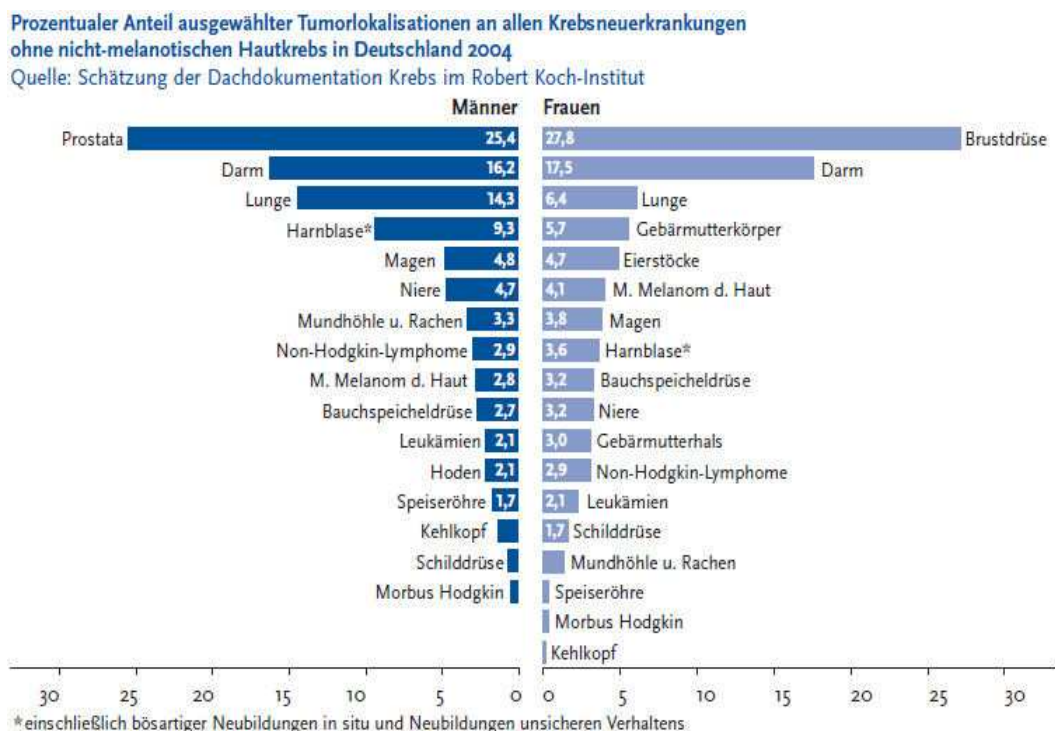


Abb. 1: Häufigste Krebsneuerkrankungen in Deutschland, 2004 (aus GEKID, 6. überarbeitete Auflage, 2008. www.gekid.de)

Prozentualer Anteil ausgewählter Tumorlokalisationen an allen Krebssterbefällen in Deutschland 2004
 Quelle: Amtliche Todesursachenstatistik, Statistisches Bundesamt, Wiesbaden

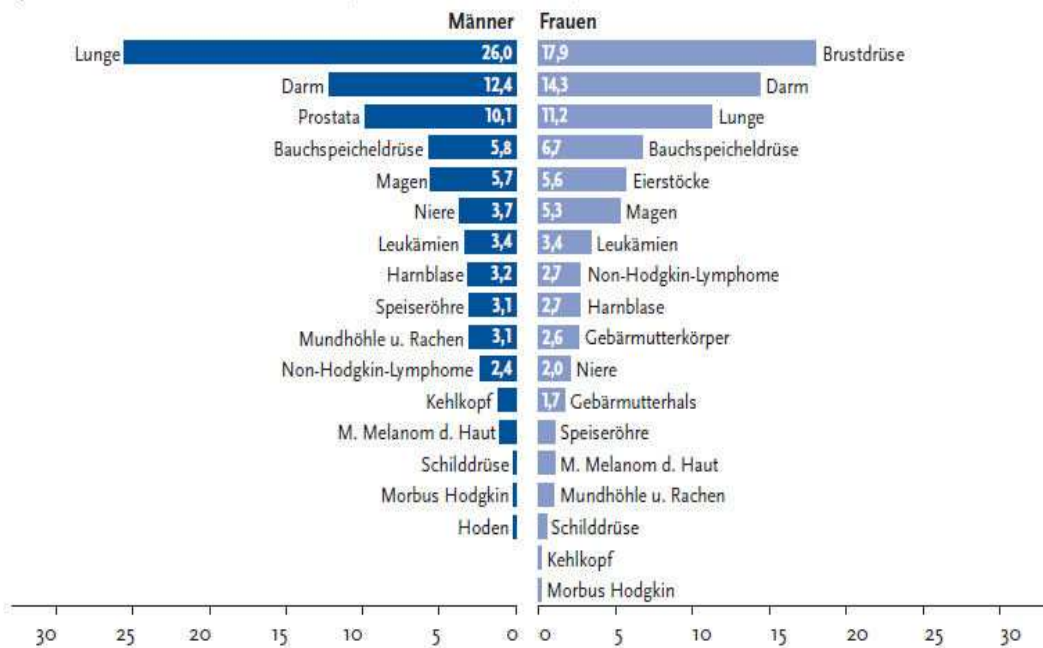


Abb. 2: Häufigste Krebstodesursachen in Deutschland, 2004 (aus GEKID, 6. überarbeitete Auflage, 2008. www.gekid.de)

1.2 Prognosefaktoren und prädiktive Faktoren

Die Prognose soll, im Gegensatz zur Prädiktion, welche die Vorhersage der Effizienz oder des Ansprechens einer Therapie beschreibt, eine Vorhersage des Rezidivrisikos oder des Sterberisikos nach Diagnose ohne Einfluß einer Therapie beschreiben.

Es gibt zahlreiche Faktoren, die mit der Prognose des Mammakarzinoms einhergehen. Es seien zum Beispiel das Alter der Patientin, Lymphknotenstatus, Tumorgröße, Metastasierung, Malignitätsgrad, Hormonrezeptoren oder Her-2-neu-Status [16] genannt.

Der davon bedeutendste Prognosefaktor ist der axilläre Nodalstatus [17-19] (**Tab. 1**). Dagegen hat der Nodalstatus keinen Einfluß auf die Wirksamkeit einer adjuvanten Therapie und ist somit kein prädiktiver Faktor. Wichtig ist der Lymphknotenstatus für den Therapieentscheid, da nodal-positive Patientinnen in der Regel eine adjuvante Chemotherapie erhalten. Weiterhin ist für die Prognose die Anzahl der befallenen Lymphknoten von Bedeutung, da zum Beispiel Patientinnen mit mehr als drei metastatisch befallenen Lymphknoten eine deutlich ungünstigere Prognose haben [17].

Eine korrekte Bestimmung des Nodalstatus ist daher notwendig für die Prognose, das Staging und die Therapieauswahl [19].

Außerdem ist bekannt, dass Patientinnen mit nodal-negativen Mammakarzinomen häufig schon durch eine lokoregionäre Therapie wie die Brust-Operation geheilt sind [17].

Einen gewissen Vorhersagewert für Lymphknoten-Metastasen haben die Tumorgroße, die Lymphgefäß-Invasion sowie der Malignitätsgrad und das Alter der Patientin [19].

Frühe Karzinome zum Zeitpunkt der Diagnose, welche heutzutage durch den Einsatz der Mammografie in der Früherkennung und das ausgeprägtere öffentliche Bewusstsein gegenüber der Mammakarzinom-Erkrankung häufiger diagnostiziert werden, haben ein geringeres Risiko metastatisch in Lymphknoten zu streuen oder befallen eine geringere Anzahl an axillären Lymphknoten [19] [20, 21]. Ungefähr 50 000 Mammakarzinome werden jährlich in Deutschland neu diagnostiziert, worunter ca. 35 000 nodal-negativ sind [22]. Diese Gruppe an Patientinnen ist durch eine konventionelle ALND mit der bekannten Morbidität wie Lymphödem, Schulter-Arm-Beschwerden, Nervenverletzungen und Schmerzen deutlich übertherapiert. Jedoch kann aufgrund der oben gemachten Aussagen über die Wichtigkeit des Nodalstatus für die Prognose, trotz aller Prädiktoren für das Risiko eines Lymphknotenbefalls, derzeit noch nicht vollkommen auf die operative Entfernung und histologische Untersuchung der axillären Lymphknoten verzichtet werden [19, 23]. Allerdings ist das heutige Verständnis der axillären Dissektion eher ein diagnostischer, denn ein therapeutischer Bestandteil der Operation [22]. Die Etablierung eines weniger invasiven Verfahrens als die konventionelle ALND war gefordert, um die Gruppe der nodal-negativen Patientinnen nicht zu übertherapieren und sie damit dem signifikant höherem Risiko der Kurz- und Langzeit-Morbidität im Schulter-Arm-Bereich [24] auszusetzen, aber trotzdem den Lymphknoten-Status histologisch zu erfassen und der Patientin bezüglich ihrer Erkrankung ein akkurates Staging zu bieten.

Faktor	Oxford LOE	AGO
Tumorgröße (T)	1a	++
Nodalstatus (N)	1a	++
Metastasen (M)	1a	++
Histologischer Tumortyp	2b	++
Malignitätsgrad/ Grading (G) (Elston-Ellis)	2a	++
Alter	2a	++
Peritumorale Gefäß- und Lymphgefäßinvasion (V1/ L1)	2b	+
ER/ PR	2a	++
uPA/ PAI-1 (ELISA)	1a	+
Basalzellartiger Tumortyp/ “triple-negative”	2b	+
HER-2 (IHC/ FISH)	2b	+/-
Tumorzell dissemination im Knochenmark	1a	+/-
Proliferationsmarker (z.B. Ki-67)	2b	+/-

Tab.1: Prognostische Faktoren beim primären Mammakarzinom (nach AGO, 2009)

1.3 Historische Entwicklung der Operation des Mammakarzinoms

Über den Lauf der Jahrhunderte erfuhr die Mamma-Chirurgie einen großen Wandel. Schon zu Zeiten des Begründers der westlichen Medizin Hippokrates von Kos (~ 460 v. Chr. – 370 v. Chr.) waren Krebserkrankungen bekannt. Brustkrebs wurde mit einer sehr schlechten Prognose bewertet, so dass die operative Behandlung als allerletzte Therapieoption gehandelt wurde. Erst im Laufe des 16. Jahrhunderts mit Beginn der wissenschaftlichen Chirurgie in Europa entwickelten sich diverse Methoden der operativen Therapie des Mammakarzinoms. 1774 forderte der französische Chirurg und Mitbegründer der experimentellen Krebschirurgie Bernard Peyrilhe (1735-1804) die Radikal-Operation beim Mammakarzinom [25]. Dabei sollten der Tumor mit Brustdrüse, M. pectoralis major und minor sowie die Lymphknoten der Axilla entfernt werden. Eng verbunden mit Peyrilhes operativem Konzept sind die Namen von Josef

Rotter (1857-1924), der 1899 grundsätzlich eine totale Entfernung des M. pectoralis major in der Operation des Mammakarzinoms forderte [26] und von William Stewart Halsted (1852-1922), der die Methode der radikalen Mastektomie etablierte. Halsteds Methode wurde zur damaligen Zeit als großer Erfolg angesehen, da nach 3 Jahren noch knapp die Hälfte der operierten Frauen am Leben waren, die allerdings mit großen Behinderungen wie z.B. dem Lymphödem leben mussten [27].

Eine weitere Steigerung der Radikalität, jedoch ohne Steigerung des Gesamtüberlebens, erfolgte durch Owen H. Wangensteen (1898-1981), der die superradikale Mastektomie einführte, bei der zusätzlich zur radikalen Mastektomie Halsteds noch die Lymphknotenstationen des parasternalen Lymphabflusses entfernt wurden [28]. Durch systematische Studien fand der englische Chirurg Patey heraus, dass weniger radikale Operationstechniken die gleiche oder gar eine bessere Prognose hatten und beschrieb in den 1940er Jahren die modifiziert radikale Mastektomie, wobei einzig die Brustdrüse nebst Haut und Muskelfaszie entfernt wurde, jedoch der M. pectoralis belassen wurde [29]. Wiederum auf der Basis systematisch durchgeführter Studien, die das Gesamtüberleben, das krankheitsfreie Überleben oder die Metastasierungsrate betrachteten, fanden Fisher et al. keinen Unterschied zwischen Mastektomie oder brusterhaltender Operation mit oder ohne Bestrahlung. Allerdings zeigte sich nach 12 Jahren Follow-up ein signifikanter Unterschied in der kumulativen Inzidenz des intramammären Rezidivs zwischen brusterhaltender Operation mit und ohne Bestrahlung, zugunsten der brusterhaltenden Therapie mit Bestrahlung [30, 31].

Mit der Erkenntnis, dass ein Karzinom nicht nur eine lokoregionäre Erkrankung ist, sondern eine Systemerkrankung, welche auch das Potential einer lymphogenen oder hämatogenen Streuung hat, konnte die Radikalität der Operationsmethoden verlassen werden hin zu weniger invasiven Verfahren, die die größtmögliche onkologische Sicherheit bringen mußten, aber auch die Lebensqualität der Patientin in Betracht ziehen sollten.

Ein neuer Meilenstein war somit die Etablierung der brusterhaltenden Therapie in Abhängigkeit der Tumorgöße Ende der 1980er Jahre und die Fortführung der Methode durch die Betrachtung der Tumor-Brustvolumen-Relation als Indikationskriterium der brusterhaltenden Therapie. Eine Radiatio nach brusterhaltender Operation schließt sich immer an, um eventuell metastatische Tumorzellen in der Brust nach der Operation zu eliminieren [32].

In den 1990er Jahren erfolgte ein Paradigmenwechsel, man sah das Mammakarzinom mehr und mehr als Systemerkrankung an, dessen Gesamtüberleben und krankheitsfreies Überleben mit systemischen Behandlungen wie Chemotherapie und endokriner Therapie signifikant verbessert

werden konnte [33]. Außerdem werden heutzutage zunehmend mehr Patientinnen, auch Nodalnegative, basierend auf Tumorcharakteristika adjuvant therapiert [34].

Nachdem die Brustchirurgie den Weg fort von der Radikalität der Operationsverfahren gefunden hat und mit der Erkenntnis, dass das Gesamtüberleben sowie das rezidivfreie Überleben auch maßgeblich von Systemtherapien abhängen, war es eine logische Konsequenz den Fokus auf die Verbesserung der Operation der Axilla und deren großer Morbidität zu lenken, um auch hier schonendere Verfahren einzusetzen.

So erfuhr die operative Therapie des Mammakarzinoms eine weitere große Veränderung: die erstmalige Durchführung der Sentinel-Lymph-Node-Biopsie 1991 durch Giuliano et al. [35] und die Einführung der Sentinel-Lymph-Node-Biopsie im Jahre 1993 durch Krag et al. [36].

1.4 Die konventionelle axilläre Dissektion und Suche nach weiteren Staging-Verfahren der Axilla

Axilläre Dissektion bedeutet die Ausräumung der Axilla zur Gewinnung von Lymphknoten während der Operation eines Mammakarzinom. Diese ist notwendig, um den axillären Nodalstatus zu bestimmen, da dieser den stärksten Prognosefaktor darstellt [18, 19], das Tumorstadium einteilt sowie entscheidend für die weitere postoperative Therapie ist. Desweiteren kann die axilläre Dissektion therapeutisch sein, da, falls metastatisch befallene Lymphknoten vorhanden sind, diese entfernt werden.

Die komplette axilläre Dissektion verursacht eine hohe akute und chronische Morbidität, so beschrieben Kühn et al. in 23% der Fälle ein Lymphödem, bei 23% der Patientinnen permanente Schmerzen und Schlafstörungen sowie bei 43% der Patientinnen einen Kraftverlust [24]. Aber im Gegensatz zum Lymphknoten-Sampling oder zur inkompletten axillären Dissektionen bietet die axilläre Dissektion die höchste Staging-Genauigkeit.

Die Indikation zur axillären Lymphonodektomie Level I und II besteht bei klinisch und ultrasonographischem Verdacht auf Lymphknotenmetastasen sowie zur Zeit noch histologisch erwiesenen Mikro- und Makrometastasen im Sentinel Node.

Kinne et al. [37] beschreiben die unterschiedlichen Techniken der axillären Dissektion folgendermaßen:

Axilläres Sampling ist das Entfernen einiger Lymphknoten der unteren Axilla ohne definierte anatomische Grenzen. Axilläre Dissektion des Level I bezeichnet die Entfernung medial des M. latissimus dorsi bis zum lateralen Rand des M. pectoralis minor und der Vena cephalica. Axilläre

Dissektion des Level I und II ist die en bloc Resektion der unteren und mittleren Anteile der Axilla zwischen dem M. latissimus dorsi, dem medialen Rand des M. pectoralis minor und der axillären V. cephalica. Komplette axilläre Dissektion bezeichnet Level I, II und III, welche die Entfernung des kompletten Inhalts der Axilla definiert, das heißt als laterale Begrenzung den M. latissimus dorsi und als mediale Grenze den M. subclavius hat.

Fisher et al. [38] beschrieben 1981, daß die axilläre Dissektion keinen Überlebensvorteil bringt und daß die Entfernung der Lymphknoten in Level I und II für ein genaues Staging der Patientinnen ausreichend sei, da die meisten axillären Metastasen bei Mammakarzinom auf das Level I begrenzt seien.

Obwohl die axilläre Metastasierung zu 98,7% gemäß der Lymphbahnen von Level I nach Level III erfolgt, wie Veronesi et al. [39, 40] darlegten, kommt es in 1,3% der Fälle zu sogenannten Skip Metastasen, das heißt zu Lymphknoten-Metastasen in einem höher gelegenen Abschnitt der Axilla unter Umgehung der regelhaften Lymphknotenstationen.

Wie zuvor erwähnt, bringt die Entfernung von Lymphknoten aus der Axilla eine hohe Schulter-Arm-Morbidität mit sich [24]. Vor allem das Lymphödem des Armes und das Gefühl des geschwollenen Armes bedeuten eine deutliche Einschränkung der Lebensqualität. Weitere Probleme sind Schmerzen im Schulter-Arm-Bereich, Einschränkung der Beweglichkeit des Armes, Kraftlosigkeit, Sensibilitätsstörungen und ähnliche.

In der Literatur wird beschrieben, daß 70% der Frauen mit frühem Mammakarzinom keine axilläre Beteiligung haben [41] [42]. Um diesen Patientinnen die mit hoher Morbidität verbundene Operation der Axilla zu erübrigen und trotzdem ein präzises Staging der Lymphknoten durchführen zu können, das Überleben zu steigern und die lokale Kontrolle verbessern zu können, überlegte man sich diverse nicht-invasive Verfahren wie die klinische Untersuchung sowie die Lymphangiographie, welche als Methoden zu ungenau sind, als auch einleitende Versuche mit der Positronen-Emissions-Tomografie (PET), bei der die Detektionsraten noch unklar sind [38, 43, 44]. Diese Verfahren können allesamt keinen sicheren Lymphknotenbefall vorhersagen.

Jedoch braucht es die histologische Sicherung und somit die Entfernung zumindest eines repräsentativen Lymphknotens, um eine definitive Diagnose bezüglich eines metastatischen Befalls der Lymphknoten zu erhalten. Die gesuchte Methode sollte möglichst minimal-invasiv sein, die gleiche onkologische Sicherheit wie die konventionelle axilläre Dissektion bieten und einen guten Vorhersagewert mit einer geringen falsch-negativen Quote aufweisen.

Es fand sich tatsächlich eine wenig invasive Methode, welche in anderen medizinischen Fachdisziplinen bereits Eingang gefunden hatte: die Sentinel-Lymph-Node-Biopsie.

1.5 Die Sentinel-Lymph-Node-Biopsie

1.5.1 Definition des Sentinel Node

Der (die) Sentinel Node(s) ist (sind) der (die) erste(n) Lymphknoten in einer Kette von Lymphknoten lokalisiert im abfließenden Lymphsystem des Tumors (die sogenannten „Wächterlymphknoten“). Diese(r) Lymphknoten hat (haben) die höchste Wahrscheinlichkeit für einen metastatischen Befall. Der Sentinel-Node wird lymphographisch durch radioaktive Tracer und/ oder durch Farbstoff markiert. Alle Lymphknoten, die das Radionuklid, den Farbstoff oder beide Tracer aufnehmen, werden als Sentinel-Lymphknoten bezeichnet.

Die Sentinel-Lymph-Node-Biopsie bezeichnet die Entfernung aller Lymphknoten, die der Definition des Sentinel-Node entsprechen, wobei ausschließlich markierte Lymphknoten entfernt werden [45].

1.5.2 Ursprünge der Sentinel-Lymph-Node-Biopsie und Beginn der Etablierung in der Brustchirurgie

Beobachtungen nach Injektion von Blau-Farbstoffen in Gewebe im Sinne des Sentinel-Lymphknoten-Konzepts finden seit den 1920er Jahren in Publikationen Erwähnung [46, 47].

Das Sentinel-Konzept wie wir es heute kennen, in dem der pathologische Status des Sentinel-Lymphknoten als Ausgang zur Entscheidung einer eventuell notwendigen lymphatischen Ausräumung genommen wird, publizierte Ramon M. Cabanas 1977 mit „An Approach for the treatment of penile carcinoma“ [48]. Zwischen 1965 und 1973 führte er 100 Lymphangiogramme zur Abbildung der dorsalen Lymphwege des Penis mittels Kontrastmittel, vor allem bei Peniskarzinom-Patienten, mit anschließender inguinaler Dissektion und mikroskopischer Auswertung der Lymphknoten durch und konnte damit beweisen, dass es durch bildgebende Darstellung der Lymphabflusswege zur Identifikation des Sentinel-Lymphknoten kommt, welcher der wahrscheinlichste Ort einer Metastasierung ist.

Eine Weiterentwicklung und Etablierung des Sentinel-Konzepts in die klinische Praxis erfolgte in den 1990er Jahren durch die Einführung von Farbstoffen zur intraoperativen Identifikation des Sentinel-Lymphknoten bei Patienten mit malignen Melanom Stadium I, beschrieben 1992 durch Morton et al. [49]. Hier konnten durch die Sentinel-Methode mit großer Genauigkeit bei geringer falsch-negativer Rate die Patienten mit frühem Melanom selektiert werden, die nodal-positiv waren und von einer radikalen Lymphonodektomie profitierten.

Aufgrund des Erfolgs von Morton et al., die den Sentinel mittels einer invasiven Technik, der Farbstoff-Methode, lokalisierten, überlegten sich Alex et al. 1993 [50] eine geringer invasive Technik: Lokalisation des Sentinel-Node mittels Gamma-Sonde. Dafür führten sie eine prä-klinische Tierversuchs-Studie an Katzen durch. Sie identifizierten die inguinalen Sentinel-Lymphknoten mittels Gamma-Sonde und entfernten diese operativ, wobei die Methode vergleichbar mit der Blau-Farbstoff-Methode war, jedoch zum Beispiel den Vorteil der Detektion eines in der Axilla liegenden Sentinels auf der Haut, des direkten intraoperativen Zugangs und die Führung an den Sentinel hatte, so dass nur eine kleine Inzision notwendig war.

1993 publizierten Krag et al. [36] eine prospektive, nicht-randomisierte, klinische Studie von 22 Patientinnen mit gesichertem Mammakarzinom, bei denen präoperativ peritumoral radioaktives Technetium Sulfur Kolloid injiziert wurde und intraoperativ, vor der axillären Dissektion, der Sentinel-Lymphknoten mittels Gamma-Sonde detektiert, extirpiert und anschließend pathologisch untersucht wurde.

Von 1991 bis 1994 untersuchten Giuliano et al. [35] die Sentinel-Methode an 172 Mammakarzinom-Patientinnen mittels Blau-Farbstoff. Nach Einleitung der Narkose injizierten sie Isosulfan-Blau-Farbstoff (Lymphazurin) in die Biopsiehöhlenwand oder das umliegende Brustparenchym. Fünf Minuten post injectionem erfolgte die Inzision an der Axilla und das Aufsuchen einer angefärbten Lymphbahn mit sich anschließendem blaugefärbten Lymphknoten. Dieser wurde exstirpiert und histologisch untersucht. Für alle Patientinnen folgte die axilläre Dissektion.

In der Gynäkologie wird die Sentinel-Methode außer beim Mammakarzinom auch bei der operativen Therapie von Vulva-Karzinomen oder Zervix-Karzinomen eingesetzt [51].

Mittlerweile hat sich die Nutzung des Sentinel-Lymphknoten als Indikator für eine eventuell notwendige weiterführende Operation der Axilla beim Mammakarzinom weitgehend etabliert.

Zur Identifikation des Sentinel-Lymphknoten werden heute sowohl die Markierung mittels radioaktiven Tracer als auch die Markierung mit Blaufarbstoff allein und aber auch in Kombination eingesetzt (die Verwendung der Blaufarbstoff-Methode soll immer in Kombination erfolgen).

1.5.3 Durchführungsweisen der Sentinel-Lymph-Node-Biopsie

Grundsätzlich gibt es zwei Durchführungsweisen zur Identifikation des/ der Sentinel-Lymphknoten [22, 45, 52]:

1. Radioisotopen-Technik mit ^{99m}Tc markiertem Kolloid:

^{99m}Tc geht unter Abgabe von Gammastrahlung in den Grundzustand des Isotops Technetium über. Dieses Radiopharmakon ist an Humanalbumin gekoppelt, hat eine Teilchengröße von 20 bis 100 nm, ist durch sein Energiespektrum gut geeignet zum Nachweis mittels Gammakamera und hat eine kurze Halbwertszeit von 6 Stunden.

Die Aktivitätsmenge ist in Abhängigkeit des Zeitpunkts der Operation (Ein- oder Zweitagesprotokoll), des radioaktiven Zerfalls, der Empfindlichkeit der Gamma-Handsonde und der minimalen Lymphknotenaufnahme zu wählen, so dass ein ausreichendes intraoperatives Signal erreicht wird. So beträgt das zu injizierende Volumen 0.2 bis 1.0 ml mit Gesamtaktivitäten von 10 bis 50 MBq beim Eintagesprotokoll.

Bezüglich der Injektionstechnik des Tracers gibt es mehrere Möglichkeiten wie die Injektion ins peritumorale Gewebe, intratumoral, intra- oder subdermal oberhalb des Tumors oder in die subareoläre Region. Die Techniken sind gleichwertig, von Vorteil ist jedoch die subareoläre Injektion bei nicht palpablen oder multizentrischen Tumoren sowie bei Tumoren mit einer axillanahen Lokalisation um Interferenzen der Strahlung zwischen dem peritumoralen Injektionsort und dem Sentinel in der Axilla zu vermeiden.

Obwohl sich zeigte, dass eine erfolgreiche SLNB nicht notwendigerweise eine präoperative Lymphabflussszintigraphie voraussetzt [53], wird zumindest eine statische Aufnahme in zwei Ebenen gefordert.

Die Anforderung an die Gamma-Handsonde ist eine Detektionsempfindlichkeit von mindestens 5 cps/ kBq, die seitliche Abschirmung sollte $< 0.1\%$ der maximalen Empfindlichkeit betragen. Außerdem sollte der Comptonbereich vom Photopeak trennbar sein.

Intraoperativ erfolgt das Aufsuchen des axillären Hot spots, also der maximalen Signalaktivität, transcutan mittels Gamma-Handsonde. Dort erfolgt die Inzision und atraumatische, zielgerichtete Präparation unter Zuhilfenahme der Sonde bis zum Auffinden des/ der nuklidspeichernden Sentinel und dessen/ deren selektiver Exstirpation. Ex vivo erfolgt nochmals die Kontrolle des/ der Sentinel auf Aktivität und die Dokumentation der cps sowie die separate Asservierung jedes Sentinel. Abschließend erneute Kontrolle der

Axilla auf Restaktivität und gegebenenfalls Resektion weiterer nuklidspeichernder Lymphknoten. Es sollten auch Lymphknoten mit einer Sentinel/ Background-Ratio von 3:1 oder einer ex vivo Count-Ratio von 10:1 [54], sowie vergrößerte oder suspekta nicht-speichernde Lymphknoten entfernt werden.

Es besteht die Möglichkeit den (die) Sentinel vor oder nach der Operation der Mamma zu reseziieren, vorteilhafter erscheint jedoch, falls der (die) Sentinel intraoperativ in einer Schnellschnitt-Untersuchung histopathologisch beurteilt werden soll(en), der Beginn mit der SLNB.

2. Farbstoffmethode:

Zur Blaumarkierung werden 2 bis 5 ml Patentblau V intraoperativ entweder peritumoral, intra- oder subdermal oder in den subareolären Bereich injiziert. Eine peritumorale Injektion wird jedoch aufgrund der minimalsten kosmetischen Beeinträchtigungen wie lang anhaltende Hauttätowierungen empfohlen. Nach 5 bis 10 min erfolgt das Aufsuchen der Lymphbahn durch eine maximal 4 cm lange Hautinzision, etwa 1 cm caudal des axillären Haaransatzes lateral des M. pectoralis major. Die Präparation sollte vorsichtig und stumpf mittels OP-Schere erfolgen um die Lymphbahn nicht zu zerstören. Die blaugefärbte Lymphbahn wird freigelegt und bis zum blaugefärbten Lymphknoten verfolgt. Auch hier müssen alle blauspeichernden Lymphknoten selektiv reseziert und asserviert werden.

Die Farbstoffmethode kann in Kombination mit der Radionuklidmethode zur besseren Lokalisation des/ der Sentinel eingesetzt werden, sowie als alleinige Methode, zum Beispiel bei nicht radionuklid-speicherndem Sentinel, oder bei kurzfristiger Planung der SLNB.

1.5.4 Vorteile der Sentinel-Lymph-Node-Biopsie

Durch diese minimal-invasive Technik kann man selektiv und gezielt den Lymphknoten mit der größten Wahrscheinlichkeit einer eventuellen Metastasierung entnehmen und erhält ein sehr präzises Staging des Nodalstatus. Außerdem erfährt der Sentinel-Node eine gründlichere histologische Untersuchung durch Serien-Stufenschnitte und immunhistologische Färbungen, wodurch auch isolierte Tumorzellen, kleine Cluster und Mikrometastasen besser oder überhaupt detektiert werden können [8]. In der Literatur werden durch diese Aufarbeitung 10 bis 20% mehr Patientinnen mit Metastasen identifiziert [8, 55]. Des Weiteren wird eine geringere Rate an

falsch-negativen Ergebnissen beschrieben [9]. Auch wird eine geringere axilläre Rezidivrate als nach konventioneller axillärer Dissektion beschrieben (SLNB 0,25% (0 bis 1,4%) und ALND 1% (0,1 bis 8%))[6, 18, 56]. Aufgrund der Entfernung weniger definierter Lymphknoten ohne größeren chirurgischen Eingriff im Bereich der Axilla besteht eine geringere Schulter-Arm-Morbidität bei höherer Lebensqualität [5] [4] [7].

Der Hauptvorteil ist, den vielen nodal-negativen Patientinnen die „Übertherapie“ einer konventionellen axillären Dissektion zu erübrigen und die sonst mit großer Wahrscheinlichkeit der ALND folgenden postoperativen Morbidität zu verhindern.

Die Sentinel-Lymph-Node-Biopsie ist derzeit die Standardoperation bei klinisch und sonographisch unauffälligen axillären Lymphknoten zur Klassifikation des Nodalstatus [18].

Damit ist die Sentinel-Lymph-Node-Biopsie eine minimal-invasive Technik mit geringer Morbidität, welche einen Mosaikteil der weitgefächerten Therapie des invasiven Mammakarzinoms darstellt, ganz im Sinne des eingangs zitierten Ernst Bumm, welche die Patientin auch mit ihrer Therapie leben lässt.

1.5.5 Randomisierte Studien zur Sentinel-Lymph-Node-Biopsie

Die Sentinel-Lymph-Node-Biopsie stellte sich schnell als minimal-invasive Alternative zur konventionellen axillären Dissektion bei frühem Mammakarzinom heraus. Daten aus Fall-Kontroll-Studien waren überzeugend bezüglich der genauen Vorhersage des axillären Lymphknoten-Status bei geringer falsch-negativer Rate.

Trotzdem benötigte es randomisierter Studien, die die onkologische Sicherheit der Methode sowie die erwartete geringere postoperative Morbidität prüften [57]. Diese Ergebnisse sind notwendig um die Sentinel-Lymph-Node-Biopsie zu validieren und sie als Standard etablieren zu können.

Zusammengefasst handelt es sich um folgende große multizentrische, prospektiv-randomisierte Studien (**Tab. 2**):

Studie	Rekrutierungszeit	Anzahl der Patientinnen (n)	Randomisierungs-arme	Endpunkte
ALMANAC (Axillary Lymphatic Mapping Against Nodal Axillary Clearance) der British Association of Surgical Oncology	Beginn 1999 Ende 2003	1031	Randomisierung von Patientinnen mit klinisch nodal-negativem invasiven Mammakarzinom in einen SLNB-versus ALND/Sampling-Arm.	Vergleich Lebensqualität und Arm-Morbidität.
AMAROS (After Mapping of the Axilla: Radiotherapy or Surgery) der European Organisation of Research and Treatment of Cancer EORTC	Beginn 2001 Ende 2006	3485	Randomisierung bei positivem SLN in ALND- versus Radiotherapie Arm.	Vergleich der lokoregionären Kontrolle.
KiSS (German Clinical Interdisciplinary Sentinel Study; Klinische Interdisziplinäre Sentinel Studie)	Beginn 2000	1912	Randomisierung bei negativem SLN in ALND-versus keinen ALND-Arm.	Krankheitsfreies Überleben, Gesamtüberleben , Vergleich der Morbidität und Lebensqualität zwischen beiden Gruppen.
Fransenod (French Randomised Sentinel Node Study)	Beginn 2001 Ende 2003	450 (225 pro Arm)	Randomisierung von SLNB-Patientinnen in 2 Arme: peritumorale Injektion von BlauV-Farbstoff und Technetium Tc99m Sulfur Kolloid versus periareolare Injektion wie in Arm 1.	

RACS SNAC (Royal Australasians College of Surgeons Sentinel lymph Node biopsie versus Axillary Clearance)	Beginn 2001 Ende 2005	1088	Randomisierung bei negativem SLN in einen Arm mit Komplettierung der ALND versus Arm ohne weitere axilläre Therapie.	Armvolumen, Morbidity, Lebensqualität.
IBCSG 23-01 (International Breast Cancer Study Group Trial)	Beginn 2001	1960	Randomisierung bei einem für Mikrometastasen (IHC) positiven SLN in ALND- versus kein ALND-Arm.	Beobachtung von IHC positiven SLN- Patientinnen (H&E negativ) um die Prognose zu ermitteln.
ACOSOG-Z0010 (American College of Surgeons Oncology Group)	Beginn 1999 Ende 2004	5300		Untersuchung der prognostischen Signifikanz und Inzidenz von Mikrometastasen in SLN und Knochenmark.
ACOSOG-Z0011 (American College of Surgeons Oncology Group)	Beginn 1999 Ende 2004	1003	Randomisierung bei positivem SLN (H&E) in ALND- Arm versus Beobachtungs- Arm.	Krankheitsfreies Überleben, Gesamtüberleben lokoregionäre Tumorkontrolle, Morbidity.
NSABP-B-32 (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project)	Beginn 1999 Ende 2004	5611	Randomisierung bei negativem SLN in einen ALND-Arm versus Arm ohne weitere axilläre Therapie.	Krankheitsfreies Überleben, Gesamtüberleben Morbidity.
Sentinella-GIVOM (Gruppo Interdisciplinare Veneto di Oncologia Mammaria)	Beginn 1999 Ende 2004	749	ALND-Arm versus SLNB-Arm mit Komplettierung der ALND bei positivem SLN.	Krankheitsfreies Überleben, Gesamtüberleben , Morbidity und Lebensqualität zwischenbeiden Gruppen.

Tab.2: Randomisierte Sentinel-Studien.

2 Wissenschaftliche Ziele und Fragestellungen

Die Sentinel-Lymph-Node-Biopsie ist eine operative Maßnahme zur diagnostischen Bestimmung des Nodal-Status beim Mammakarzinom und zur Selektion nodal-negativer Patientinnen, die keiner weiteren lokoregionalen Tumorkontrolle mittels konventioneller axillärer Dissektion bedürfen.

Klinische Studien beim Mammakarzinom waren bezüglich der Morbidität des Schulter-Arm-Bereiches und der lokoregionären Kontrolle so überzeugend, daß die Technik der Sentinel-Lymph-Node-Biopsie, lange vor der Aufnahme in interdisziplinäre Leitlinien – z.B. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms der Deutschen Krebsgesellschaft e.V. von 2008 - , bereits Patientinnen als mögliche Option angeboten wurde und einem Standardverfahren ähnliches Niveau erhielt.

Ziel dieser Arbeit ist es, anhand der in den Jahren 1999 bis 2004 mit SLNB oder SLNB und ALND behandelten Mammakarzinom-Patientinnen der Kliniken Gemeinschaftskrankenhaus Havelhöhe, Berlin und Zentrum für Brustkrankungen, Vivantes Klinikum Am Urban, Berlin, die Schulter-Arm-Morbidität zu bestimmen sowie die Rate der axillären Rezidive der SLNB-Gruppe im Vergleich zur ALND-Gruppe zu evaluieren.

Somit ergaben sich detailliert betrachtet folgende Fragen:

- Gibt es einen Unterschied in der Schulter-Arm-Morbidität anhand subjektiver und objektiver Kriterien zwischen den Gruppen mit alleiniger SLNB sowie SLNB und ALND?
- Gibt es einen Unterschied bezüglich des axillären Rezidivs zwischen den Gruppen mit alleiniger SLNB sowie SLNB und ALND?
- Was für Tumorcharakteristika hatten Patientinnen der SLNB-Gruppe mit primär negativem Nodalstatus, die an einem axillären Rezidiv erkrankten?
- Kann die konventionelle ALND durch die SLNB ersetzt werden?

3 Material und Methoden

3.1 Studienaufbau:

Es handelt sich um eine retrospektive, klinische Untersuchung von 704 Patientinnen, welche in der Zeit zwischen Januar 1999 und Dezember 2004 bei primärem Mammakarzinom (n=686) oder DCIS (n=18) zur Therapie und Staging der Axilla mittels alleiniger Sentinel-Lymph-Node-Biopsie (SLNB) oder SLNB mit anschließender axillärer Lymphonodektomie (ALND) operiert wurden.

Als Basis für die vorliegende Analyse diente die im Jahre 2000 von Kühn et al. [24] publizierte Studie über Langzeit-Auswirkungen bei ALND.

3.1.1 Ziele der Studie:

Zwei Fragen sollen anhand dieser Untersuchung evaluiert und diskutiert werden:

- a) Evaluation der Schulter-Arm-Morbidität nach alleiniger SLNB im Vergleich zur konventionellen ALND.
- b) Risiko eines axillären Rezidivs nach alleiniger SLNB im Vergleich zur konventionellen ALND.

In das Gesamtkollektiv wurden alle Patientinnen aufgenommen, die im Zeitraum von Januar 1999 bis Dezember 2004 an primärem Mammakarzinom oder DCIS operiert wurden und eine SLNB indiziert wurde. Davon waren n=381 Patientinnen im Gemeinschaftskrankenhaus Havelhöhe und n=323 Patientinnen im Zentrum für Brusterkrankungen des Vivantes Klinikums Am Urban operiert worden. Vor der Datenerfassung war der primäre Ausschluß von Patientinnen mit einem bilateral diagnostizierten Mammakarzinom (n=15) erfolgt.

Einzige Voraussetzung für die vorliegende Studie war ein Intervall zwischen Operation und Untersuchung von mindestens sechs Monaten.

Insgesamt wurden n=146 Patientinnen oder, im Todesfall, deren Angehörige telefonisch kontaktiert, n=389 Patientinnen wurden klinisch untersucht und sonographiert und n=22 Patientinnen wurden nur sonographiert. Zu n=147 Patientinnen konnte kein Kontakt aufgebaut werden.

Für die Fragestellung der Schulter-Arm-Morbidität und dem Risiko eines axillären Rezidivs wurden aus dem Gesamtkollektiv mittels Ausschlusskriterien zwei unterschiedliche Subgruppen gebildet und statistisch analysiert.

- *Kollektiv zur Untersuchung der Schulter-Arm-Morbidität:*

Aus dem Gesamtkollektiv von n=704 wurden die Patientinnen mit Kontaktverlust (n=147), mit Erkrankungen des ipsi- oder kontralateralen Schultergelenks (n=36), mit kontralateraler axillärer Operation in der Anamnese (n=25) und Patientinnen mit Latissimus-dorsi-Rekonstruktion (n=20) ausgeschlossen.

Somit bleiben für die Evaluation der Schulter-Arm-Morbidität noch n=500 Patientinnen, da n=24 Patientinnen mehrfach die Ausschlusskriterien erfüllten.

Zur objektiven Evaluation (Mobilitätsmessung im Schultergelenk, Armvolumina) wurden n=342 Patientinnen, zur subjektiven Selbsteinschätzung wurden n=420 Patientinnen statistisch erfasst.

- *Kollektiv zur Untersuchung eines axillären Rezidivs:*

Aus dem Gesamtkollektiv von n=704 wurden die Patientinnen mit Kontaktverlust (n=147), mit der Histologie eines DCIS (n=18), mit neoadjuvanter Chemotherapie (SLNB erfolgte hier nach Aufklärung über den experimentellen Charakter auf besonderen Wunsch der Patientin) (n=9) und Patientinnen mit einer histologischen Tumorgröße > 5 cm (n=14) ausgeschlossen.

Somit bleiben für die Evaluation des Risikos eines axillären Rezidivs n=526 Patientinnen, da n=10 Patientinnen mehrfach die Ausschlusskriterien erfüllten.

Zur Beurteilung eines axillären Rezidivs wurden n=411 Patientinnen sonographiert und n=146 Patientinnen telefonisch befragt.

3.1.2 Beurteilung der Mobilität:

In Analogie zur Studie von Kühn et al. [24], wurden die Bewegungsumfänge im Schultergelenk beider Arme in der Abduktion, Anteversion, Innen- und Außenrotation nach der Neutral-Null-Methode mittels eines Goniometers (Winkelmesser) bestimmt. Beide Arme dienten zum Vergleich. Eine Differenz von > 10° zwischen operiertem und kontralateralem Arm wurde als Bewegungseinschränkung definiert [24].

3.1.3 Evaluation eines Lymphödems:

Zur Bestimmung eines Lymphödems wurden mittels Maßband die Armumfänge des ipsi- und kontralateralen Armes in einem Abstand von je 4 cm, beginnend am Handgelenk, gemessen. Aus den resultierenden 10 bis 15 Meßwerten wurde das Armvolumen nach dem Konus-Modell, beschrieben durch Kuhnke [58], bestimmt. Die Berechnung der Armvolumina erfolgte mittels der folgenden Formel [24, 58]:

$$V = \sum U^2 / \pi$$

Eine Differenz des Armvolumens von $\geq 10\%$ zwischen beiden Armen wurde als das Vorhandensein eines Lymphödems definiert [24].

3.1.4 Evaluation subjektiver Beschwerden:

Es wurden fünf Fragen zur Selbsteinschätzung subjektiver Beschwerden (Sensibilitätsstörungen des operierten Armes, Schmerzen im Schulter-/ Armbereich der operierten Seite, Kraftverlust des operierten Armes und Schmerzen im Narbenbereich der Mamma/ Thoraxwand und Axilla) gestellt und der Grad der Symptomintensität anhand einer Vier-Punkte-Skala (,überhaupt nicht', ,wenig', ,mäßig' und ,sehr') gestuft.

Die Fragen zu den Symptomen der Schulter-Arm-Morbidität bezogen sich immer auf die Woche vor der Untersuchung. Die Ausprägungsgrade der Vier-Punkte-Skala erfolgten in Analogie des EORTC QLQ-C30 (Version 3.0) und leicht modifiziert zu den Ausprägungsgraden der KiSS-Studie [59] und der Studie von Kühn et al. aus dem Jahre 2000 [24].

3.1.5 Evaluation eines eventuellen axillären Rezidivs:

Die Patientinnen wurden diesbezüglich klinisch und sonographisch untersucht beziehungsweise telefonisch nach dem Ergebnis der letzten Nachsorgeuntersuchung befragt.

3.1.6 Bildung von Vergleichsgruppen:

Verglichen wurden in Bezug auf die Schulter-Arm-Morbidität und das Risiko eines axillären Rezidivs die Patientinnen mit alleiniger SLNB (n=394) mit den Patientinnen, die eine SLNB mit anschließender ALND (n=310) erhielten.

Die ALND erfolgte entweder primär bei im Schnellschnitt metastatisch befallenen Sentinel (n=171) oder im Rahmen der Lernphase der Methode auch bei nodal-negativem Sentinel (n=100). Eine sekundäre ALND wurde bei metastatisch befallenen Sentinel in der endgültigen histologischen Aufarbeitung (n=39) oder auch selten bei nodal-negativem Sentinel, aber ungünstigen Prognosefaktoren des Primärtumors bezüglich der Wahrscheinlichkeit einer trotzdem bestehenden axillären Metastasierung, wie großer Tumor in der endgültigen Histologie oder Lymphangiosis carcinomatosa etc., durchgeführt.

3.1.7 Allgemeines:

Das untersuchte Patientinnen-Kollektiv wurde von Januar 1999 bis Mai 2003 im Gemeinschaftskrankenhaus Havelhöhe, Berlin, akademisches Lehrkrankenhaus der Charité – Universitätsmedizin Berlin, und von Juni 2003 bis Dezember 2004 im Zentrum für Brusterkrankungen des Vivantes Klinikums Am Urban, Berlin, akademisches Lehrkrankenhaus der Charité – Universitätsmedizin Berlin, jeweils unter der Leitung desselben Chefarztes an einem primären Mammakarzinom oder ausgedehnten DCIS mittels Sentinel-Lymph-Node-Biopsie operiert.

Sowohl die Patientinnen aus dem Gemeinschaftskrankenhaus Havelhöhe als auch aus dem Zentrum für Brusterkrankungen wurden weitgehend von denselben Ärztinnen und Ärzten unter derselben ärztlichen Leitung operiert und therapiert. Insgesamt handelte es sich um ein Operations-Team bestehend aus etwa vier bis sechs Operateuren.

3.2 Indikationen zur Sentinel-Lymph-Node-Biopsie:

Die Indikationen zur SLNB im untersuchten Patientinnen-Kollektiv wurden analog dem interdisziplinär abgestimmten Konsensus der Deutschen Gesellschaft für Senologie [52] und den Ein- und Ausschlusskriterien der KiSS-Studie [59] gestellt.

Außerdem erfolgten geringfügige Abweichungen, da hier ein bilaterales Mammakarzinom, ein Zweitkarzinom der kontralateralen Mamma, Zustand nach primärer CHT oder eine primäre Metastasierung kein absolutes Ausschlusskriterien zur Durchführung der SLNB waren.

Einschlusskriterien zur Durchführung der SLNB:

- Histologisch gesichertes invasives Mammakarzinom und nach individueller Abwägung ausgedehntes DCIS mit vermuteter Mikroinvasion
- Unifokales Mammakarzinom bis 20 mm und nach individueller Abwägung auch bifokale Tumoren oder Tumoren > 25 mm
- Klinisch und sonographisch kein Anhalt für axilläre Lymphknoten-Metastasen.
- Einverständnis der Patientin

Ausschlusskriterien zur Durchführung der SLNB:

- Multifokales oder multizentrisches oder metastasiertes Mammakarzinom
- Zustand nach primärer Chemotherapie oder Radiatio
- Inflammatorisches Mammakarzinom
- Ausgedehnte Vor-Operationen der befallenen Mamma
- Vor-Operationen der ipsilateralen Axilla
- Klinisch und sonographisch Anhalt für axilläre Lymphknoten-Metastasen
- Allergie/ Überempfindlichkeit gegen den Tracer
- Schwangere oder stillende Patientinnen
- Fehlende Einwilligung der Patientin

3.3 Vorgehen bei der Sentinel-Lymph-Node-Biopsie:

Im folgenden werden die Vorgehensweisen der radiologischen Abteilung des Gemeinschaftskrankenhauses Havelhöhe und des Vivantes Klinikums Am Urban sowie die des

Instituts für Pathologie am evangelischen Waldkrankenhaus Spandau, welches für die pathologische Befundung des Gemeinschaftskrankenhauses Havelhöhe zuständig ist, und der pathologischen Abteilung des Vivantes Klinikums Am Urban getrennt betrachtet, da es sich um je unterschiedliche Abteilungen handelt.

3.3.1 Anforderungen an die Operateure:

Gemäß den Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Senologie sollte der Operateur die konventionelle Axilladisektion beherrschen, mindestens 50 Mammakarzinom-Operationen pro Jahr durchführen, eine erfolgreiche Einarbeitungs- und Implementierungsphase (Lernphase) absolviert haben und mindestens 20 SLNB pro Jahr durchführen [52].

3.3.2 Markierung:

Es erfolgte weder im Gemeinschaftskrankenhaus Havelhöhe noch im Zentrum für Brusterkrankungen, Vivantes Klinikum Am Urban, eine Markierung des Sentinels mittels Farbstoffmethode, da mit der Technetium-Markierung sehr gute Ergebnisse erzielt wurden.

- *Gemeinschaftskrankenhaus Havelhöhe:*
Die Umspritzung erfolgte entweder am Tag vor der Operation mit applizierter Aktivität von 50 MBq ^{99m}Technetium-markiertem Humanalbumin (Solco-Nanocoll[®]) peritumoral fächerförmig ultraschallgestützt, aufgeteilt in 2 x 2 ml, oder am OP-Tag, dann allerdings nur mit 30 MBq applizierter Aktivität. Die Partikelgröße des Nanocoll betrug bis 80 nm. Die Umspritzung erfolgte durch die Gynäkologen.
- *Vivantes Klinikum Am Urban:*
Die Umspritzung erfolgte durch die Radiologen nach sonographischer Lokalisation des Tumors mittels ^{99m}Technetium-markiertem Humanalbumin (Nanocoll[®] der Firma Amersham Buchler GmbH) von ventral peritumoral (subdermal) fächerförmig um den Tumor, aufgeteilt in etwa 5 Portionen in 1 ml oder 2 ml Injektionsvolumen. Bei dem Tagesprotokoll 1 erfolgt die Umspritzung am OP-Tag mit einer applizierten Aktivität von

30 MBq. Bei dem Tagesprotokoll 2 erfolgte die Umspritzung am Vor-Tag der Operation mit einer applizierten Aktivität von 50 MBq.

3.3.3 Lymphabfluß-Szintigraphie:

- *Gemeinschaftskrankenhaus Havelhöhe:*

Die Lymphabfluß-Szintigraphie erfolgte durch die Nuklearmediziner etwa zwei Stunden nach der Umspritzung mit einer Picker Doppelkopfkamera in einer 256 x 256 Matrix. Die Aufnahmen wurden in 2 Ebenen durchgeführt: in ventraler (ap) und lateraler Projektion. Danach erfolgte die Bildnachbearbeitung und Bilddokumentation. Gelegentlich waren Spätaufnahmen notwendig.

- *Vivantes Klinikum Am Urban:*

Die Lymphabfluß-Szintigraphie erfolgte durch die Radiologen frühestens 30 Minuten post injectionem, in der Regel allerdings etwa 1,5 Stunden nach Umspritzung mit einer one-head gama camera mit einem low energy high resolution collimator in einer 256 x 256 Matrix (Firma Inter Medical GmbH, UNICAM SP4 Expert). Falls sich zu diesem Zeitpunkt noch kein Sentinel darstellte, erfolgte eine Spätaufnahme am Folgetag, dem OP-Tag, es sei denn die Operation erfolgte sehr früh. Die szintigrafische Darstellung der linken bzw. rechten Thoraxwand einschließlich Axilla wurden in LAO (bzw. RAO) – Projektion 30° durchgeführt mit Körperkonturmarkierungen der linken bzw. rechten Thoraxhälfte (prästernale Mittellinie, mittlere Axillarlinie sowie der Hals- und Schulterkontur) sowie nach Abdeckung des Nuklidinjektionsortes mittels einer Wolframplatte. Zusätzlich wurde die inframammäre Umschlagsfalte markiert sowie eine Aufnahme unter Abheben der Wolframplatte angefertigt. Selten waren zusätzliche Aufnahmen in der ap-Projektion zur besseren Darstellung von parasternalen SLN notwendig. Danach erfolgte die Bildnachbearbeitung und Bilddokumentation (**Abb. 3**).

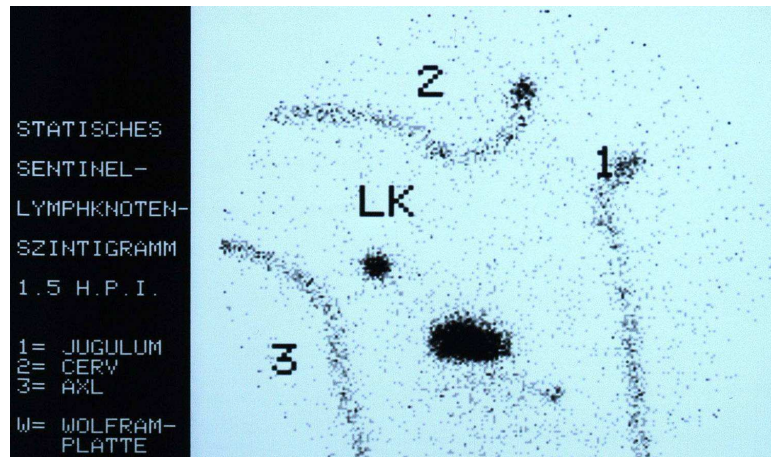


Abb. 3: Bilddokumentation einer Lymphabflussszintigraphie.

3.3.4 Operation:

Der Ablauf der Operation kann für beide Kliniken gemeinsam beschrieben werden, da die Patientinnen im wesentlichen von den denselben Operateuren operiert wurden.

Mit der Gamma-Handsonde (neo2000[®], Gamma Detection System, Breast Care, Ethicon GmbH Endo-Surgery und deren Vorläufermodell) wurde das meistspeichernde Areal, der Hot Spot, in der Axilla aufgesucht (**Abb. 4**).



Abb. 4: Aufsuchen des Hot Spots mit der Gamma-Handsonde.

Dort erfolgte anschließend die Hautinzision und die Identifikation des/ der nuklidspeichernden Lymphknoten, des/ der Sentinel, mittels Sonde im Gewebe. Der/ die Sentinel wurden exstirpiert, in einiger Entfernung zum OP-Gebiet von umliegenden Fettgewebe befreit und mittels der Gamma-Sonde ex vivo auf das tatsächliche Vorliegen einer Nuklidspeicherung kontrolliert und in der Reihenfolge der höchsten Impulszahl (counts per second (cps)) zur histologischen Schnellschnittuntersuchung abgegeben (**Abb. 5**). Es erfolgte das Absuchen nach weiteren Sentinel im Entnahmegebiet und die Entnahme aller speichernder Lymphknoten. Palpatorisch auffällige Lymphknoten wurden ebenfalls entnommen und gesondert abgegeben. Während der Schnellschnittuntersuchung erfolgte die Operation des Primärtumors der Mamma mittels Segment oder Ablatio mammae.



Abb. 5: Exstirpation des Sentinel Node.

Falls die Schnellschnittuntersuchung ein negatives Ergebnis brachte, wurde die Operation beendet. Im Falle einer axillären Metastasierung des Sentinels in der Schnell-Schnitt-Untersuchung erfolgte in gleicher Operation die axilläre Dissektion.

Falls eine Metastasierung des Sentinel erst in der endgültigen histologischen Aufarbeitung detektiert wurde, wurde in einer zweiten Operation die sekundäre axilläre Dissektion zur Komplettierung durchgeführt.

Ebenso wurde eine ALND durchgeführt, wenn intraoperativ kein Sentinel detektiert wurde, im Rahmen der Lernphase der Methode auch bei nodal-negativen Patientinnen oder auch selten bei negativem Sentinel, aber ungünstigen Prognosefaktoren des Primärtumors bezüglich der

Wahrscheinlichkeit einer trotzdem bestehenden axillären Metastasierung, wie großer Tumor in der endgültigen Histologie oder Lymphangiosis carcinomatosa etc..

3.3.5 Histologische Aufarbeitung:

- *Gemeinschaftskrankenhaus Havelhöhe (Institut für Pathologie am evangelischen Waldkrankenhaus Spandau):*

Der/ die Sentinel wurden im OP klinisch eindeutig gekennzeichnet und einzeln in einer feuchten Kammer unfixiert in das Institut für Pathologie zur Schnellschnittuntersuchung gesandt.

Dort erfolgte die makroskopische Präparation, bei der die Lymphknoten mittels Skalpell quer zur Längsachse in etwa 2 mm dicke Lamellen zerlegt wurden. Danach wurden die Lamellen mittels Stereolupe untersucht und eine oder zwei Lamellen für die Gefrierschnittuntersuchung ausgewählt. Das Ergebnis der Gefrierschnittuntersuchung wurde telefonisch an den Operateur übermittelt.

Nach Auftauen wurden die eingefrorenen Lamellen, ferner das gesamte restliche Lymphknotengewebe in 4-%igem gepufferten Formaldehyd fixiert und anschließend in Paraffin eingebettet. Wenn in den angefertigten H.E.-gefärbten Paraffinschnitten keine Metastasen enthalten waren, wurden zunächst drei 200 µm tiefe, bei weiterer Tumorfreiheit je drei 500 µm tiefe Stufenschnitte für eine H.E.-Färbung und eine immunhistologische Zytokeratinfärbung (KL1) durchgeführt. Die maximalen Tumordurchmesser wurden okularmikroskopisch ermittelt. Das Untersuchungsergebnis wurde schriftlich (einschließlich eines hierfür entworfenen tabellarischen Formblattes) an die gynäkologische Abteilung übersandt.

- *Vivantes Klinikum Am Urban:*

Der/ die Sentinel wurden im OP klinisch eindeutig gekennzeichnet und in je einem Gefäß pro Sentinel frisch sofort in die Pathologie zur Schnellschnittuntersuchung gebracht.

Dort wurde(n) der/ die Sentinel makroskopisch betrachtet und in ca. 2 mm Dicke quer lamelliert. Anschließend erfolgte die Begutachtung der Lamellen mit Lupenmikroskop und durch Palpation sowie die Auswahl von ein bis zwei am meisten tumorverdächtigen Lamellen für den Schnellschnitt. Das Ergebnis der Schnellschnitt-Untersuchung wurde

dem Operateur mitgeteilt. Nach der Schnellschnitt-Untersuchung wurden die Schnellschnitt-Lamellen farblich markiert und der gesamte Lymphknoten (Sentinel) inklusive der Schnellschnitt-Lamellen eingebettet.

Weiterhin erfolgte die Fixation der Lymphknoten in 4-%igem Formaldehyd. Danach kommt der zugeschnittene Sentinel Lymphknoten für etwa 12 Stunden in das Hypercenter (Einbettautomat), in dem die Lymphknoten mit Hilfe einer aufsteigenden Alkoholreihe entwässert wurden. Danach erfolgte die Paraffineinbettung. Von jedem Paraffinblock wurden zunächst Stufen in einem Abstand von 180 µm und von jeder Stufe Serien H.E. und MNF-116 (Antikörper gegen Zytokeratine) angefertigt. Bei Nachweis einer Metastase erfolgte der Abbruch der Sentinel-Verfahrensweise und weitere H.E.-Schnitte mit immunhistochemischen Färbungen (IHC) wie bei der Untersuchung der Lymphknoten bei der konventionellen ALND; falls keine Metastase nachgewiesen wurde, Weiterbearbeitung nach Vorschrift „Sentinel-Bearbeitung“ bis der Lymphknoten vollständig aufgeschnitten ist. Abschließend genaue Dokumentation des histopathologischen Befundes.

3.3.6 Adjuvante Therapie:

Sowohl im Gemeinschaftskrankenhaus Havelhöhe als auch im Zentrum für Brustkrankungen, Vivantes-Klinikum am Urban, erfolgte die adjuvante Therapie-Festlegung, adjuvante Strahlentherapie und systemische Therapie wie Chemotherapie und/ oder endokrine Therapie, in einer interdisziplinären Tumorkonferenz unter Teilnahme von Vertretern der Fachbereiche Gynäkologie, Hämato-Onkologie, Pathologie, Radiologie und Strahlentherapie gemäß den Empfehlungen der AGO e.V. (Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V.) [18] und den Konsensus-Empfehlungen der St. Gallen Konferenz [60-62].

3.4 Patientinnen:

Die Rekrutierung der Patientinnen für das zu untersuchende Kollektiv erfolgte für das Gemeinschaftskrankenhaus Havelhöhe (Zeitraum Januar 1999 bis Mai 2003) anhand der Patienten-Dokumentationsbögen der Tracer-Markierung aus der radiologischen Abteilung.

Die Patientinnen des Zentrums für Brustkrankungen, Vivantes Klinikum Am Urban, (Zeitraum Juni 2003 bis Dezember 2004) wurden über die OP-Bücher des Klinikums erfasst.

Insgesamt umfasste das Kollektiv 719 Patientinnen, wobei Patientinnen, die an einem bilateralen Mammakarzinom (n=15) operiert wurden, primär ausgeschlossen wurden um homogene Vergleichsgruppen zu erhalten.

Somit wurden 704 Krankenakten ausgewertet, davon n=381 aus dem Gemeinschaftskrankenhaus Havelhöhe und n=323 aus dem Zentrum für Brustkrankungen, Vivantes-Klinikum am Urban.

3.4.1 Datenerhebung:

Anhand der Namen, Geburtsdaten und des Datums der Tracer-Markierung respektive des Datums der Operation wurden die Krankenblätter in den entsprechenden Archiven der Kliniken bestellt und eingesehen.

Simultan erfolgte die Erstellung einer Datenbankstruktur (Datenmaske) als Grundvoraussetzung für die biostatistische Auswertung mittels dem Software-Programm SPSS 12.0 für Windows. Die krankheitsrelevanten Daten und die Untersuchungsergebnisse wurden in Variablen definiert und umgewandelt sowie die entsprechenden Ergebnisse in codierte Labels transformiert.

Die klinischen Daten der Patientinnen wurden aus den Krankenblättern, den patho-anatomischen Berichten und radiologischen Befunden primär in Form der codierten Labels in die Datenbankstruktur übertragen.

Die bei der klinischen Nachuntersuchung erfassten Befunde zur objektiven und subjektiven Evaluation der Morbidität, die klinisch und sonographischen Befunde zur Evaluation eines eventuellen axillären Rezidivs und die ergänzend beantworteten Fragen zur Vervollständigung der Anamnese wurden primär auf dem Untersuchungsbogen notiert und sekundär in codierte Labels transformiert und in die Datenbankstruktur übertragen.

Falls nur eine telefonische Befragung erfolgte, wurden die Ergebnisse der subjektiven Evaluation zur Morbidität und die ergänzend beantworteten Fragen zur Anamnese ebenfalls primär auf dem Untersuchungsbogen erfasst und sekundär als codierte Labels in die Datenbankstruktur eingefügt.

Folgende Daten wurden aus den Krankenblättern erhoben:

- *Patientinnen-Charakteristika:*

Geburtsdatum, Menopausenstatus, familiäre Mammakarzinom-Belastung, Mammakarzinom in der Eigenanamnese, HRT, Parität, Stillen, Menarche, Menopause, ASA, bekanntes Zweitkarzinom in Eigenanamnese, Schulter-Erkrankungen des ipsi- oder kontralateralen Armes.

- *Tumorcharakteristika:*

Tumorlokalisation, Tumorgröße (klinisch, sonographisch, mammographisch, histologisch), Beurteilung der axillären Lymphknoten (palpatorisch, sonographisch), Histologie der Stanzbiopsie, Tumormarker CA-15.3, endgültige Histologie, begleitende Histologie, Aufarbeitung und Verhalten des Sentinel in Paraffin und IHC, TNM, Resektionsrand, Lokalisation eventueller Metastasen, Datum der Metastasierung, Grading, Hormonrezeptor-Status (Östrogen, Progesteron, Her-2-neu), Wachstumsfraktion Ki-67, Fokalität.

- *Operation:*

Datum der Erst-OP, Operationsmodus (BET, Ablatio, SLNB, ALND, sekundäre ALND, sekundäre Ablatio, Nachresektion, Latissimus-Dorsi-Flap, sonstige).

- *Sentinel-Lymph-Node:*

Markierung des Sentinel (Technetium, Farbstoff, Kombination), Art der Tumor-Umspritzung, Tc-Aktivität, Tc-Volumen, Lokalisation und Anzahl der Sentinel im Lymphabfluß-Szintigramm, Anzahl der operativ entfernten Sentinel, Anzahl der entfernten Non-Sentinel, Anzahl der entfernten Lymphknoten bei axillärer Dissektion, Anzahl der nodalpositiven Lymphknoten bei axillärer Dissektion, Ergebnis des Sentinel-Schnellschnitts, Anzahl nodalpositiver Sentinel im Schnellschnitt, cps der ersten Sentinel, welche Sentinel sind befallen, Anzahl nodalpositiver Sentinel (Mikro- oder Makrometastasen) in endgültiger Histologie, vorhandene Mikrometastasen, Weiterbehandlung der Mikrometastasen, Anzahl zusätzlich befallener Lymphknoten nach Mikrometastasierung des Sentinel.

- *Weiterführende Therapie:*
Chemotherapie (Datum, Art des Schemas, first/ second-line, palliativ), Radiatio (Datum, Lokalisation: Mamma, Thoraxwand, LAW), Antikörper-Therapie, antihormonelle Therapie (Art), GnRH-Analoga.
- *Nachsorge:* Rezidiv (Datum, Lokalisation), Tod (Datum), Datum des letzten Kontakts, Verlust des Kontakts, Morbidität (Lymphödem, Lymphdrainage, Sensibilitätsstörungen, Schmerzen Schulter-Arm-Gelenk, Kraftverlust, Schmerzen im Narbenbereich, Bewegungseinschränkungen bei Abduktion, Anteversion, Innen- und Außenrotation), Beurteilung von Mamma/ Thoraxwand und Axilla (klinisch und sonographisch).

3.4.2 TNM-Klassifikation:

Im Jahre 2002 wurde die neue TNM-Klassifikation beim Mammakarzinom (6. Auflage) mit Änderung der N-Klassifikation eingeführt [63].

Da die Rekrutierung der Patientinnen den Zeitraum von 1999 bis 2004 einschloß, waren in den histopathologischen Berichten teils die N-Klassifikation der 5. Auflage und teils der 6. Auflage dokumentiert.

Für die Datenbankstruktur und zur Vergleichbarkeit der Gruppen in der statistischen Auswertung wurden die Befunde, die nach der 5. Auflage dokumentiert waren in die 6. Auflage von 2002 transformiert. Somit war in der Datenbank alleinig die 6. Auflage der N-Klassifikation codiert und wird in den Ergebnissen für das Gesamtkollektiv der Patientinnen statistisch bewertet.

3.4.3 Anschreiben und Untersuchungsbogen:

Patientinnen, die sich nicht zur jährlichen Nachsorge im Zentrum für Brustkrankungen, Vivantes Klinikum Am Urban, vorstellten und dort direkt nachuntersucht werden konnten, wurden anhand der erhobenen Adresse aus den Krankenblättern angeschrieben und zur Nachuntersuchung eingeladen. Zur Terminvereinbarung wurden die Patientinnen anschließend telefonisch kontaktiert oder sie vereinbarten direkt über das Sekretariat des Zentrums für Brustkrankungen einen Termin zur Nachuntersuchung.

Der zweiseitige Untersuchungsbogen erläuterte der Patientin nochmals das Ziel der Nachuntersuchung, erfasste den Namen sowie das Geburtsdatum und das Datum der Untersuchung.

Danach wurden ergänzende Fragen zur Vervollständigung der Anamnese (Rezidiv oder Metastasen seit der Erstdiagnose, weitere Operationen der Mammae oder Axillae, welche Art der adjuvanten Therapie wurde durchgeführt, Zweit-Karzinom bei Erstdiagnose, bekannte Schultererkrankungen (Lokalisation, Art der Genese), ambulante Lymphdrainage erhalten und Händigkeit der Patientin) gestellt.

Anschließend erfolgten fünf Fragen zur Selbsteinschätzung subjektiver Beschwerden (Sensibilitätsstörungen des operierten Armes, Schmerzen im Schulter-/ Armbereich der operierten Seite, Kraftverlust des operierten Armes und Schmerzen im Narbenbereich der Mamma/ Thoraxwand und Axilla) und die Stufung des Grades der Symptomintensität anhand einer Vier-Punkte-Skala (,überhaupt nicht', ,wenig', ,mäßig' und ,sehr').

Abschließend wurden auf dem Untersuchungsbogen die Ergebnisse der klinischen Untersuchung wie Sonographie der Mammae und Axillae, Mobilität in den Schultergelenken und die Messung der Armumfänge notiert.

3.4.4 Follow-up:

- *Nachuntersuchung:*

Die Nachuntersuchung erfolgt entweder während der jährlichen Vorstellung der Patientin in der Klinik im Rahmen der Nachsorge oder nach schriftlicher Einladung und Terminvereinbarung im Rahmen der vorliegenden Analyse in den Räumen des Zentrums für Brustkrankungen, Vivantes Klinikum Am Urban.

Die Untersuchungen wurden entweder durch eine Fachärztin für Gynäkologie und Geburtshilfe oder durch eine Assistenzärztin in Weiterbildung für das Fach Gynäkologie und Geburtshilfe durchgeführt.

Eingangs wurden die ergänzenden Fragen zur Vervollständigung der Anamnese gestellt.

Danach folgten die fünf Fragen zur Selbsteinschätzung der Symptomintensität bezogen auf die Morbidität.

Zur Abklärung eines eventuellen axillären und intramammären Rezidivs oder Thoraxwandrezidivs erfolgte die Palpation sowie Mamma-Sonographie mittels High-End-Ultraschallgerät mit 12.0-MHz-Schallkopf der Firma GE, Modell LOGIQ 5[®].

Abschließend wurde klinisch die Mobilität im Schulter-Arm-Gelenk und die Messung der Armumfänge beider Arme zur Bestimmung eines eventuellen Lymphödems evaluiert und auf dem Untersuchungsbogen dokumentiert.

- *Telefonische Befragung:*

Die Patientinnen, die keine Nachuntersuchung im Rahmen dieser Studie wünschten, wurden telefonisch bezüglich eines eventuell aufgetretenen Rezidivs der Axilla oder Mamma/ Thoraxwand oder eventuell vorhandener Metastasen befragt. Ebenso wurden die Fragen zur Symptomintensität der subjektiven Beschwerden wie Sensibilitätsstörungen des operierten Arms, Kraftverlust, Schmerzen im operierten Schulter-Arm-Bereich und Schmerzen im Narbenbereich der Mamma/ Thoraxwand und Axilla beantwortet.

Gründe der Ablehnung einer Nachuntersuchung waren:

- Zu große geographische Distanz des Wohnortes zur Klinik.
- Gute und regelmäßige Nachsorge bei ambulanten Gynäkologen oder Onkologen und negativer Wunsch einer weiteren Untersuchung.
- Hohes Alter oder reduzierter Allgemeinzustand.
- Zu großer Aufwand zu einer zusätzlichen Untersuchung zu kommen.
- Sonstiges.

Das Follow-up erfolgte zwischen Februar 2005 und Oktober 2006.

Das Einverständnis der untersuchten Patientinnen wurde durch Unterschrift dokumentiert.

Die zusätzlich erhobenen Daten und die Untersuchungsergebnisse wurden ebenfalls in Variablen definiert und umgewandelt sowie die entsprechenden Ergebnisse in codierte Labels transformiert und in die Datenbank eingegeben.

Die statistische Auswertung der Daten aus den Krankenblättern und des Untersuchungsbogens erfolgte mit Hilfe von EDV, Datenmaske und Statistiksoftware.

3.4.5 Statistik:

Zur Datenerfassung und statistischen Auswertung wurde SPSS für Windows (Version 12.0 bis 16.0) verwendet.

Im Einzelnen wurden folgende statistische Verfahren und Tests verwendet:

- Vierfeldertafeln zum Vergleich zweier Teilstichproben
- Chi-Quadrat-Test nach Pearson für Kreuztabellen zur Aussage der Signifikanz, für 4-Feldertafeln stattdessen Fisher's exakter Test
- Berechnung des Medians für Vergleiche von Variablen mit Rangcharakter
- U-Test nach Mann-Whitney Wilcoxon zur Prüfung von Unterschieden zwischen Medianwerten

Als statistisch signifikant wurden zweiseitige Irrtumswahrscheinlichkeiten $p < 0.01$ gewählt.

4 Ergebnisse

4.1 Allgemeine Beschreibung des Kollektivs

4.1.1 Kollektiv und Zeitintervalle

Das Gesamtkollektiv umfasst n=704 Patientinnen, davon erhielten n=394 (56,0%) Patientinnen eine alleinige SLNB, n=310 (44,0%) Patientinnen eine ALND aufgrund einer Metastase im Sentinel Node (171 Patientinnen mit Makrometastasen und 39 Patientinnen mit Mikrometastasen), im Rahmen der Lernphase (darunter 100 nodalnegative Fälle) oder primär nicht detektierbaren Sentinel Node (5 Patientinnen) (**Abb. 6**).

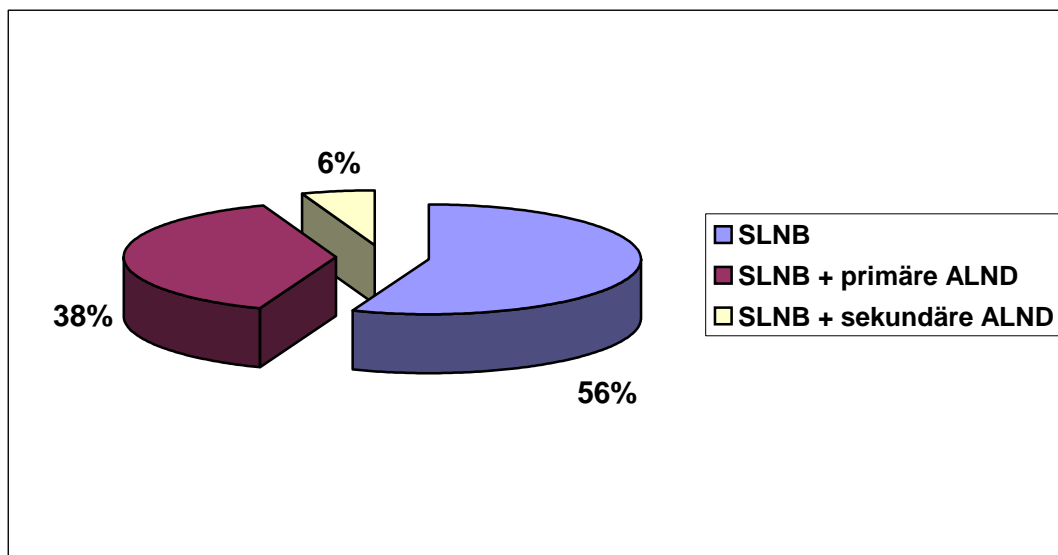


Abb. 6: Häufigkeitsverteilung der axillären Operationen. Gesamtkollektiv n=704, SLNB-Kollektiv n=394, SLNB mit primärer ALND n=271, SLNB mit sekundärer ALND n=39.

Von n=704 Patientinnen konnten n=557 (79,1%) Patientinnen kontaktiert werden, zu n=147 (20,9%) Patientinnen konnte kein Kontakt aufgebaut werden. Aus dem Gesamtkollektiv waren n=11 (1,6%) Patientinnen verstorben, davon n=6 (0,9%) Patientinnen an Mammakarziom. Metastasen fanden sich bei n=22 (3,1%) Patientinnen.

N=9 (1,3%) Patientinnen aus dem Gesamtkollektiv erhielten eine neoadjuvante Chemotherapie, bei n=14 (2,0%) Patientinnen war die Tumorgröße > 5 cm und n=18 (2,6%) Patientinnen hatten in der endgültigen Histologie ein DCIS.

Das mediane Zeitintervall des Follow-ups betrug für das Gesamtkollektiv 32 Monate (Mittelwert 39,3 Monate, Range 6-93 Monate). Für das SLNB-Kollektiv lag das mediane Zeitintervall bei 30,2 Monate (Mittelwert 32,4 Monate, Range 6-69,8 Monate) und für das ALND-Kollektiv bei 44,4 Monate (Mittelwert 47,6 Monate, Range 6-93 Monate).

4.1.2 Patientinnencharakteristika

Das mediane Alter zum Zeitpunkt der Operation betrug im Gesamtkollektiv 57 Jahre (Mittelwert 56,2 Jahre, Range 22-88 Jahre), im SLNB-Kollektiv betrug das mediane Alter 58 Jahre (Mittelwert 57,5 Jahre, Range 22-88 Jahre), und im ALND-Kollektiv betrug das mediane Alter 56 Jahre (Mittelwert 55,7 Jahre, Range 26-84 Jahre), $p=0.054$.

Es fand sich anteilmäßig kein signifikanter Unterschied ($p=0.838$) zwischen dem Bestehen eines kontralateralen Mammakarzinoms in der Anamnese zwischen dem SLNB-Kollektiv mit 3,8% und dem ALND-Kollektiv mit 3,2% (**Abb.7**).

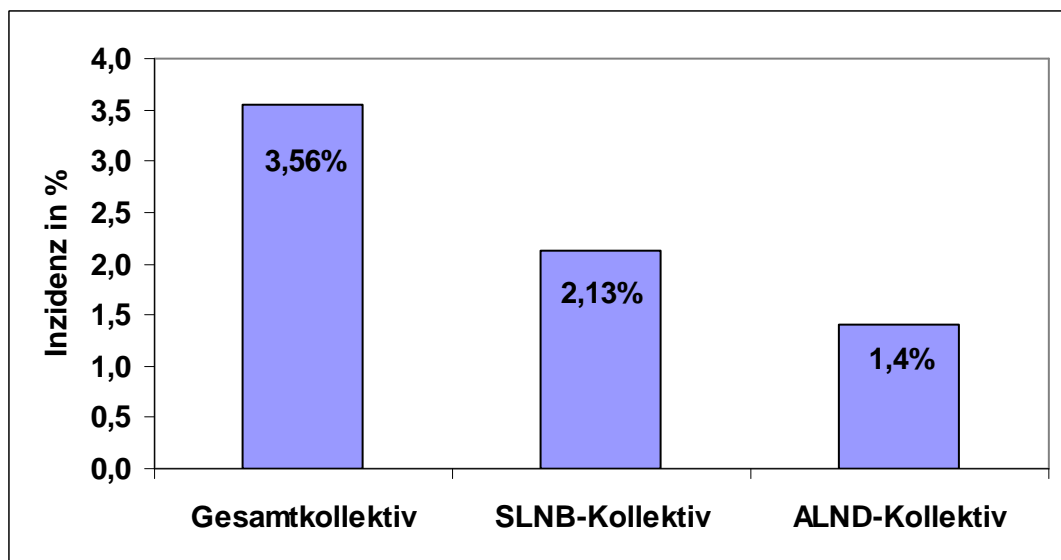


Abb. 7: Häufigkeitsverteilung kontralaterales Mammakarzinom in Anamnese, $p=0.838$

Ebenfalls stellte sich kein signifikanter Unterschied bezüglich dem Menopausen-Status bei Erstdiagnose der Brustkrebserkrankung dar: Im SLNB-Kollektiv waren 25,1% der Patientinnen prämenopausal (n=99), 6,9% perimenopausal (n=27) und 68,0% postmenopausal (n=268). Im ALND-Kollektiv waren 21,9% in der Prämenopause (n=68), 10,3% in der Perimenopause (n=32) und 67,7% in der Postmenopause (n=210) (**Abb.8**).

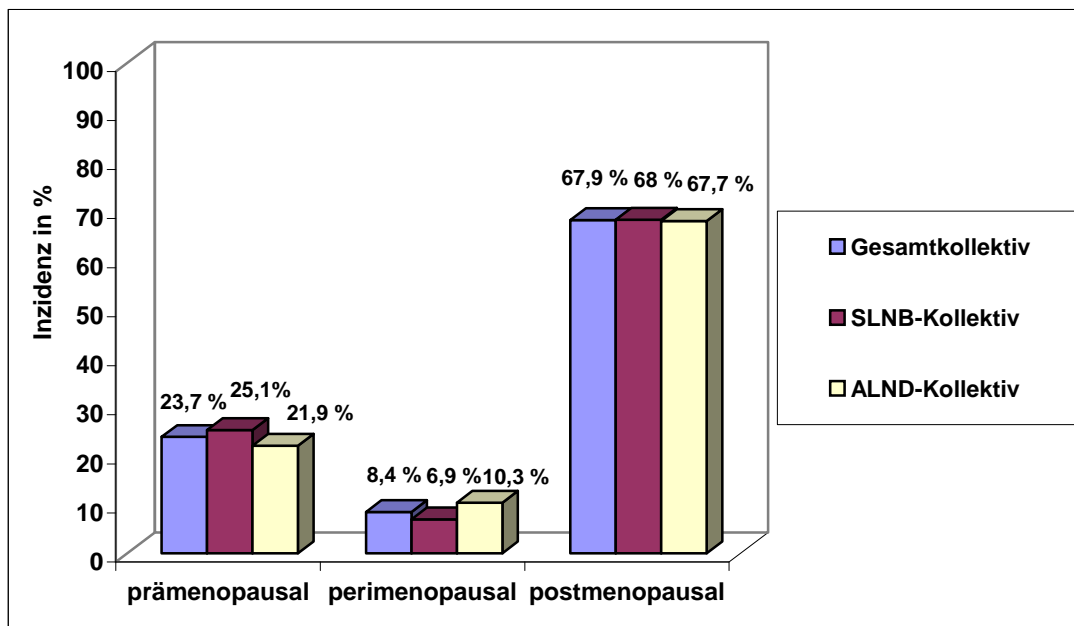


Abb.8: Häufigkeitsverteilung Menopausenstatus Gesamt (n=704), SLNB-Kollektiv (n=394) und ALND-Kollektiv (n=310), p=0.198.

4.1.3 Tumorcharakteristika

Ein signifikanter Unterschied ($p < 0.0005$) stellt sich in der pathologischen Tumorgröße dar mit einem deutlich höherem Prozentanteil in der pT1c - Kategorie für die Patientinnen aus dem SLNB-Kollektiv als auch ALND-Kollektiv von 50,7% (n=191) respektive 51,5% (n=159) (Abb.9).

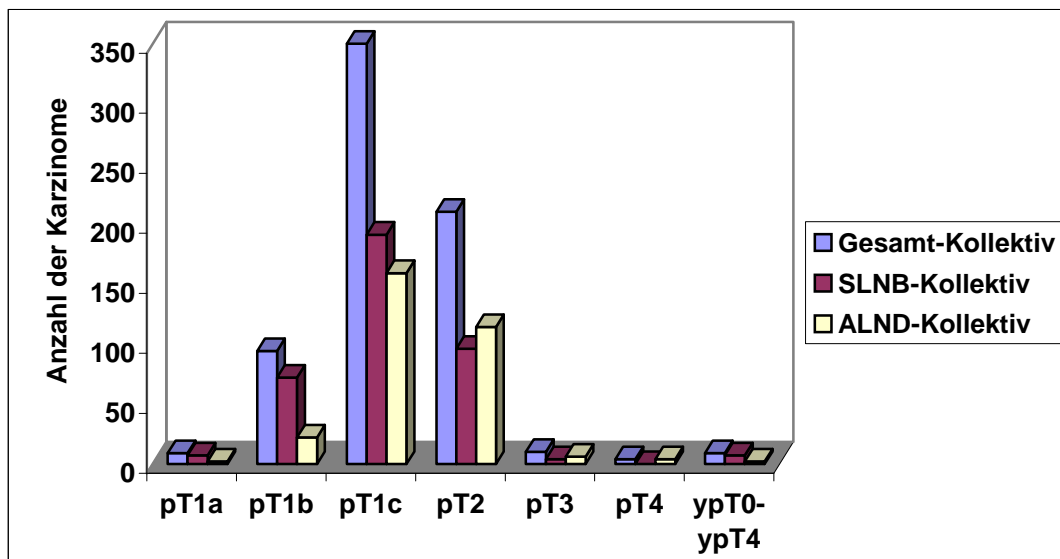


Abb.9: Häufigkeitsverteilung der histologischen Tumorgröße klassifiziert in der T-Kategorie der TNM-Klassifikation, Gesamtkollektiv n=686. Signifikant häufigeres Auftreten von pT1c in beiden Gruppen, $p < 0.0005$.

Weitere signifikante Unterschiede gibt es für die Kategorie der Lymphgefäßinvasion und dem histologischen Differenzierung des Mammakarzinoms. Nur 15,8% (n=61) des SLNB-Kollektivs haben eine beschriebene Lymphgefäßinvasion, dagegen finden sich im ALND-Kollektiv 31,8% (n=98) Patientinnen mit einer Lymphgefäßkarzinose ($p < 0.0005$) (Abb.10).

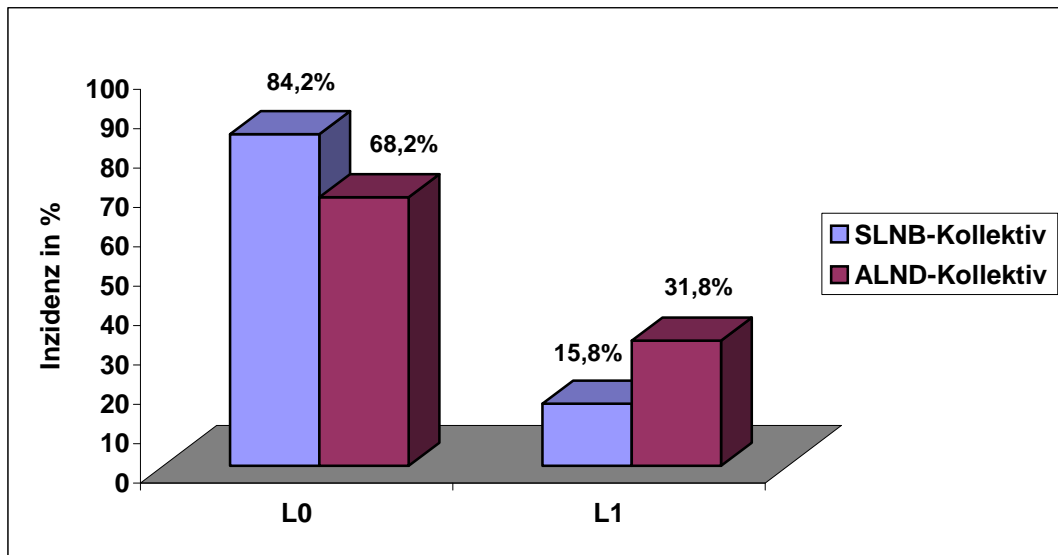


Abb.10: Vorhandensein einer Lymphgefäßkarzinose in dem Kollektiv der SLNB und ALND. $N=695$, $p<0.0005$.

Histologisch überwiegt in beiden Kollektiven das invasiv duktales Mammakarzinom mit 78,7% in der SLNB-Gruppe, welches 310 Patientinnen entspricht, und 81,0% in der ALND-Gruppe ($n=251$) ($p<0.0005$).

Keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen wurden für das Grading ($p=0.11$), die Expression der Hormonrezeptoren ($p=0.285$ für den Östrogenrezeptorstatus und $p=0.513$ für den Progesteronrezeptorstatus), den Her-2-neu-Status ($p=0.376$) und die Tumorlokalisation mit $p=0.047$ gefunden.

Auch bei der Multifokalität und dem Blutgefäßeinbruch zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede, jedoch sind sowohl bei dem SLNB-Kollektiv als auch bei dem ALND-Kollektiv nur 13,5% ($n=53$) respektive 20,6% ($n=64$) multifokale Karzinome ($p=0.014$). Eine Gefäßkarzinose findet sich in der SLNB-Gruppe in 0,3% ($n=1$) der Fälle und in der ALND-Gruppe in 2,3% ($n=7$) der Fälle, welches $p=0.019$ entspricht.

Die Tumorcharakteristika finden sich in **Tabelle 3**.

Parameter	Gesamtkollektiv	SLNB	ALND	p-value
N	704	394	310	
T-Kategorie				
pT1a	9 (1.3%)	7 (1.9%)	2 (0.6%)	p<0.0005
pT1b	94 (13.7%)	72 (19.1%)	22 (7.1%)	
pT1c	350 (51.0%)	191 (50.7%)	159 (51.5%)	
pT2	210 (30.6%)	96 (25.5%)	114 (36.9%)	
pT3	10 (1.5%)	4 (1.1%)	6 (1.9%)	
pT4	4 (0.6%)	0 (0.0%)	4 (1.3%)	
ypT0	3 (0.4%)	3 (0.3%)	0 (0.0%)	
ypT1a	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
ypT1b	2 (0.3%)	2 (0.5%)	0 (0.0%)	
ypT1c	3 (0.4%)	2 (0.5%)	1 (0.3%)	
ypT2	1 (0.1%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	
ypT3	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
ypT4	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Grading				
1	109 (15.5%)	67 (17.0%)	42 (13.5%)	p=0.11
2	377 (53.6%)	217 (55.1%)	160 (51.6%)	
3	218 (31.0%)	110 (27.9%)	108 (34.8%)	
Lymphgefäßinvasion				
L0	536 (77.1 %)	326 (84.2%)	210 (68.2%)	p<0.0005
L1	159 (22.9%)	61 (15.8%)	98 (31.8%)	
Blutgefäßinvasion				
V0	687 (98.8%)	386 (99.7%)	301 (97.7%)	p=0.019
V1	8 (1.2%)	1 (0.3%)	7 (2.3%)	
Tumorlokalisation				
links oben außen	190 (27.0%)	99 (25.1%)	91 (29.4%)	p=0.047
links oben innen	64 (9.1%)	40 (10.2%)	24 (7.7%)	
links unten innen	43 (6.1%)	25 (6.3%)	18 (5.8%)	
links unten außen	51 (7.2%)	27 (6.9%)	24 (7.7%)	
links retroareolär	15 (2.1%)	6 (1.5%)	9 (2.9%)	
rechts oben außen	194 (27.6%)	108 (27.4%)	86 (27.7%)	
rechts oben innen	54 (7.7%)	40 (10.2%)	14 (4.5%)	
rechts unten innen	22 (3.1%)	15 (3.8%)	7 (2.3%)	
rechts unten außen	57 (8.1%)	30 (7.6%)	27 (8.7%)	
rechts retroareolär	14 (2.0%)	4 (1.0%)	10 (3.2%)	
Histologie				
Invasiv duktales Karzinom	561 (79.7%)	310 (78.7%)	251 (81.0%)	p<0.0005
Invasiv lobuläres Karzinom	100 (14.2%)	47 (11.9%)	53 (17.1%)	
DCIS	19 (2.7%)	18 (4.6%)	1 (0.3%)	
Sonstige	24 (3.4%)	19 (4.8%)	5 (1.6%)	
Multifokalität				
Ja	117 (16.6%)	53 (13.5%)	64 (20.6%)	p=0.014
Nein	587 (83.4%)	341 (86.5%)	246 (79.4%)	
Östrogen-Rezeptor-Status				
negativ	98 (14.1%)	56 (14.5%)	42 (13.5%)	p=0.285
schwach	29 (4.2%)	11 (2.9%)	18 (5.8%)	
mittel	135 (19.4%)	76 (19.7%)	59 (19.0%)	
stark	433 (62.3%)	242 (62.9%)	191 (61.6%)	

Progesteron-Rezeptor-Status				
negativ	118 (17.0%)	68 (17.7%)	50 (16.1%)	p=0.513
schwach	32 (4.6%)	15 (3.9%)	17 (5.5%)	
mittel	36 (11.6%)	55 (14.3%)	36 (11.6%)	
stark	207 (66.8%)	247 (64.2%)	207 (66.8%)	
Her-2-neu-Status				
0	236 (41.0%)	148 (43.4%)	88 (37.4%)	p=0.376
1+	181 (31.4%)	106 (31.1%)	75 (31.9%)	
2+	57 (9.9%)	29 (8.5%)	28 (11.9%)	
3+	102 (17.7%)	58 (17.0%)	44 (18.7%)	

Tab.3: Tumorcharakteristika

4.1.4 Behandlungscharakteristika

Im SLNB-Kollektiv wurden 93,7% (n=369) brusterhaltend operiert, dagegen waren es im ALND-Kollektiv 86,5% (n=268). Die primäre Mastektomie war bei 6,3% (n=25) im SLNB- und bei 13,5% (n=42) im ALND-Kollektiv notwendig. Sekundär mastektomiert wurden 8,4% (n=33) vs. 13,5% (n=42) in der SLNB-Gruppe im Vergleich zur ALND-Gruppe. Die Verteilung der verschiedenen OP-Verfahren zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied für die brusterhaltende Therapie sowie die primäre Mastektomie, $p=0.002$.

Die onkoplastische Rekonstruktion durch Latissimus-dorsi Flap erfolgte bei 1,8% (n=7) der Patientinnen in der SLNB-Gruppe und bei 4,2% (n=13) der Patientinnen in der ALND-Gruppe ($p=0.068$).

Erwartungsgemäß wurden mit 70,6% (n=219) im ALND-Kollektiv mehr Patientinnen mittels Chemotherapie therapiert als im SLNB-Kollektiv. Hier erhielten nur 31,7% (n=125) eine Chemotherapie, was einen statistisch signifikanten Unterschied ergibt ($p<0.005$) (**Abb.11**).

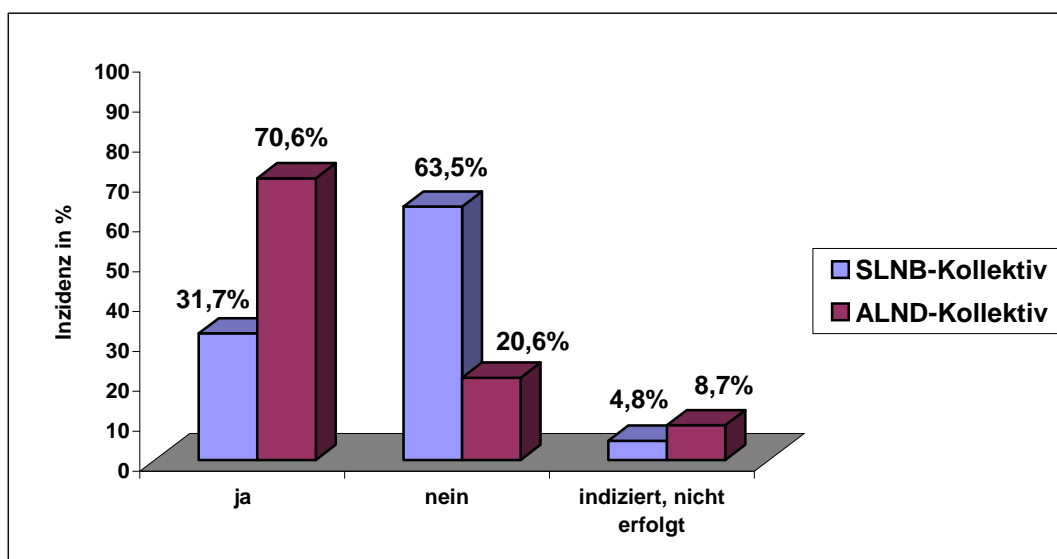


Abb.11: Häufigkeit der Durchführung einer Chemotherapie im SLNB- und ALND-Kollektiv. $N=704$, $p<0.0005$.

Ebenfalls gibt es einen signifikanten Unterschied in der postoperativen Radiotherapie mit $p<0.0005$. In der SLNB-Gruppe erhielten 95,7% (n=309) eine Bestrahlung der Brust, 0,3% (n=1) der Thoraxwand und 4,0% (n=13) der Brust und/ oder Thoraxwand inklusive der

Lymphabflusswege. Davon erhielten 7 Patientinnen die Radiatio der Lymphabflußwege wegen Mikrometastasen im Sentinel und nicht durchgeführter sekundärer axillärer Dissektion. In der ALND-Gruppe erfolgte in 86,0% (n=203) der Fälle eine postoperative Bestrahlung der Brust, in 3% (n=7) der Thoraxwand und in 11% (n=26) der Brust und/ oder Thoraxwand einschließlich Lymphabflusswegen. Letztere wurden als Hochrisikokollektiv für das Auftreten eines lokoregionalen Rezidivs eingeschätzt (**Abb.12**).

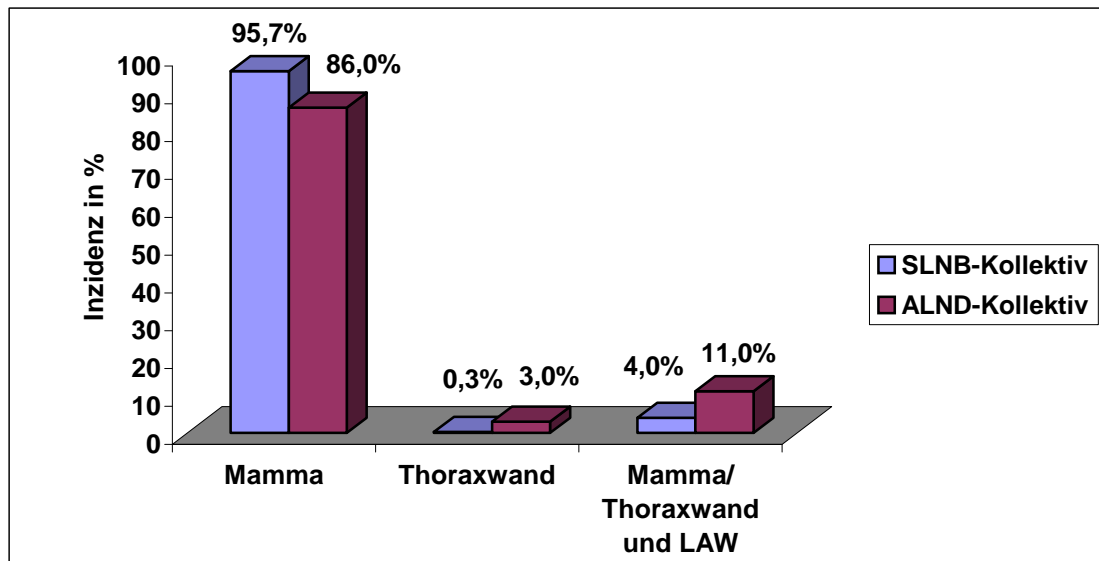


Abb.12: Lokalisation der postoperativen Radiatio im SLNB-Kollektiv und ALND-Kollektiv. $N=559$, $p<0.0005$.

Bei 20,6% (n=145) des Gesamtkollektivs der Patientinnen konnte aufgrund des Kontaktverlusts nicht eruiert werden, ob eine postoperative Radiatio erfolgt war.

Kein signifikanter Unterschied mit $p=0.423$ fand sich bezüglich der antihormonellen Therapie. In der SLNB-Gruppe wurden 79,9% (n=315) Patientinnen antihormonell entweder mit TAM, Aromataseinhibitor oder TAM mit switch auf AI behandelt. In der ALND-Gruppe betrug der Anteil der Patientinnen mit antihormoneller Therapie 82,2% (n=255). Insgesamt wurde bei 19% (n=134) keine antihormonelle Therapie begonnen.

Die Behandlungscharakteristika sind in **Tabelle 4** zusammengefasst.

Parameter	Gesamtkollektiv	SLNB	ALND	p-Value
Brusterhaltende Therapie				
Ja	637 (90.5%)	369 (93.7%)	268 (42.1%)	p=0.002
Nein	67 (9.5%)	25 (6.3%)	42 (13.5%)	
Mastektomie primär				
Ja	67 (9.5%)	25 (6.3%)	42 (13.5%)	p=0.002
Nein	637 (90.5%)	369 (93.7%)	268 (42.1%)	
Mastektomie sekundär				
Ja	75 (10.7%)	33 (8.4%)	42 (13.5%)	p=0.036
Nein	628 (89.3%)	360 (91.6%)	268 (86.5%)	
Latissimus dorsi Rekonstruktion				
Ja	20 (2.8%)	7 (1.8%)	13 (4.2%)	p=0.068
Nein	683 (97.2%)	386 (98.2%)	297 (95.8%)	
Chemotherapie				
Ja	344 (48.9%) ^a	125 (31.7%)	219 (70.6%)	p<0.0005
Nein	314 (44.4%)	250 (63.5%)	64 (20.6%)	
Indiziert, nicht erfolgt	46 (6.5%)	19 (4.8%)	27 (8.7%)	
Postoperative Radiotherapie^b				
Mamma	512 (91.6%)	309 (95.7%)	203 (86.0%)	p<0.0005
Thoraxwand	8 (1.8%)	1 (0.3%)	7 (3.0%)	
Mamma/Thoraxwand+LAW	39 (7.0%)	13 (4.0%)	26 (11.0%)	
Endokrine Therapie^c				
Tamoxifen	415 (72.8%)	228 (72.4%)	187 (73.3%)	p=0.423
Aromataseinhibitor	91 (16.0%)	55 (17.5%)	36 (14.1%)	
TAM Switch AI	64 (11.2%)	32 (10.2%)	32 (12.5%)	

Tab.4: Behandlungscharakteristika

^a Darunter n=9 Patientinnen mit neoadjuvanter Chemotherapie

^b Bei n=145 war die Radiatio nicht indiziert oder durch die Patientin abgelehnt

^c Bei n=134 erfolgte keine endokrine Therapie

4.1.5 Sentinelcharakteristika

Alle 704 Patientinnen (100%) wurden zur Markierung des Sentinels peritumoral mittels dem Radionuklid ^{99m}Tc umspritzt.

Im Median wurden 2 SLN entfernt (Mittelwert 2,2, range von 1 bis 7), bei der axillären Dissektion betrug die mediane Lymphknotenentfernung 14 (Mittelwert 15, range von 5 bis 33). Die Anzahl der entfernten non-SLN betrug im Median 1 Lymphknoten (Mittelwert 2 Lymphknoten, range 0 bis 10 Lymphknoten).

Bei 0,7% (n=5) der gesamten Patientinnen konnte intraoperativ kein Sentinel Node detektiert werden, da kein Lymphknoten das Radionuklid speicherte. Dies entspricht einer Detektionsrate von 99,3%. Bei allen 5 Patientinnen war ebenfalls im Lymphabflußszinitogramm kein Sentinel dargestellt worden. In 3 Fällen waren alle exstirpierten Lymphknoten tumorfrei, in 2 Fällen fanden sich Makrometastasen mit jeweils dem histologischen Nodalstatus pN1a.

Ausgehend vom Gesamtkollektiv wurden bei 12 Patientinnen (1,7%), darunter 5 Fälle mit intraoperativ nicht detektiertem SLN, keine intraoperative Schnellschnittuntersuchung des Sentinel Node durchgeführt. Insgesamt erfolgten n=692 Schnellschnittuntersuchungen des SLN, wovon 77,3% der Fälle, entsprechend n=535, negativ und 22,7% der Fälle (n=157) positiv waren. In der endgültigen histologischen Aufarbeitung fanden sich 68,9% (n=477) tumorfreie SLN und 31,1% (n=215) metastatische SLN. Daraus ergibt sich eine falsch-negative Schnellschnittvorhersage von 10,8% (n=58), so dass diesen Patientinnen eine sekundäre axilläre Dissektion empfohlen werden musste.

Im Rahmen der Lernphase oder bei weiteren high risk Faktoren wie Tumorgröße > 5 cm, intraoperativ palpatorisch auffälligen Lymphknoten etc., erhielten auch Patientinnen mit einem tumorfreien Sentinel eine weiterführende axilläre Dissektion. Aus diesem Kollektiv hatten 10 Patientinnen einen histologisch tumorfreien Sentinel Node, aber Mikro- oder Makrometastasen in weiteren axillären Lymphknoten (2 Mikrometastasen respektive 8 Makrometastasen). Daraus ergibt sich eine Rate der falsch negativen SLN, einschließlich der Trainingsphase, von 4,4% (10/227). Resultierend ergibt sich eine Sensitivität von 95,6% (217/227).

Im SLNB-Kollektiv hatten 89,1% (n=351) tumorfreie SLN. In 4,6% der Fälle (n=18) wurden isolierte Tumorzellen detektiert. 4,1% der Patientinnen (n=16) hatten Mikrometastasen, lehnten

aber eine weiterführende axilläre Dissektion ab. Bei einer Patientin enthielt der SLN eine Makrometastase, aber auch hier wurde eine weiterführende axilläre Operation abgelehnt. In der ALND-Gruppe hatten 54,5% (n=169) Patientinnen makrometastatisch befallene Lymphknoten, in 12,6% der Fälle fanden sich Mikrometastasen (n=39). Tumorfreie Lymphknoten hatten 31,3% der Patientinnen (n=97) und bei 1,0% (n=3) fanden sich isolierte Tumorzellen. Eine Übersicht des Nodalstatus in den Gruppen sind in **Tabelle 5** und **6** zusammengefasst.

Parameter	Gesamtkollektiv	SLNB	ALND
N	704	394	310
pN0(sn)	351 (49.9%)	351 (89.1%)	0 (0.0%)
pN0	98 (13.9%)	1 (0.3%)	97 (31.3%)
pN0(i+)	21 (3.0%)	18 (4.6%)	3 (1.0%)
pN1(mi)	55 (7.8%)	16 (4.1%)	39 (12.6%)
pN1a	133 (18.9%)	1 (0.3%)	132 (42.6%)
pN2a	34 (4.8%)	0 (0.0%)	34 (11.0%)
pN3a	3 (0.4%)	0 (0.0%)	3 (1.0%)

Tab.5: Häufigkeiten des Nodalstatus im Gesamtkollektiv, der SLNB- und ALND-Gruppe.

Gesamt n=9 Patientinnen, die eine neoadjuvante Chemotherapie erhielten, sind in der Tabelle nicht erfasst.

	SLNB N (%)	SLNB mit ALND primär N (%)	SLNB mit ALND sekundär N (%)	SLNB und Rad. LAW N (%)	SLNB mit ALND und Rad. LAW N (%)
pN0 (sn)	349 (91.6%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (15.4%)	0 (0%)
pN0	1 (0.3%)	94 (38.4%)	3 (7.7%)	0 (0%)	0 (0%)
pN0 (i+)	16 (4.2%)	2 (0.8%)	1 (2.6%)	2 (15.4%)	0 (0%)
pN1 (mi)	9 (2.4%)	19 (7.8%)	20 (51.3%)	7 (53.8%)	0 (0%)
pN1a	0 (0%)	111 (45.3%)	15 (38.5%)	1 (7.7%)	6 (23.1%)
pN2a	0 (0%)	18 (7.3%)	0 (0%)	0 (0%)	16 (61.5%)
pN3a	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (11.5%)

Tab.6: Häufigkeitsverteilung der axillären Therapie in Abhängigkeit des histologischen Nodalstatus (n=704; 9 Fälle mit neoadjuvanter Chemotherapie sind hier nicht dargestellt).

Das Lymphabflussszintigramm zeigte in 94,3% der Fälle (n=664) eine Darstellung des SLN axillär. In absteigender Häufigkeit waren 1,0% der Fälle (n=7) der SLN intramammär/lateral, 0,7% der SLN (n=5) sowohl axillär als auch gleichzeitig parasternal und in einem Fall (0,1%) nur parasternal dargestellt. Bei 3,8% der Patientinnen erfolgte präoperativ keine Lymphabflussszintigraphie (n=27) (**Abb. 13**).

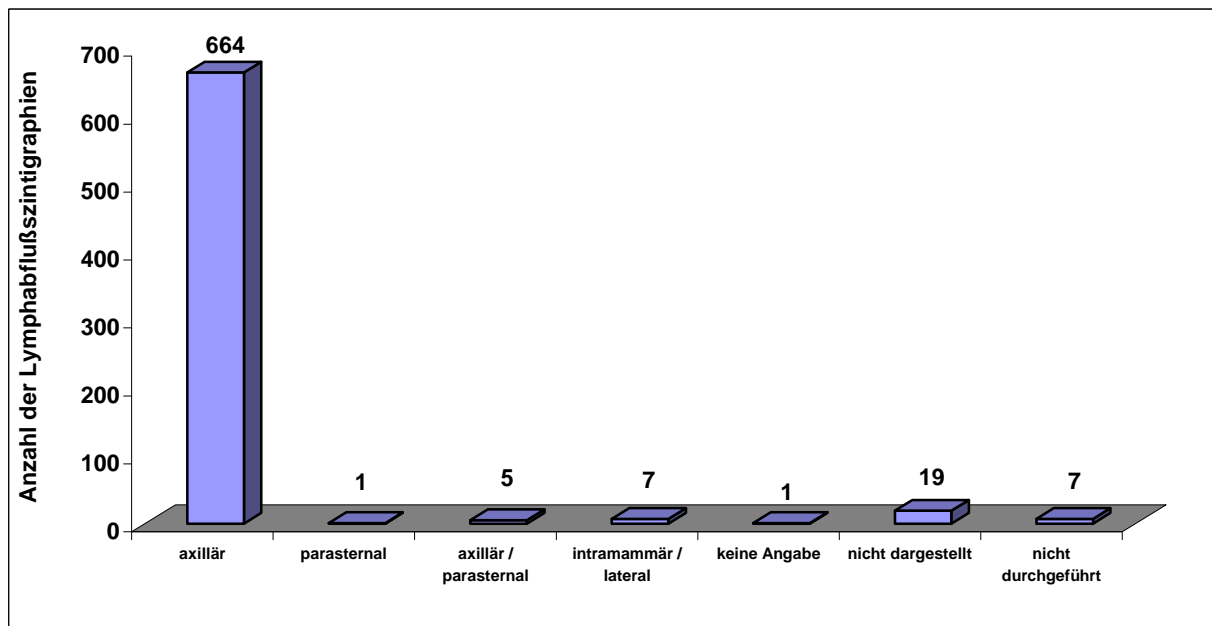


Abb.13: Häufigkeitsverteilung der Lokalisation der SLN im Lymphabflussszintigramm, n= 704.

Im Folgenden eine Übersicht über den Nodalstatus in Abhängigkeit der Tumorgröße (**Tab.7**).

N-Kategorie	T-Kategorie												
	T1a	T1b	T1c	T2	T3	T4	yT0	yT1a	yT1b	yT1c	yT2	yT3	yT4
N0 (sn)	77.8% (7)	71.3% (67)	48.9% (171)	41.9% (88)	20.0% (2)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)
N0	11.1% (1)	9.6% (9)	15.1% (53)	14.3% (30)	20.0% (2)	50.0% (2)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)
N0 (i+)	0.0% (0)	4.3% (4)	2.6% (9)	3.3% (7)	10.0% (1)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)
N1 (mi)	0.0% (0)	6.4% (6)	10.0% (35)	6.2% (13)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)
N1a	11.1% (1)	8.5% (8)	20.0% (70)	24.3% (51)	20.0% (2)	25.0% (1)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)
N2a	0.0% (0)	0.0% (0)	3.1% (11)	9.0% (19)	30.0% (3)	25.0% (1)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)
N3a	0.0% (0)	0.0% (0)	0.3% (1)	1.0% (2)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)
yN0 (sn)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	100.0% (3)	0.0% (0)	50.0% (1)	66.7% (2)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)
yN0	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	50.0% (1)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)
yN1a	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	100.0% (1)	0.0% (0)	0.0% (0)
yN2a	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	33.3% (1)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)
yN3a	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)

Tab. 7: Die Häufigkeitsverteilung des Nodalstatus in den einzelnen Tumorstadien. Gesamt n=686.

4.2 Operationsbedingte Langzeitmorbidität nach Sentinel-Lymph-Node-Biopsie und konventioneller axillärer Dissektion

Insgesamt konnten n=389 (55,2%) der Patientinnen klinisch untersucht und bezüglich der subjektiven Beschwerden befragt werden, n=146 (20,7%) wurden telefonisch befragt.

Aus dem Gesamtkollektiv wurden zur Evaluation der operationsbedingten Morbidität Patientinnen ausgeschlossen, die eine Erkrankung des ipsi- oder kontralateralen Schultergelenks hatten (n=36, entsprechend 5,1%), eine kontralaterale axilläre Operation hatten (n=25, entsprechend 3,6%), eine Rekonstruktion mittels Latissimus-dorsi Flap hatten (n=20, entsprechend 2,8%) oder zu denen kein Kontakt initiiert werden konnten (n=147, entsprechend 20,9%). Das Morbiditätskollektiv enthält n=500 Fälle (71,0%), da n=24 (3,4%) Patientinnen mehrfach die Ausschlusskriterien erfüllten.

Somit wurden für die objektive Evaluation wie Mobilitätsbestimmung im Schultergelenk und Bestimmung der Armvolumina n=342 Patientinnen (68,4%) statistisch erfasst. Zur statistischen Analyse der subjektiven Beschwerden wie Sensibilitätsstörungen des ipsilateralen Armes, dem Kraftverlust und der Schmerzen im Schulter-Arm-Bereich kamen n=420 (84,0%) der Fälle.

Der prozentuale Anteil des SLNB-Kollektiv war 58,2% (n=199) und des ALND-Kollektiv 41,8% (n=143) in der Patientinnengruppe für die objektive Evaluation und 58,8% (n=247) respektive 41,2% (n=173) für die subjektive Evaluation (**Tab. 8**).

Kollektiv	Objektive Evaluation n (%)	Subjektive Evaluation n (%)
SLNB	199 (58.2%)	247 (58.8%)
ohne Rad. der LAW	190 (55.6%)	236 (56.2%)
mit Rad. der LAW	9 (2.6%)	11 (2.6%)
ALND	143 (41.8%)	173 (41.2%)
ohne Rad. der LAW	130 (38.0%)	159 (37.9%)
mit Rad. der LAW	13 (3.8%)	14 (3.3%)
Gesamt	342 (100%)	420 (100%)

Tab.8: Verteilung des SLNB-Kollektivs und des ALND-Kollektivs in den Bereichen objektive und subjektive Evaluation.

Der mediane Untersuchungszeitraum zwischen Operation und Untersuchung bzw. Befragung betrug für die SLNB-Gruppe 31,1 Monate (range von 6,1 bis 69,8 Monate) und 44,6 Monate (range von 7,1 bis 93 Monate) für die ALND-Gruppe.

4.2.1 Evaluation objektiver Beschwerden

Hier wurde bei n=342 Patientinnen der Bewegungsumfang im Schultergelenk der Abduktion, Anteversion, Innen- und Außenrotation des ipsi- und kontralateralen Armes bestimmt und verglichen sowie 10 bis 15 Armumfänge beider Arme gemessen, in ein Armvolumen verrechnet und verglichen.

4.2.1.1 Beurteilung Mobilität

Abduktion:

Ein signifikanter Unterschied zeigt sich hier zwischen dem SLNB- und ALND-Kollektiv. Werden aus beiden Gruppen die Patientinnen mit einer Radiatio der Lymphabflusswege getrennt betrachtet (im SLNB-Kollektiv 2,6% (n=9) und im ALND-Kollektiv 3,8% (n=13)), findet sich $p=0.004$. Keine Differenz im Bewegungsumfang, also $\leq 10^\circ$ Winkeldifferenz, haben 99,5% (n=189) im SLNB-Kollektiv und 93,8% (n=122) im ALND-Kollektiv. 0,5% (n=1) der SLNB-Patientinnen haben eine Winkeldifferenz von $> 10^\circ$ zwischen ipsi- und kontralateralem Schultergelenk, in der ALND-Gruppe sind es 6,2% (n=8) der Patientinnen (**Abb.14**).

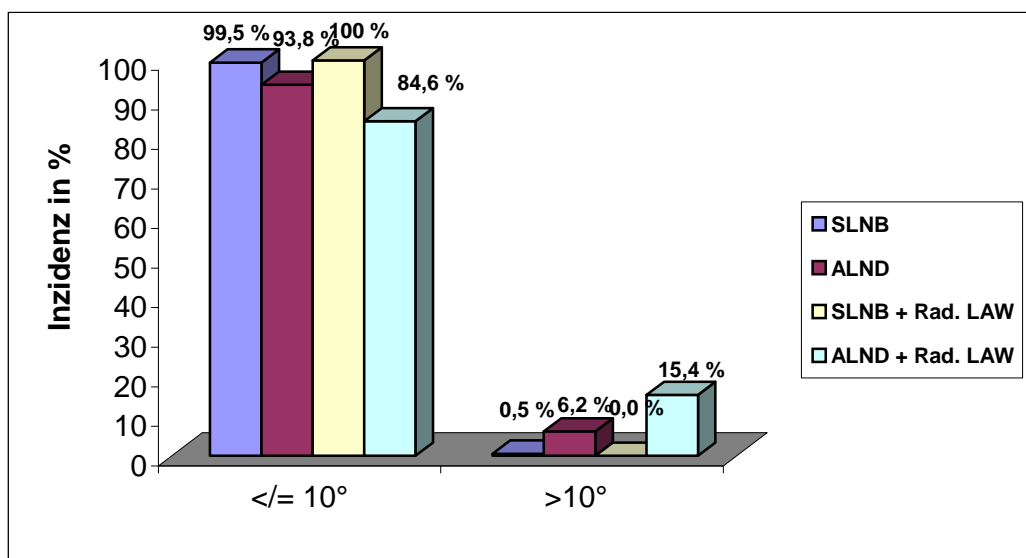


Abb.14: Häufigkeit der Differenz in der Abduktion ipsi- versus kontralateraler Arm im SLNB- und ALND-Kollektiv, Patientinnen ohne und mit Radiatio der Lymphabflusswege getrennt betrachtet. $N=342$, $p=0.004$.

Weiterhin ein statistisch signifikanter Unterschied von $p=0.001$ besteht, wenn die Patientinnen mit Radiatio der LAW beider Kollektive jeweils eingeschlossen werden.

99,5% (n=198) im SLNB-Kollektiv und 93,0% (n=133) im ALND-Kollektiv haben keine Differenz im Bewegungsumfang bei der Abduktion beider Arme, dagegen zeigt sich ein Unterschied von $> 10^\circ$ bei 0,5% (n=1) im SLNB-Kollektiv und in 7,0% der Fälle (n= 10) im ALND-Kollektiv (**Abb.15**).

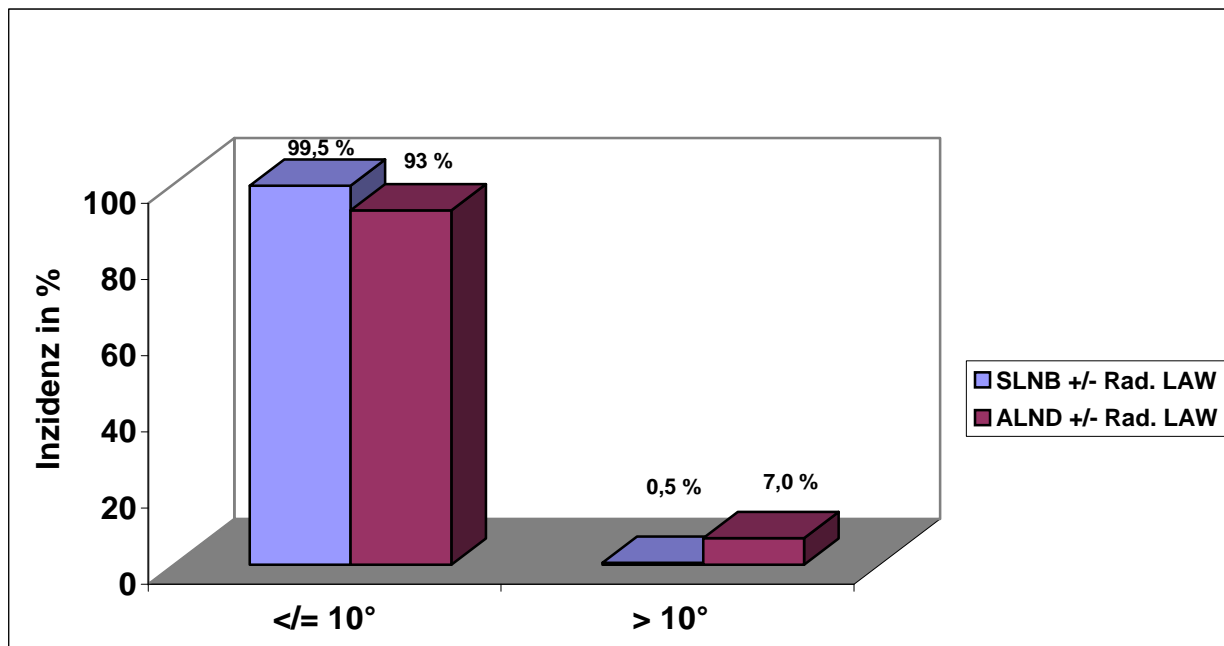


Abb.15: Häufigkeit der Differenz in der Abduktion ipsi- versus kontralateraler Arm im SLNB- und ALND-Kollektiv inklusive der Patientinnen mit Radiatio der LAW in den jeweiligen Kollektiven. $N=342$, $p=0.001$.

Anteversion:

Kein signifikanter Unterschied zeigt sich hier zwischen dem SLNB- und ALND-Kollektiv. Werden aus beiden Gruppen die Patientinnen mit einer Radiatio der Lymphabflusswege getrennt betrachtet (im SLNB-Kollektiv 2,6% (n=9) und im ALND-Kollektiv 3,8% (n=13)), findet sich $p=0.011$. Keine Differenz im Bewegungsumfang, also $\leq 10^\circ$ Winkeldifferenz, haben 100% (n=190) im SLNB-Kollektiv und 96,2% (n=125) im ALND-Kollektiv. Keine der SLNB-Patientinnen hat eine Winkeldifferenz von $> 10^\circ$ zwischen ipsi- und kontralateralem Schultergelenk, in der ALND-Gruppe sind es 3,8% (n=5) der Patientinnen (**Abb.16**).

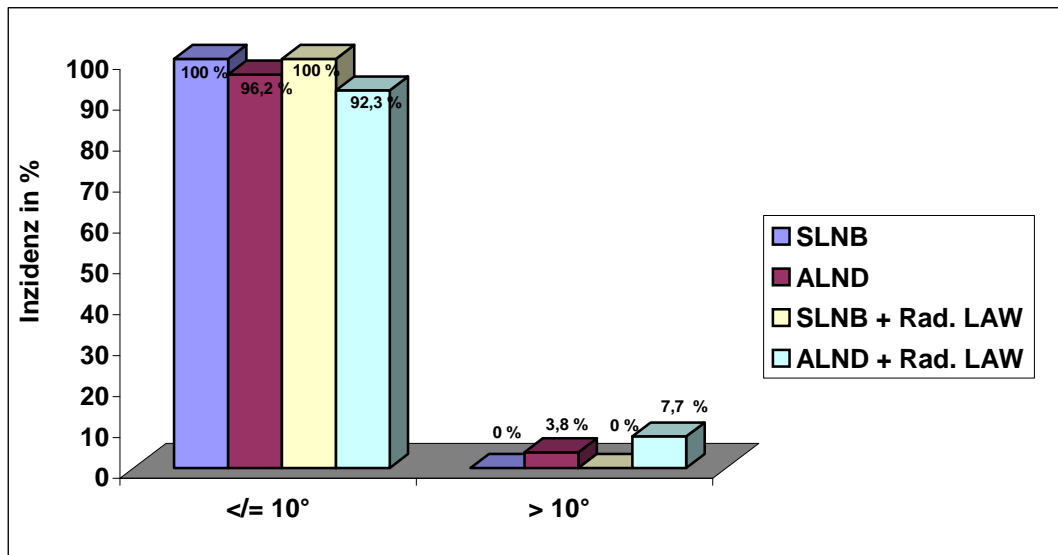


Abb.16: Häufigkeit der Differenz in der Anteversion ipsi- versus kontralateraler Arm im SLNB- und ALND-Kollektiv, Patientinnen ohne und mit Radiatio der Lymphabflusswege getrennt betrachtet. $N=342$, $p=0.011$.

Dagegen ein statistisch signifikanter Unterschied von $p=0.005$ besteht, wenn die Patientinnen mit Radiatio der LAW beider Kollektive jeweils eingeschlossen werden. 100,0% ($n=199$) im SLNB-Kollektiv und 95,8% ($n=137$) im ALND-Kollektiv haben keine Differenz im Bewegungsumfang bei der Anteversion beider Arme, dagegen zeigt sich ein Unterschied von $> 10^\circ$ bei keinem der Fälle im SLNB-Kollektiv und in 4,2% der Fälle ($n= 6$) im ALND-Kollektiv (**Abb.17**).

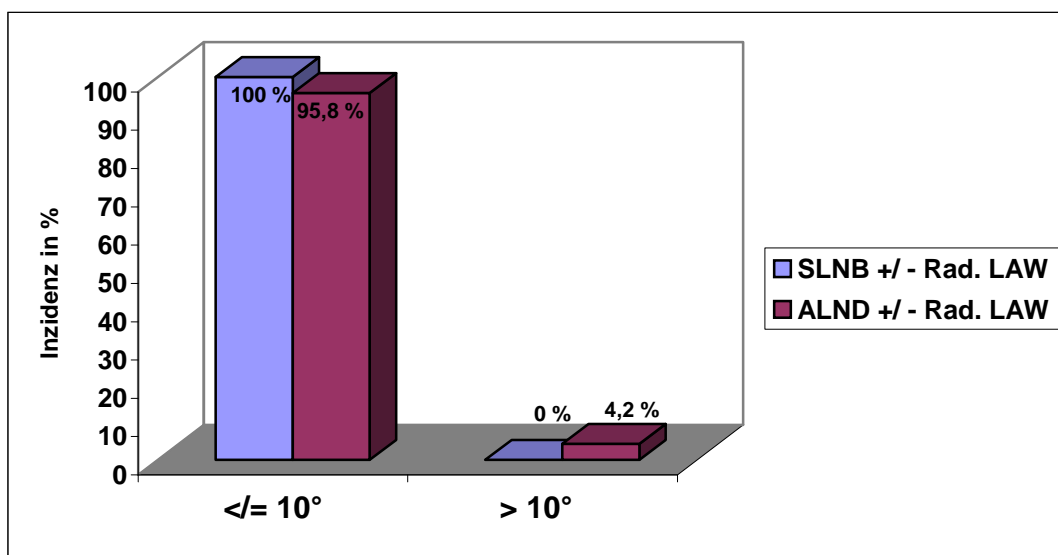


Abb.17: Häufigkeit der Differenz in der Anteversion ipsi- versus kontralateraler Arm im SLNB- und ALND-Kollektiv inklusive der Patientinnen mit Radiatio der LAW in den jeweiligen Kollektiven. $N=342$, $p=0.005$.

Innenrotation:

Es fand sich in keiner der Subgruppen des SLNB- als auch des ALND-Kollektivs eine Differenz des Bewegungsumfangs $> 10^\circ$ in der Innenrotation (**Abb.18**), $p=1.0$.

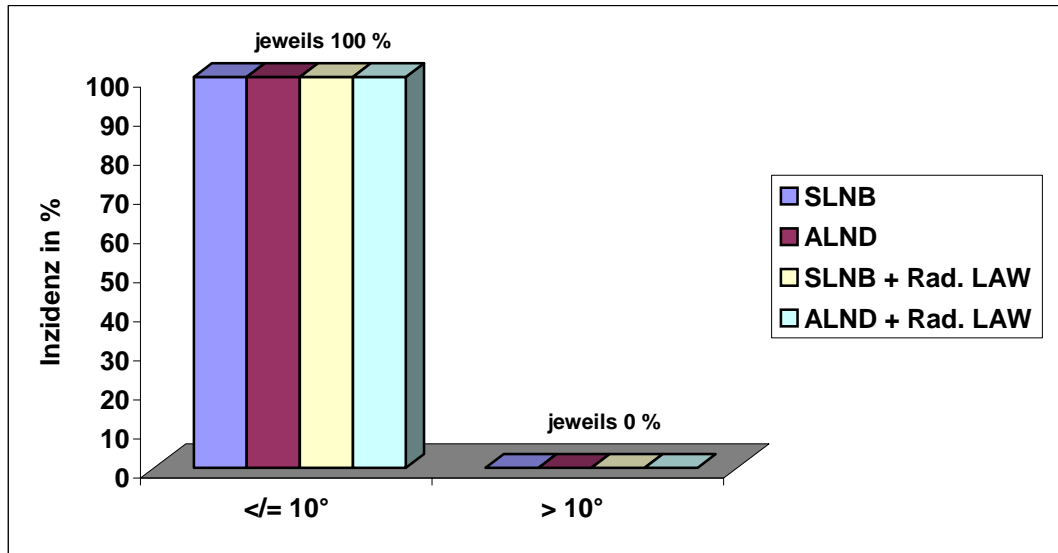


Abb.18: Häufigkeit der Differenz in der Innenrotation ipsi- versus kontralateraler Arm im SLNB- und ALND-Kollektiv, Patientinnen ohne und mit Radiatio der LAW getrennt betrachtet. $N=342$, $p=1.0$.

Außenrotation:

Ebenfalls kein signifikanter Unterschied stellt sich in der Betrachtung der Außenrotation dar ($p=0.95$). 98,4% ($n=187$) des SLNB-Kollektivs hatten einen normalen Bewegungsumfang mit einer Differenz $\leq 10^\circ$ sowie 98,5% ($n=128$) im ALND-Kollektiv. Nur 1,6% respektive 1,5% der Fälle hatten eine Bewegungseinschränkung von $> 10^\circ$ (**Abb.19**).

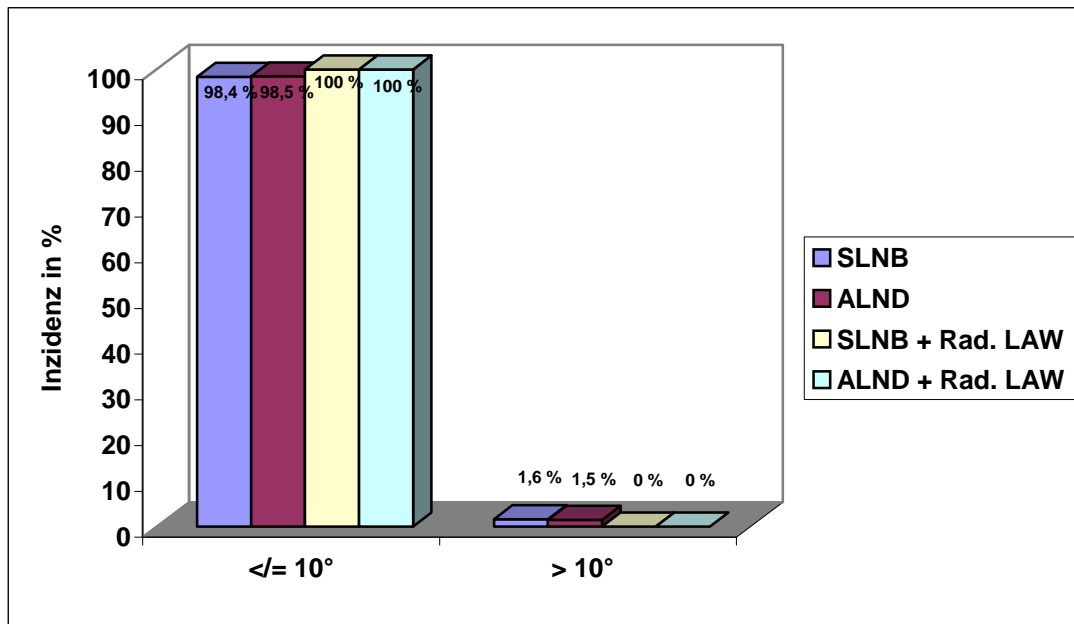


Abb.19: Häufigkeit der Differenz in der Außenrotation ipsi- versus kontralateraler Arm im SLNB- und ALND-Kollektiv, Patientinnen ohne und mit Radiatio der LAW getrennt betrachtet. $N=342$, $p=0.95$.

4.2.1.2 Evaluation Lymphödem

Ein eventuell vorhandenes Lymphödem wurde durch Vergleich der Armvolumina (siehe Kapitel Material und Methoden) ermittelt und als eine Differenz $\geq 10\%$ zwischen ipsi- und kontralateralem Arm definiert.

Zwischen beiden Kollektiven fand sich ein deutlicher Unterschied jedoch ohne Signifikanz, $p=0.024$. Im SLNB-Kollektiv hatten 97,9% ($n=187$) kein Lymphödem, im ALND-Kollektiv waren es 92,4% ($n=121$) der Fälle. Vier Patientinnen der SLNB-Gruppe hatten eine Armumfangsdifferenz von 10 bis 20% zwischen ipsi- und kontralateralem Arm (2,1%). Im ALND-Kollektiv waren es 7,6% der Fälle ($n=10$) mit einer Differenz des ipsi- versus kontralateralen Armes von 10 bis 30%, darunter ein Fall mit einer Armumfangsdifferenz von 21 bis 30% (**Abb.20**).

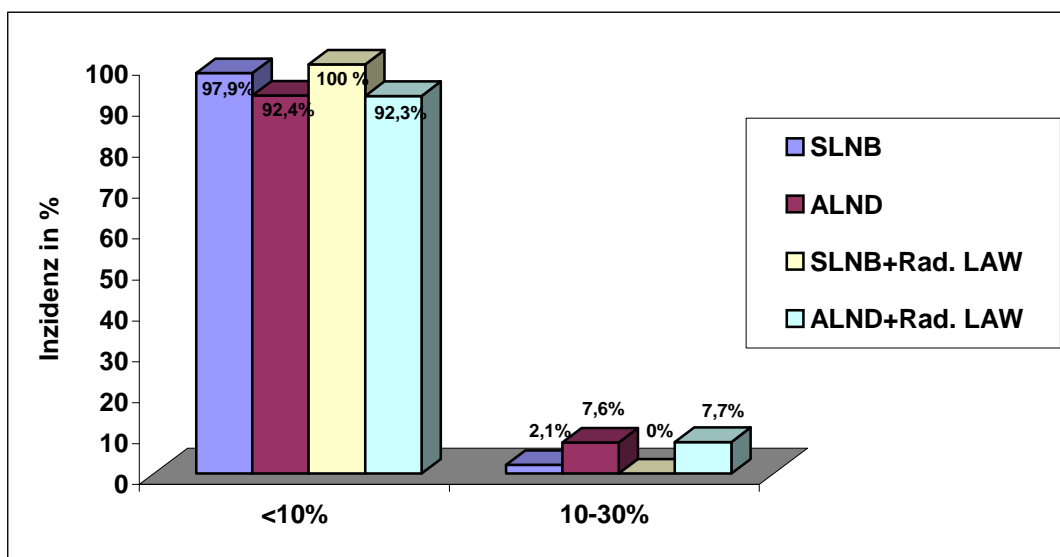


Abb.20: Häufigkeit eines Lymphödems (Armumfangsdifferenz zwischen ipsi- und kontralateralem Arm) im SLNB- und ALND-Kollektiv, Patientinnen ohne und mit Radiatio der LAW getrennt betrachtet. $N=344$, $p=0.024$.

Ein statistisch signifikanter Unterschied fand sich dagegen in der Anwendung einer postoperativen Lymphdrainage, $p < 0.0005$. Patientinnen aus dem SLNB-Kollektiv machten in 40,7% der Fälle ($n=94$) Gebrauch einer Lymphdrainage, 59,3% ($n=137$) nahmen keine Lymphdrainage in Anspruch. Im Vergleich dazu waren es 63,2% der ALND-Patientinnen ($n=98$), die eine Lymphdrainage erhielten und nur 36,8% ($n=57$) der Fälle, die keiner Lymphdrainage bedurften (**Abb.21**).

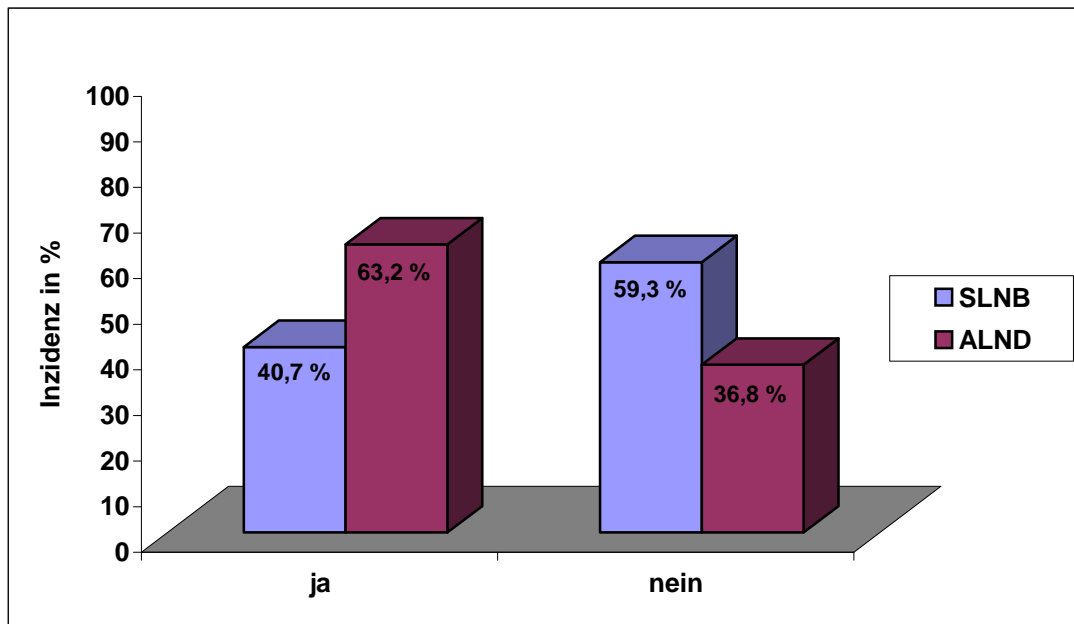


Abb.21: Häufigkeit der Lymphdrainage zwischen SLNB- und ALND-Kollektiv (exklusive der Patientinnen mit Radiatio der LAW). $N=386$, $p < 0.0005$.

Betrachtet man dagegen isoliert die Patientinnen ($n=8$), die nach entweder der SLNB und der ALND zusätzlich eine Radiatio der LAW erhielten, auf den Gebrauch von Lymphdrainage, findet sich, allerdings bei sehr kleiner Fallzahl, kein signifikanter Unterschied, $p=0.464$. Jeweils 50% ($n=1$) der Fälle aus dem SLNB-Kollektiv erhielten Lymphdrainage oder nicht, dagegen waren es 83,3% ($n=5$) der Patientinnen aus dem ALND-Kollektiv, die Lymphdrainage in Anspruch nahmen und nur 16,7% ($n=1$), die keine Lymphdrainage benötigten (**Abb.22**).

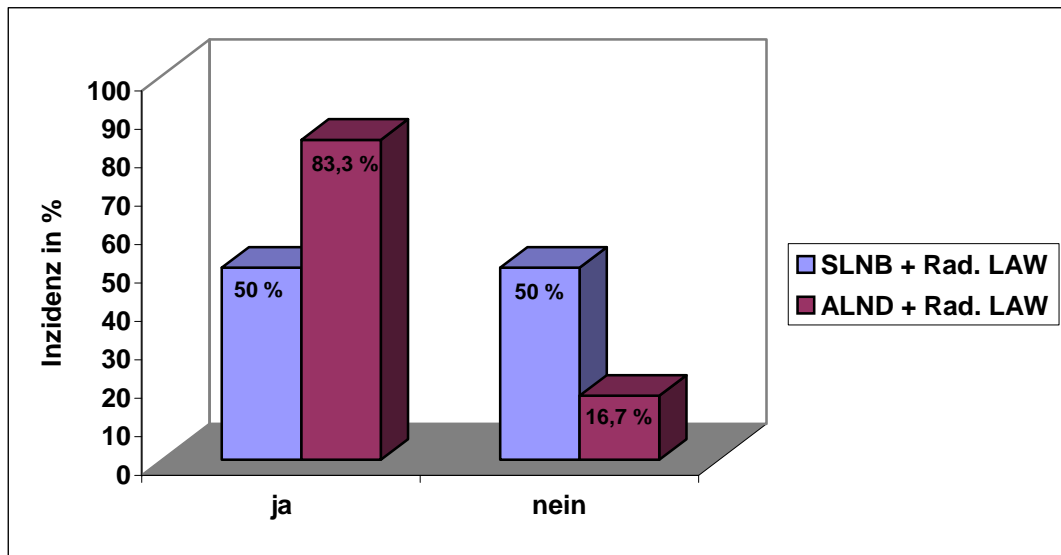


Abb.22: Häufigkeit der Lymphdrainage zwischen SLNB- und ALND-Kollektiv mit Radiatio der LAW. N=8, p=0.464.

4.2.2 Evaluation subjektiver Beschwerden:

Hier wurden n=420 Patientinnen nach ihren subjektiven Beschwerden wie Sensibilitätsstörungen, Kraftverlust und Schmerzen im ipsilateralen Schulter-Arm-Bereich befragt.

Aus der Vier-Punkte-Skala (siehe Kapitel Material und Methoden) wurden zur besseren Übersicht die Ausprägungsgrade ‚mäßig‘ und ‚sehr‘ zu ‚ausgeprägt‘ zusammengefasst.

Sensibilitätsstörungen:

Ein signifikanter Unterschied zeigt sich hier zwischen dem SLNB- und ALND-Kollektiv. Werden aus beiden Gruppen die Patientinnen mit einer Radiatio der Lymphabflusswege getrennt betrachtet (im SLNB-Kollektiv 2,6% (n=11) und im ALND-Kollektiv 3,6% (n=15)), findet sich $p < 0.0005$. Keine Sensibilitätsstörungen haben 85,6% (n=202) im SLNB-Kollektiv und 67,1% (n=106) im ALND-Kollektiv. 7,2% (n=17) der SLNB-Patientinnen haben geringfügig Sensibilitätsstörungen im ipsilateralen Arm, in der ALND-Gruppe sind es 15,2% (n=24) der Patientinnen. Mäßig bis starke Sensibilitätsstörungen treten in 7,2% (n=17) der Fälle in der SLNB-Gruppe auf und bei 17,7% (n=28) der Patientinnen in der ALND-Gruppe (**Abb.23**).

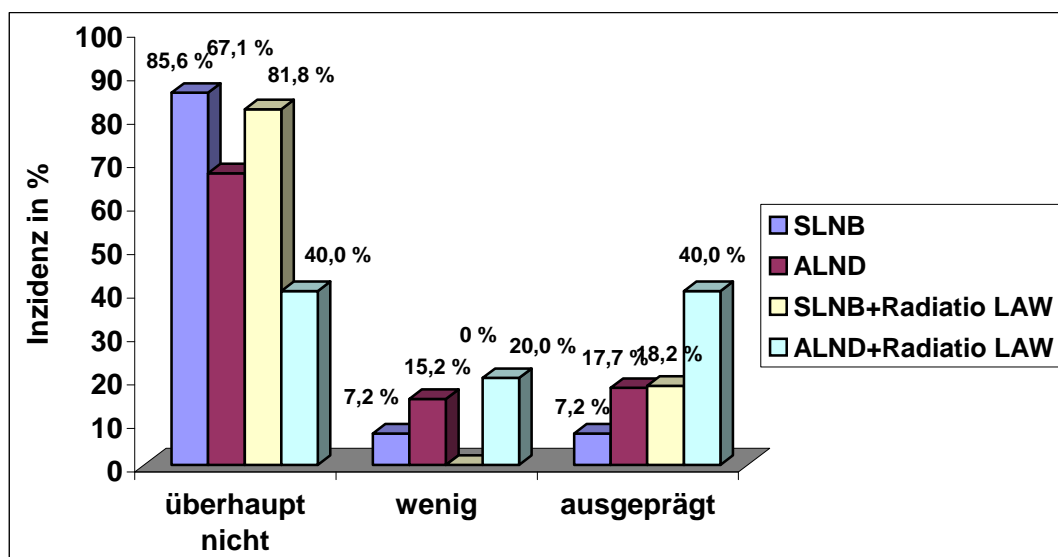


Abb.23: Häufigkeit der Sensibilitätsstörungen des ipsilateralen Armes im SLNB- und ALND Kollektiv, Patientinnen ohne und mit Radiatio der Lymphabflusswege getrennt betrachtet.

N=420, $p < 0.0005$.

Weiterhin ein statistisch signifikanter Unterschied von $p < 0.0005$ besteht, wenn die Patientinnen mit Radiatio der LAW beider Kollektive jeweils eingeschlossen werden.

85,4% (n=211) im SLNB-Kollektiv und 64,7% (n=112) im ALND-Kollektiv haben keine Sensibilitätsstörungen im ipsilateralen Arm, dagegen geringe Sensibilitätsstörungen beschreiben 6,9% (n=17) im SLNB-Kollektiv und in 15,6% der Fälle (n=27) im ALND-Kollektiv. Mäßig bis starke Sensibilitätsstörungen haben 7,7% (n=19) der Fälle aus dem SLNB-Kollektiv respektive 19,7% (n=34) der Fälle des ALND-Kollektivs (**Abb.24**).

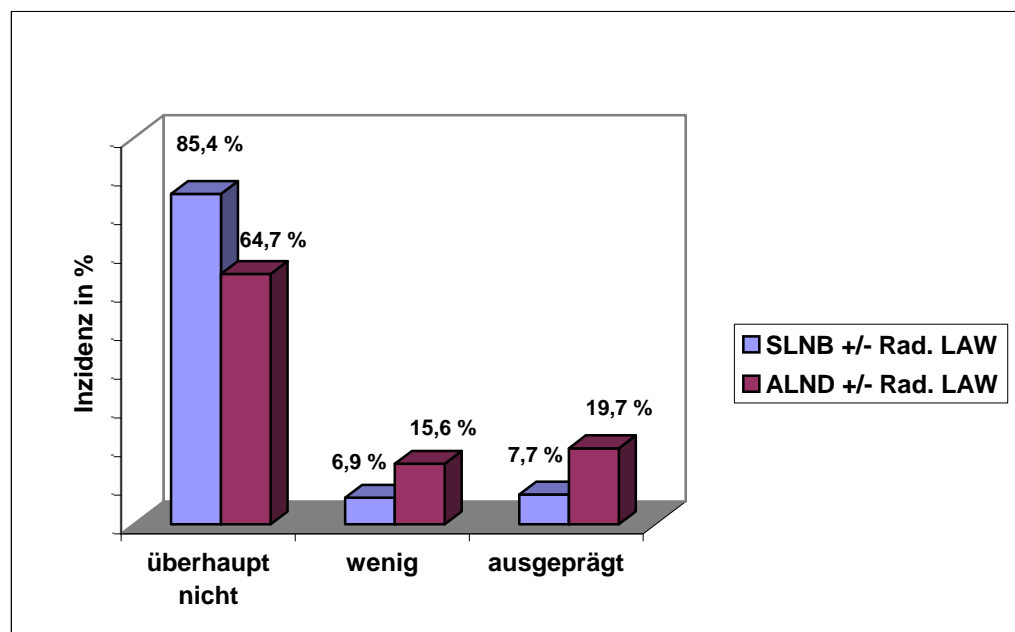


Abb.24: Häufigkeit der Sensibilitätsstörung des ipsilateralen Armes im SLNB- und ALND-Kollektiv inklusive der Patientinnen mit Radiatio der LAW in den jeweiligen Kollektiven. N=420, $p < 0.0005$.

Kraftverlust

Ein signifikanter Unterschied zeigt sich hier zwischen dem SLNB- und ALND-Kollektiv. Werden aus beiden Gruppen die Patientinnen mit einer Radiatio der Lymphabflusswege getrennt betrachtet (im SLNB-Kollektiv 2,4% (n=10) und im ALND-Kollektiv 3,6% (n=15)), findet sich $p = 0.001$. Keinen Kraftverlust haben 80,5% (n=190) im SLNB-Kollektiv und 64,8% (n=103) im ALND-Kollektiv. 9,3% (n=22) der SLNB-Patientinnen haben geringfügigen Kraftverlust im ipsilateralen Arm, in der ALND-Gruppe sind es 12,6% (n=20) der Patientinnen. Ein mäßig bis starker Kraftverlust tritt in 10,2% (n=24) der Fälle in der SLNB-Gruppe auf und bei 22,6% (n=36) der Patientinnen in der ALND-Gruppe (**Abb.25**).

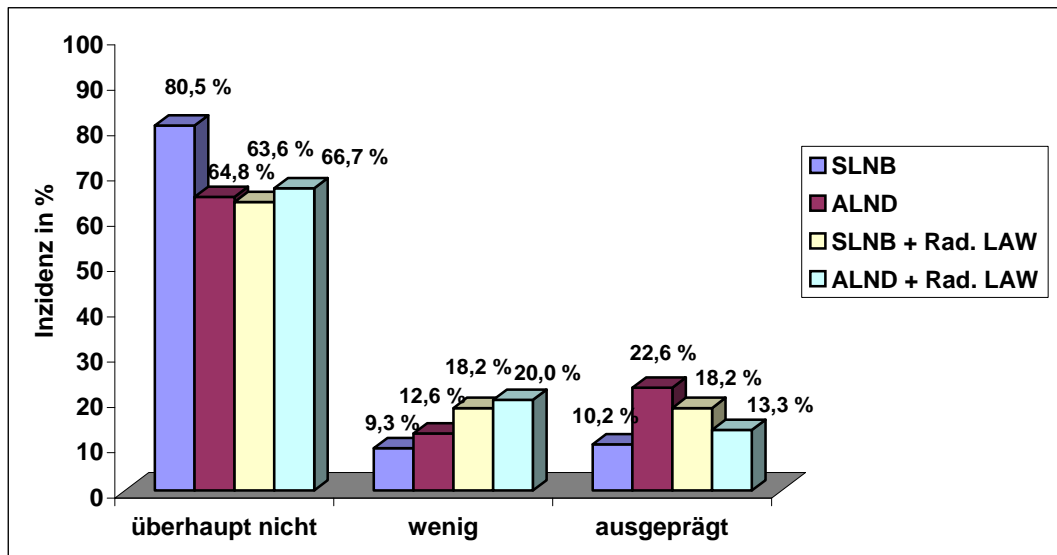


Abb.25: Häufigkeit des Kraftverlusts im ipsilateralen Arm SLNB- und ALND-Kollektiv im Vergleich, Patientinnen ohne und mit Radiatio der Lymphabflusswege getrennt betrachtet. $N=420$, $p=0.001$.

Weiterhin ein statistisch signifikanter Unterschied von $p=0.002$ besteht, wenn die Patientinnen mit Radiatio der LAW beider Kollektive jeweils eingeschlossen werden.

79,7% ($n=196$) im SLNB-Kollektiv und 64,9% ($n=113$) im ALND-Kollektiv haben keinen Kraftverlust im ipsilateralen Arm, dagegen einen geringen Kraftverlust beschreiben 9,8% ($n=24$) im SLNB-Kollektiv und in 13,2% der Fälle ($n=23$) im ALND-Kollektiv. Mäßig bis starken Kraftverlust haben 10,6% ($n=26$) der Fälle aus dem SLNB-Kollektiv respektive 21,8% ($n=38$) der Fälle des ALND-Kollektivs (**Abb.26**).

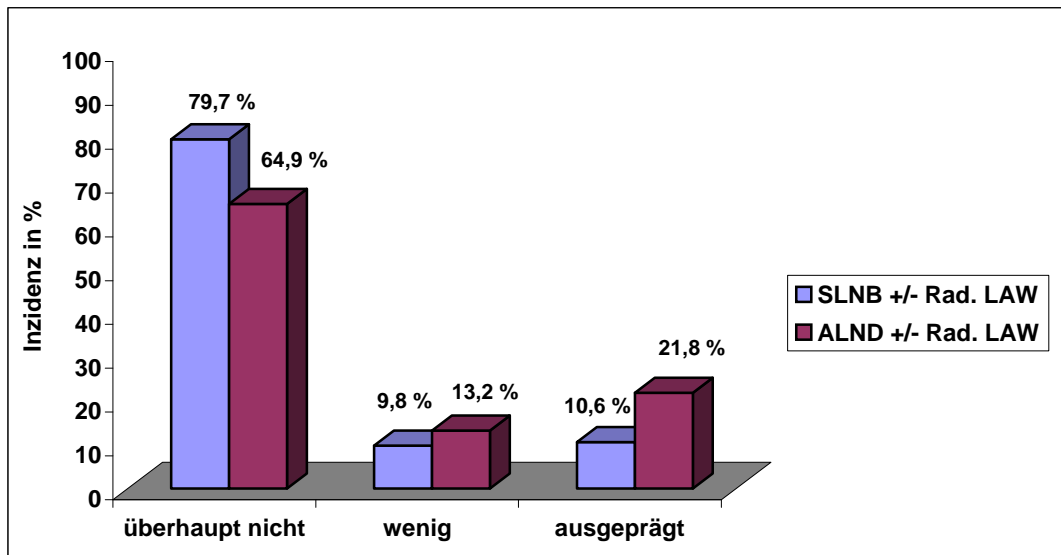


Abb.26: Häufigkeit des Kraftverlusts im ipsilateralen Arm SLNB- und ALND-Kollektiv inklusive der Patientinnen mit Radiatio der LAW in den jeweiligen Kollektiven im Vergleich. $N=420$, $p=0.002$.

Schmerzen im Schulter-Arm-Bereich

Kein signifikanter Unterschied zeigt sich hier zwischen dem SLNB- und ALND-Kollektiv. Werden aus beiden Gruppen die Patientinnen mit einer Radiatio der Lymphabflusswege getrennt betrachtet (im SLNB-Kollektiv 2,6% (n=11) und im ALND-Kollektiv 3,6% (n=15)), findet sich $p=0.023$. Keine Schmerzen im Schulter-Arm-Bereich haben 86,0% (n=203) im SLNB-Kollektiv und 75,9% (n=120) im ALND-Kollektiv. 6,8% (n=16) der SLNB-Patientinnen haben geringfügig Schmerzen im ipsilateralen Schulter-Arm-Bereich, in der ALND-Gruppe sind es 8,9% (n=14) der Patientinnen. Mäßig bis starke Schmerzen treten in 7,2% (n=17) der Fälle in der SLNB-Gruppe auf und bei 15,2% (n=24) der Patientinnen in der ALND-Gruppe (**Abb.27**).

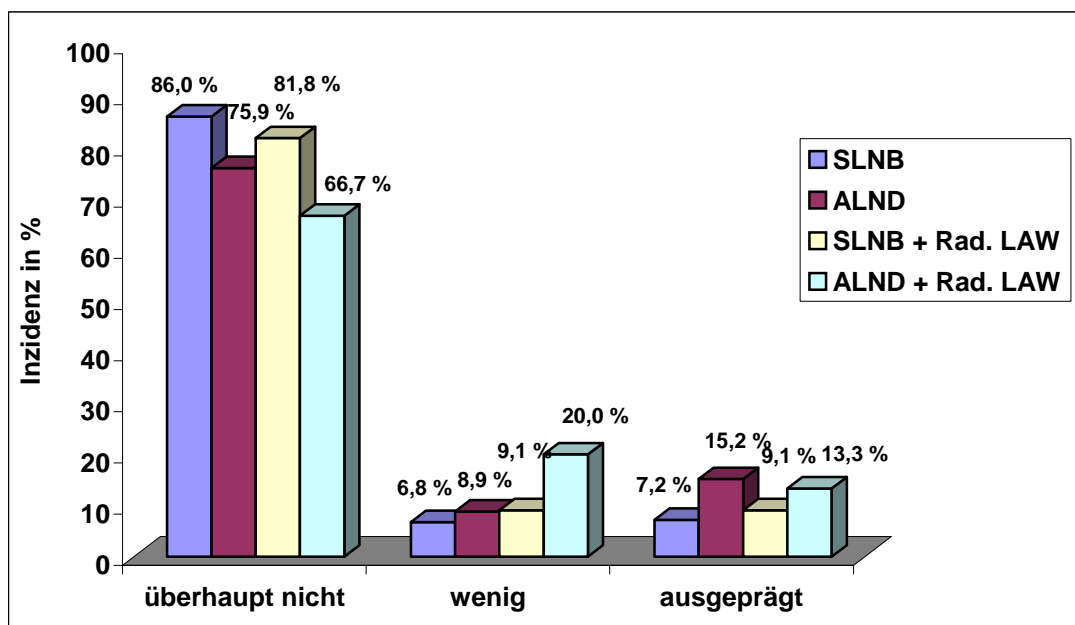


Abb.27: Häufigkeit der Schmerzen im ipsilateralen Schulter-Arm-Bereich verglichen SLNB- und ALND-Kollektiv, Patientinnen ohne und mit Radiatio der Lymphabflusswege getrennt betrachtet. $N=420$, $p=0.023$.

Weiterhin kein statistisch signifikanter Unterschied mit $p=0.015$ besteht, wenn die Patientinnen mit Radiatio der LAW beider Kollektive jeweils eingeschlossen werden.

85,8% (n=212) im SLNB-Kollektiv und 75,1% (n=130) im ALND-Kollektiv haben keine Schmerzen im ipsilateralen Schulter-Arm-Bereich, dagegen geringe Schmerzen beschreiben 6,9% (n=17) im SLNB-Kollektiv und 9,8% der Fälle (n=17) im ALND-Kollektiv. Mäßig bis starke Schmerzen haben 7,3% (n=18) der Fälle aus dem SLNB-Kollektiv respektive 15,0% (n=26) der Fälle des ALND-Kollektivs (**Abb.28**).

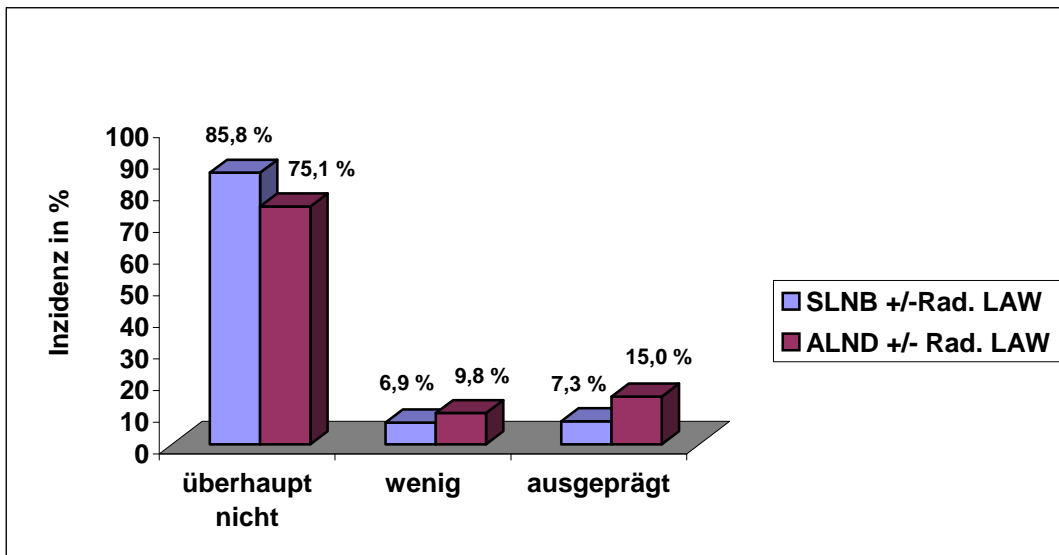


Abb.28: Häufigkeit der Schmerzen des ipsilateralen Schulter-Arm-Bereichs verglichen SLNB- und ALND-Kollektiv inklusive der Patientinnen mit Radiatio der LAW in den jeweiligen Kollektiven. $N=420$, $p=0.015$.

4.3 Axilläre Rezidive

Insgesamt konnten n=389 (55,2%) der Patientinnen klinisch untersucht und sonographiert werden, n=146 (20,7%) wurden telefonisch befragt bezüglich eines eventuell aufgetretenen Rezidivs. 22 Patientinnen (3,1%) wurden nur sonographiert.

Aus dem Gesamtkollektiv wurden zur Evaluation eines axillären oder lokoregionären Rezidivs, Metastasen oder eventuellen Tod durch das Mammakarzinom Patientinnen ausgeschlossen, die eine neoadjuvante Chemotherapie erhielten (n=9, entsprechend 1,3%), histologisch ein DCIS (n=18, entsprechend 2,6%) oder histologisch eine Tumorgöße von > 5 cm hatten (n=14, entsprechend 2,0%) oder zu denen kein Kontakt initiiert werden konnten (n=147, entsprechend 20,9%). Somit beträgt das Rezidivkollektiv, das für die Evaluation des axillären Rezidivs statistisch erfasst wurde, n=526 Fälle (74,7%), da n=10 (1,4%) Patientinnen mehrfach die Ausschlusskriterien erfüllten.

Der prozentuale Anteil des SLNB-Kollektivs war 56,8% (n=299), des nodal-negativen ALND-Kollektivs 13,7% (n=72) und des nodal-positiven ALND-Kollektivs 29,5% (n=155) (**Tab. 9**).

Anzahl N (%)	SLNB-Kollektiv	ALND-Kollektiv Nodal-negativ	ALND-Kollektiv Nodal-positiv
526	299 (56.8%)	72 (13.7%)	155 (29.5%)

Tab.9: Häufigkeitsverteilung der Sub-Kollektive im Kollektiv zur Bestimmung der axillären Rezidive. Im nodal-negativen ALND-Kollektiv sind auch die Patientinnen enthalten, die im Rahmen der Lernphase trotz negativen SLN eine weiterführende axilläre Dissektion erhielten.

Der mediane Untersuchungszeitraum zwischen Operation und Untersuchung bzw. Befragung betrug 32 Monate (range von 6 bis 93 Monate) für das Gesamtkollektiv. Der mediane Untersuchungszeitraum der SLNB-Gruppe betrug 30,3 Monate (Mittelwert 33,1 Monate, Range von 6,1 bis 69,8 Monate) und 46,1 Monate (Mittelwert 48,7 Monate, Range von 7,1 bis 93 Monate) für die ALND-Gruppe.

Für das Gesamtkollektiv (n=704) betrug das mediane Zeitintervall zwischen der Erstdiagnose der Brustkrebserkrankung bis zum Tod durch Mammakarzinom 33 Monate (Mittelwert 39,3 Monate, Range 13-68 Monate), bis zum Auftreten eines Rezidivs 31 Monate (Mittelwert 32,6 Monate,

Range 3-85 Monate) und bis zum Auftreten von Metastasen 25 Monate (Mittelwert 31,1 Monate, Range 8-67 Monate).

Für das SLNB-Kollektiv (n=394) lag das mediane Zeitintervall zwischen der Erstdiagnose der Brustkrebserkrankung bis zum Tod durch Mammakarzinom bei 38 Monaten (Mittelwert 38,0 Monate, Range 22-54 Monate), bis zum Auftreten eines Rezidivs bei 25,1 Monaten (Mittelwert 28 Monate, Range 3,2-50,3 Monate) und bis zum Auftreten von Metastasen bei 23,3 Monaten (Mittelwert 21,5 Monate, Range 8,9-30,4 Monate).

Für das ALND-Kollektiv (n=310) war das mediane Zeitintervall zwischen der Brustkrebsdiagnose bis zum Tod durch Mammakarzinom bei 45 Monaten (Mittelwert 43,5 Monate, Range 13-69 Monate), bis zum Auftreten eines Rezidivs bei 33,7 Monaten (Mittelwert 38,4 Monate, Range 5,7-85,7 Monate) und bis zum Auftreten von Metastasen bei 25,7 Monaten (Mittelwert 31,2 Monate, Range 0-67,8 Monate) (**Tab. 10**).

	Gesamt-Kollektiv n=704	SLNB-Kollektiv n=394	ALND-Kollektiv n=310
Follow-up (Monate)	32 (6-93)	30 (6-69)	46 (7-93)
Tod durch Mammakarzinom (Monate)	33 (13-68)	38 (22-54)	45 (13-69)
Rezidiv (Monate)	31 (3-85)	25 (3-50)	34 (6-86)
Metastasen (Monate)	25 (8-67)	23 (9-30)	26 (0-68)

Tab. 10: Medianes Follow-up Intervall, mediane Zeitintervalle zwischen Erstdiagnose der Brustkrebserkrankung und Tod durch Mammakarzinom, Rezidiv und Metastasierung.

4.3.1 Patientinnencharakteristika der axillären Rezidive

Insgesamt hatten im Gesamtkollektiv drei Patientinnen ein axilläres Rezidiv (0,6%).

Zwei Patientinnen hatten ein axilläres Rezidiv 19 respektive 44 Monaten nach der Erstdiagnose des Mammakarzinoms. Bei beiden war eine adjuvante Therapie erfolgt und abgeschlossen. In dem Fall mit Zeitintervall von 44 Monaten zwischen Erstdiagnose und Rezidiv trat simultan eine

ossäre Filialisierung auf. Beide Patientinnen gehörten in das ALND-Kollektiv (nodal-positiv), so dass die axilläre Rezidivquote im ALND-Kollektiv 0,9% beträgt.

Eine Patientin aus der SLNB-Gruppe erlitt 3 Monate nach der Operation unter adjuvanter Chemotherapie ein inflammatorisches, intramammäres und axilläres Rezidiv. Somit beträgt die Quote der axillären Rezidive für die SLNB-Gruppe 0,3%.

Tabelle 11 stellt die Charakteristika der drei Patientinnen mit axillärem Rezidiv schematisch gegenüber.

Charakteristika	Patientin Nr. 1	Patientin Nr. 2	Patientin Nr. 3
Alter bei ED	48 Jahre	54 Jahre	37 Jahre
Operationsmodus	BET + SLNB + primäre ALND	BET + SLNB + primäre ALND	BET + SLNB
T-Kategorie	pT1c (11 mm)	pT2 (22 mm)	pT2 (22mm)
N-Kategorie	pN1a (2/18) sn(2/2)	pN3a (11/20) sn(1/2)	pN0(sn) (0/7)
Lymphgefäßkarzinose	pLx	pL0	pL1
Gefäßkarzinose	pVx	pV0	pV0
Metastasen bei ED	Nein	Nein	Nein
Grading	2	3	3
Histologischer Typ	Invasiv duktal	Invasiv duktal	Invasiv duktal
Hormonrezeptorstatus			
ER-Expression	Mittelmäßig	Stark	Negativ
PR-Expression	Schwach	Mittelmäßig	Negativ
Her-2-neu	Nicht bestimmt	3+	3+
Ki-67	15%	40%	45%
Adjuvante Therapie	CHT mit EC/ CMF Radiatio der Mamma TAM	CHT mit CMF Radiatio der Restbrust und LAW TAM mit switch auf AI	CHT mit FEC
Zeitintervall bis Rezidiv	19 Monate	44 Monate	3 Monate
Lokalisation des Rezidivs	Axillär	Axillär	Intramammär/ axillär
Filiae bei Diagnose des Rezidivs	Nein	Ja (ossär)	Nein

Tab.11: Patientinnen-, Tumor- und Behandlungscharakteristika der Patientinnen mit axillärem Rezidiv.

4.3.2 Auftreten intramammärer Rezidive oder Rezidive der Thoraxwand, Metastasen und Tod

Desweiteren hatten 2.7% (n=8) in der SLNB-Gruppe ein intramammäres Rezidiv bzw. ein Rezidiv der Thoraxwand nach erfolgter Mastektomie. In der ALND-Gruppe dagegen hatten 3,1% (n=7) ein lokoregionäres Rezidiv. Ein Zweitkarzinom der kontralateralen Mamma entwickelten 1,0% der Patientinnen (n=3) aus dem SLNB-Kollektiv und 1,8% (n=4) der Fälle in der ALND-Gruppe. 2,0% der Patientinnen (n=6), die nur eine SLNB hatten, entwickelten eine Fernmetastasierung, in der ALND-Gruppe waren es 6,6% (n=15). An der Mammakarzinomerkrankung sind insgesamt 6 Patientinnen (entsprechend 1,1%) verstorben, darunter erhielt eine Patientin eine alleinige SLNB und 5 Patientinnen wurden konventionell axillär operiert, unter denen 3 Patientinnen einen negativen axillären Nodalstatus hatten (**Tab.12** und **Abb.29**).

Ereignis	SLNB-Kollektiv	ALND-Kollektiv	ALND-Kollektiv
	n=299	Nodal-negativ n=72	Nodal-positiv n=155
Axilläres Rezidiv	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (1.3%)
Intramammär/ axilläres Rezidiv	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Intramammäres/ Thoraxwand Rezidiv	8 (2.7%)	1 (1.4%)	6 (3.9%)
Kontralaterales Karzinom	3 (1.0%)	1 (1.4%)	3 (1.9%)
Metastasen	6 (2.0%)	3 (4.2%) ^a	12 (7.7%) ^b
Tod (Mamma- karzinom bedingt)	1 (0.3%)	3 (4.2%)	2 (1.3%)

Tab.12: Übersicht über die Verteilung der lokoregionären und axillären Rezidive, der Zweitkarzinome, Metastasen und Todesfälle im SLNB-Kollektiv sowie dem nodal-negativem und nodal-positiven ALND-Kollektiv.

^a Darunter eine Patientin mit primärer Metastasierung bei ED.

^b Darunter 2 Patientinnen mit primärer Metastasierung bei ED, SLNB war Individualentscheidung.

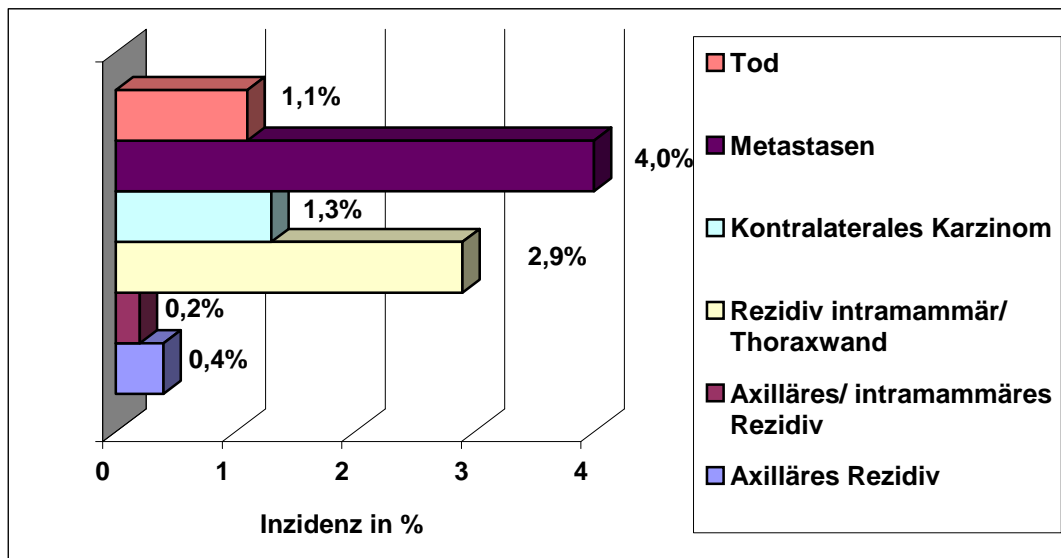


Abb.29: Übersicht: Prozentualer Anteil der lokoregionären und axillären Rezidive, intramammären/ thorakalen Rezidive sowie der Zweitkarzinome, Metastasen und Todesfälle. N=526.

5 Diskussion

5.1 Allgemeines

Der axilläre Lymphknoten-Status ist der wichtigste prognostische Faktor in der Brustkrebskrankung [64]. Bis in die jüngste Vergangenheit war die axilläre Lymphonodektomie das Standardverfahren in der operativen Behandlung des Mammakarzinoms. Jedoch ist dieses Verfahren mit einer Schulter-Arm Morbiditätsrate von circa 30% verbunden, die sich vor allem mit Bewegungseinschränkungen des operierten Armes, Lymphödem, Schmerzen und Taubheitsgefühl äußert [24, 42]. Nur 30% der frühen Mammakarzinome haben axilläre Metastasen, somit sind 70% der Erkrankten mit einer ALND übertherapiert [41, 42]. Seit Einführung der Sentinel-Lymph-Node-Biopsie als minimal invasive Methode Ende des letzten Jahrtausends konnte in verschiedenen Untersuchungen gezeigt werden, dass es sich um ein Verfahren handelt, welches zuverlässig die Patientinnen mit nodalpositiven axillären Lymphknoten aufzeigt, um nur diese einer konsekutiven ALND zuzuführen und die anderen Patientinnen nicht dem Risiko der Schulter-Arm-Morbidität auszusetzen. Außerdem konnte in zahlreichen klinischen Follow-up Studien eine vergleichbare Rate an axillären Rezidiven nach alleiniger SLNB und ALND belegt werden.

Die falsch-negative Rate in der SLNB ist wichtig für die Validation der Methode und ist gleich zu setzen mit der onkologischen Sicherheit. In der vorliegenden Untersuchung liegt sie bei 4,4% und somit in einem Bereich bzw. unter den Werten, die in anderen Untersuchungen gefunden wurden. In einer von Kim et al. durchgeführten Meta-Analyse [65] beträgt die falsch-negativ Rate 0 – 29% mit einem Durchschnittswert von 7,3% , bei MacMasters et al. [66] etwa 6%. Veronesi et al. beschreiben diese Rate in einer eigenen randomisierten Studie mit 8,7% und van Wely et al. mit 6,9% [67, 68]. Diese Werte stellen eine akzeptable Rate an falsch-negativen Befunden dar, da auch für die konventionelle axilläre Dissektion eine Rezidivrate von 1-3% und die Versagerrate nach brusterhaltener Therapie mit 8-14% beschrieben werden [69].

Im Median wurden in unserer Untersuchung 2 SLN entnommen (Mittelwert 2,2), welches den Daten aus der Literatur entspricht, in denen Werte von 1,2 bis 2,2 entnommenen Sentinel beschrieben werden [53, 67, 68, 70]

5.2 Morbidität: Gibt es einen Unterschied in der Schulter-Arm-Morbidität anhand subjektiver und objektiver Kriterien zwischen den Gruppen mit alleiniger SLNB sowie SLNB und ALND?

5.2.1 Mobilität im Schultergelenk

Unsere Untersuchung fand einzeitig statt, so dass für die erhobenen Parameter zur Beurteilung der Schulter-Arm-Morbidität nicht deren Verhalten zu unterschiedlichen Zeitpunkten im postoperativen Verlauf evaluiert werden oder gar ein Vergleich zum präoperativen Status quo erfolgen konnte.

Außerdem wurden in unserer Studie die Bewegungsrichtungen Abduktion, Anteversion, Innen- und Außenrotation jeweils isoliert klinisch untersucht und statistisch analysiert, so dass für jede Bewegungsrichtung die Unterschiede zwischen dem SLNB- und ALND-Kollektiv auf Signifikanz geprüft wurden. In der Literatur dagegen wurde häufig von „Verschlechterung im Bewegungsumfang des Schultergelenks“ geschrieben, so dass für die unterschiedlichen Bewegungsrichtungen keine jeweilige Zuordnung sichtbar ist.

Betrachtet man die Bewegungseinschränkungen im Schultergelenk dieser Untersuchung nach einem medianen Follow-up von 32 Monaten (30 Monate für die SLNB- und 44 Monate für die ALND-Gruppe), stellt sich ein statistisch signifikanter Unterschied von $p=0.004$ zwischen den Gruppen der SLNB und ALND in der Abduktion dar. Hierbei sind die wenigen Patientinnen ($n=22$), die sowohl im SLNB- als auch im ALND-Kollektiv eine Radiatio der LAW erhielten, nicht in die Berechnung mit einbezogen. Eine Bewegungsminderung $> 10^\circ$ hatten 0,5% der Fälle mit alleiniger SLNB und 6,2% der Fälle in der ALND-Gruppe. Rönkä et al. fanden ein Jahr nach der Operation keinen signifikanten Unterschied in der Abduktion zwischen den Gruppen (7% vs. 16%) [71]. Auch in weiteren Untersuchungen fand sich für die Abduktion kein signifikanter Unterschied zwischen den Kollektiven [41, 70, 72] oder dieser ergab sich entweder aus der subjektiven Einschätzung der Patientinnen zum Maß der Bewegungsrestriktion oder unspezifisch für den Bewegungsumfang der Schulter im Allgemeinen ohne weitere Spezifizierung der Bewegungsrichtung [5, 73].

Im randomisierten RACS SNAC Trial, welcher auch den zeitlichen Verlauf aufzeigt, fand sich eine deutlichere Verschlechterung in der ALND-Gruppe als in der SLNB-Gruppe bei der Abduktion ($p=0.02$), jedoch mit einer Besserung der Differenz zwischen beiden Gruppen im zeitlichen Verlauf [74]. Peintinger et al. verglichen die Bewegungsumfänge beider Kollektive,

durch Messung mittels Goniometers, präoperativ und 9 bis 12 Monate postoperativ und fanden in allen Bewegungsrichtungen, auch der Abduktion eine signifikante Verschlechterung nach ALND ($p=0.007$) [75]. Im ALMANAC Trial, der ersten großen prospektiv randomisierten Multicenter Studie zur SLNB, beschreiben Mansel et al. im zeitlichen Verlauf einen signifikanten Unterschied in der Abduktion zwischen beiden Gruppen im ersten Monat nach der Operation; zu den weiteren Zeitpunkten nach 3, 6 und 12 Monaten post operationem verbesserten sich die Bewegungsumfänge beider Gruppen vor allem in der Anteversion und Abduktion deutlich, so dass weiterführend für die Unterschiede keine Signifikanz mehr bestand [4].

Weiterhin wurde in unserer Studie für die Anteversion ein deutlicher Unterschied zwischen beiden Kollektiven gefunden. Eine Bewegungseinschränkung von $>10^\circ$ fand sich bei keiner der Patientinnen aus dem SLNB-Kollektiv und in 3,8% der Fälle aus dem ALND-Kollektiv. Schließt man die Patientinnen aus beiden Gruppen mit zusätzlicher Radiatio der LAW ein, zeigt sich sogar ein statistisch signifikanter Unterschied von $p=0.005$ (Bewegungseinschränkung bei 0% respektive 3,8%). Diese Ergebnisse bestätigen sich tendentiell bei Peintinger et al., die 12 Monate nach der Operation ebenfalls Unterschiede in der Anteversion fanden ($p=0.03$, 15,0% und 15,9%). Allerdings repräsentieren diese Zahlen auch die Veränderung im Bewegungsumfang verglichen mit dem präoperativen Umfängen [75]. Ebenso verglich eine weitere Studie die Bewegungsumfänge prä- und 1 Jahr postoperativ [72]. Die Autoren dort fanden einen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen im Bewegungsumfang der Anteversion von $p=0.04$. Andere Autoren konnten diese Ergebnisse nicht bestätigen und fanden keine wesentliche Unterschiede zwischen den Gruppen in der Anteversion [55, 71].

Identische Ergebnisse fanden sich in unserer Untersuchung und bei Husted Madsen et al., Rönkä et al. und Purushotham et al. in der Beurteilung der Innenrotation [55, 71, 72]. Jeweils ließen sich deutlich keine signifikanten Unterschiede finden, bei Rönkä et al. und hier waren außerdem 0% der Patientinnen aus beiden Kollektiven in ihrer Bewegung der Innenrotation eingeschränkt ($p=1.0$).

Ebenfalls fanden wir für die Außenrotation keinen signifikanten Unterschied, da nur 1,6% vs. 1,5% der Patientinnen eine Restriktion $> 10^\circ$ aufwiesen ($p=0.95$). Dies bestätigt sich in einer anderen Untersuchung, wo jeweils 16% der Fälle beider Gruppen zwar eine

Bewegungseinschränkung hatten, aber gleiche Ergebnisse zwischen den Gruppen aufwiesen [71].

Insgesamt fand sich in der überwiegenden Mehrheit der Studien eine signifikante Verschlechterung des Bewegungsumfangs im Schultergelenk in der ALND-Gruppe verglichen zu Patientinnen mit alleiniger SLNB [73, 76] [4, 5, 75, 77, 78]. Einzig Purushotham et al., die die durchschnittlichen Bewegungsumfänge während des ersten postoperativen Jahres mit den präoperativen Werten verglichen, fanden nur, wie bereits oben erwähnt, für die Anteversion einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen; für alle weiteren Bewegungsumfänge ließ sich kein signifikanter Unterschied evaluieren und es konnte sogar eine teilweise Normalisierung auf präoperative Werte aufgezeigt werden [72]. Allerdings sollte man bedenken, dass es sich hierbei um unterschiedlichste Studien handelt, die nur teilweise randomisiert kontrolliert sind, teilweise als Multicenter bzw. Unicenter Studien konzipiert sind, unterschiedlich lange Follow-up Zeiträume betrachten (Median 12-24 Monate), teilweise als Longitudinalstudien ausgelegt sind und mehrere Zeitintervalle miteinander vergleichen. Außerdem werden unterschiedlich große Fallzahlen analysiert (etwa 56 bis 954 Fälle). Manche Studien benutzen zur Evaluation einzig einen Fragebogen, so dass keine objektiven Werte vorliegen. Andere führen die Bestimmung der Bewegungsumfänge objektiv mittels Goniometer durch. Ein weiterer wichtiger Punkt ist die Winkelgröße, die eine Restriktion der Bewegung definiert: zum Beispiel werden bei Langer et al. [79] eine Einschränkung $>20^\circ$ in der Bewegung und im Vergleich zum kontralateralen Arm als Einschränkung definiert, während bei uns bereits eine Differenz von $> 10^\circ$ zum vollen Bewegungsumfang als Einschränkung definiert ist.

5.2.2 Lymphödem

Ein akutes Lymphödem tritt innerhalb des ersten Jahres nach der Operation auf und bildet sich in diesem Zeitraum auch wieder zurück. Chronische Lymphödeme können zu jedem Zeitpunkt nach der Operation auftreten und sind irreversibel [80]. Etwa 25% der Patientinnen mit Mammakarzinom entwickeln ein Lymphödem nach 3 Jahren [81]. In der Literatur werden Lymphödeme nach SLNB mit einer Inzidenz von 3 bis 7% angegeben [82, 83] nach axillärer Dissektion Level I und II sind es 5 bis 25% [73], je nach dem welche Methode zur Evaluation oder welche Definition für das Vorhandensein eines Lymphödems verwendet wurde. In Abhängigkeit der Autoren variieren die Messmethoden, die Definitionen oder das Follow-up zur

Bestimmung eines Lymphödems. Gängige Methoden zur Bestimmung eines Lymphödems nach Mammakarzinom sind die Umfangsmessungen beider Arme an definierten Punkten, die wiederum unterschiedlich definiert sind, zum Beispiel Messung von 5 bis 15 cm distal des Olecranon und 10 bis 15 cm proximal des Olecranon oder zusätzlich weitere Punkte des Armes (vier Punkte) [72, 73, 81, 84]. Desweiteren gibt es Studien, in denen die Arme in einem Abstand von 5 cm fortlaufend über die gesamte Länge bemessen werden und anschließend das Volumen berechnet wird [70]. Verglichen werden dann entweder der ipsi- mit dem kontralateralen Arm oder präoperative Messungen mit aktuellen Messungen des ipsilateralen Arms oder es erfolgt eine Volumenberechnung der Messwerte, zum Beispiel nach Kuhnke [58]. Definiert ist ein Lymphödem dann als eine Differenz der Armumfänge > 2 cm oder eine Volumendifferenz von $\geq 10\%$. Eine weitere übliche Methode ist die Wasserverdrängungsmethode [55, 85], wobei 150 bis 200 ml Differenz oder $> 10\%$ Differenz zwischen beiden Armen als Lymphödem definiert wird. Weitere Studien ermitteln das Vorhandensein eines Lymphödems durch Befragung der Patientinnen nach Vorhandensein einer Schwellung und Schweregefühl des Armes [4, 77]. Hierbei besteht jedoch das Risiko, in der subjektiven Selbsteinschätzung zum Beispiel das Gefühl des geschwollenen Armes mit Hypo- und Dysästhesien zu verwechseln. Langer et al. bedienen sich zur Bestimmung des Lymphödems einer Kombination aus Armumfangsmessung, subjektiven Symptomen und klinischen Beobachtungen wie das Hinterlassen von Abdrücken nach der Impression oder fehlender Hautfalten [73]. Aufgrund der Mannigfaltigkeit der Methoden und Definitionen und dem Fehlen standardisierter Verfahren ist die genaue Inzidenz nur schwer auszumachen.

Die American College of Surgeons Oncology Group (ACOSOG) definiert ein Lymphödem als eine Differenz von > 2 cm vom Ausgangswert oder $> 10\%$ Umfangszunahme im Vergleich zum kontralateralen Arm [83]. Eine Studie von Bland et al. belegte, dass 48,7% der Lymphödeme, bei Anwendung der ACOSOG Kriterien, nicht detektiert werden und hält bereits eine Zunahme der Armumfangsdifferenz von $> 5\%$ für die Definition eines Lymphödems als sinnvoll [80, 86]. Hier sollte aber auch erwähnt werden, dass Chau et al. in einer Arbeit das Verhalten der Armvolumina beider Arme gesunder Individuen untersuchten und für Frauen einen signifikanten Unterschied von 4,1% zwischen beiden Armen beschrieben [87].

Trotz der Vielfalt an Durchführungsmöglichkeiten erfolgte in aktuelleren Studien zur Evaluation eines Lymphödems die Umfangsmessung, entweder definiert als > 2 cm Differenz zwischen ipsi- und kontralateralen Arm respektive der präoperativen Messung oder als Differenz von > 200 ml in der Wasserverdrängungsmethode.

In unserer Untersuchung wurden die Armumfänge in einem Abstand von 4 cm gemessen und das Armvolumen mit dem Konusmodell nach Kuhnke berechnet [58]. Eine Differenz von $\geq 10\%$ stellte das Vorhandensein eines Lymphödems dar. Nach einem Follow-up von 32 Monaten fanden wir zwar einen Unterschied zwischen den Patientinnen mit alleiniger SLNB und dem ALND-Kollektiv, dieser war mit $p=0.024$ jedoch nicht signifikant. Im SLNB-Kollektiv hatten 2,1% der Fälle eine Volumendifferenz von $\geq 10\% - 20\%$, dagegen waren es im ALND-Kollektiv 7,6%. Das Fehlen eines signifikanten Unterschieds in der Häufigkeit der postoperativen Lymphödeme nach SLNB und ALND steht im Gegensatz zu Messungen vieler anderer Untersucher.

Im ALMANAC Trial wurde die Armumfangsdifferenz ebenfalls mit der Volumenberechnung nach Kuhnke bestimmt und die Ergebnisse mit der Messung aus den früheren Visiten verglichen: In der SLNB-Gruppe entwickelten weniger Patientinnen ein Lymphödem. Ein statistisch signifikanter Unterschied fand sich im Zeitintervall ein, drei und sechs Monate nach der Operation. Nach 12 Monaten war der Unterschied nicht mehr signifikant. Im Gegensatz dazu steht die subjektive Einschätzung eines Lymphödems, bei der der Unterschied zwischen beiden Gruppen zu jedem Zeitpunkt signifikant ist [4].

Purushotam et al. beschrieben in einer randomisierten Studie mit einem Follow-up von 12 Monaten, bei der die Armumfänge beider Arme bemessen und berechnet wurden sowie eine subjektive Selbsteinschätzung durch die Patientinnen erfolgte, sowohl in der subjektiven als auch objektiven Evaluation einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen ($p=0.002$ und $p=0.003$) [72].

Langer et al. führten in einer prospektiven Studie die Messung der Armumfänge durch, erhoben eine klinische Beurteilung und subjektive Selbsteinschätzung im Vergleich zu den präoperativen Ergebnissen. Auch hier fand sich nach einem Follow-up von 31 Monaten ein signifikanter Unterschied von $p<0.0002$ für die SLNB- und ALND-Gruppe (3,5% versus 19,1%) [73].

Im wesentlichen fanden sich zwei Studien, die ebenfalls keinen signifikanten Unterschied im Vorhandensein eines Lymphödems zwischen den Kollektiven evaluierten:

Schulze et al. berichteten über die Inzidenz eines Lymphödems in 15,8% in der SLNB- und 16,1% in der ALND-Gruppe [70]. Hier war das Lymphödem als eine Volumendifferenz von $\geq 10\%$ definiert.

Der zweite Artikel ist von Temple et al. aus dem Jahr 2002. In dieser Arbeit werden ebenfalls die Armumfänge gemessen und mit den präoperativen Werten sowie mit dem kontralateralem Arm

verglichen. Zwischen beiden Gruppen fand sich nach einem Follow-up von 12 Monaten kein signifikanter Unterschied [78].

Risiken für das Auftreten eines Lymphödems sind ein erhöhtes Körpergewicht, postoperative Infektionen und Verletzungen des ipsilateralen Arms sowie ein höheres Alter [83, 88]. Weiter werden auch die Mastektomie, das Ausmaß der axillären Dissektion, Radiotherapie der LAW und metastatische Lymphknoten für die Bildung eines Lymphödems in Verbindung gebracht [85].

Überlegungen, weshalb unsere Ergebnisse keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen erbrachten, sind:

- Ein eher homogenes Patientinnenkollektiv, da für beide Gruppen die gleiche Indikationsstellung bestand und für die Sentinel-Methode zum Zeitpunkt der Operation nur frühe Tumorstadien eingeschlossen wurden.
- Das Entstehen eines Lymphödems eher im Bereich der Mamma und/ oder lateralen Thoraxwand, wie uns von vielen Patientinnen während der Untersuchung berichtet wurde. Diese Angaben sind jedoch in einer einzeitigen Untersuchung nicht vergleichbar zu evaluieren und objektiv auszuwerten.
- Zeitpunkt der Messung: einige Patientinnen berichteten über eine Armschwellung eher am Abend (die Untersuchungen erfolgten morgens) oder dass gerade Lymphdrainage erfolgt sei. Im SLNB-Kollektiv benötigten nur 40,7% der Patientinnen Lymphdrainage, dagegen waren es in der ALND-Gruppe 63,2%, $p < 0.0005$.
- Shamley et al. beschrieben, dass Schulter-Arm-Beschwerden nach Operation oder Radiatio zu einer Nutzung des kontralateralen Armes während des Alltags, Arbeit oder Sport führen können [84, 89] Weiter berichtet diese Arbeitsgruppe über eine verminderte EMG Aktivität und über ein geringeres Muskelvolumen in der ipsilateralen Schulter verglichen mit der Gegenseite. Crane-Okada sahen in 17% der Fälle mit ALND, bei denen die axilläre Operation auf der Seite des führenden Arms war, eine Verminderung des proximalen Armumfangs ipsilateral von 1-3 cm im Vergleich zur kontralateralen Seite [84]. Dies könnte auch in unserer Untersuchung ein Grund für den nicht-signifikanten Unterschied sein.
- Eine weitere Hypothese wäre die Händigkeit, die mit einem konsekutiv stärkerem Umfang des dominanten Arms einhergeht und ein eventuelles Lymphödem der kontralateralen Seite maskieren könnte.

5.2.3 Subjektive Bewertung von Sensibilitätsstörungen, Kraftverlust und Schmerzen

Auch für die Einschätzung der subjektiven Beschwerden im Schultergelenk zeigt die Durchsicht der Literatur oben beschriebene Inhomogenität der Evaluationsmethoden. Teils wurden die Parameter objektiv erhoben, teils durch subjektive Einschätzung durch die Patientinnen anhand von Scores oder „vorhanden sein“ versus „nicht vorhanden sein“ eines Symptoms bestimmt. Außerdem wurden teilweise auch hier die zeitlichen Verläufe in den einzelnen Gruppen für die jeweiligen Ausprägungsgrade von Sensibilitätsstörungen, Kraftverlust und Schmerzen im Schultergelenk verglichen.

In unserer Untersuchung wurden die subjektive Morbidität durch die Patientinnen anhand einer Vier-Punkte-Skala selbst beurteilt.

Trotz all der Heterogenität fanden sich fast ausschließlich signifikante Unterschiede zwischen dem SLNB-Kollektiv und dem ALND-Kollektiv bezüglich der subjektiven Beschwerden bei unterschiedlichsten Autoren.

Einzig Husted Madsen et al. [55] beschrieben einerseits für die objektive Messung der Sensibilität, die mittels Berührung des medialen und posterioren Oberarms mit einem Baumwollträger evaluiert wurde, einen signifikanten Unterschied ($p < 0.0001$) zwischen SLNB-Gruppe und ALND-Kollektiv (14% versus 76% mit Sensibilitätsstörungen). Andererseits fanden sie keinen Unterschied in der Selbsteinschätzung der Patientinnen ($p = 0.22$) (alleinige SLNB 13% versus ALND 40%).

Unter unseren Patientinnen beklagten 6,9% aus dem SLNB- und 15,6% aus dem ALND-Kollektiv nur geringfügige Sensibilitätsstörungen. Starke Parästhesien wurden von 7,7% respektive 19,7% beschrieben. Jeweils waren die Patientinnen in der statistischen Analyse eingeschlossen, die eine Radiatio der LAW erhielten (die Verteilung dieser Fälle auf die beiden Gruppen war mit 2,6% und 3,6% annähernd gleich).

Dabei zeigt sich jeweils ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen: wesentlich häufiger empfanden Patientinnen mit konsekutiver ALND Sensibilitätsstörungen. Diese Ergebnisse spiegeln sich auch in der Literatur wieder.

Das Vorhandensein von Parästhesien für das SLNB-Kollektiv wurde in einer Studie nach einem medianen Follow-up von 31 Monaten mit 10,9%, im ALND-Kollektiv dagegen mit 37,7% beschrieben [73].

In einer weiteren Untersuchung wurde nach einem medianen Follow-up von 12 Monaten anhand eines Fragebogens evaluiert, dass 24,9% der Patientinnen mit alleiniger SLNB und 81,2% der Fälle mit folgender ALND über eine Verminderung des Sensibilitätsvermögens berichten [77].

Interessant ist eine Studie von Crane-Okada et al. aus dem Jahr 2008 aufgrund des langen Follow-ups von medianen 6,6 Jahren nach ALND und 4,9 Jahren nach SLNB [84]. Auch hier bestätigt sich für die Sensibilität der deutliche statistisch signifikante Unterschied zwischen beiden Kollektiven.

Weiterhin wurde in unserer Untersuchung auf das Vorhandensein eines Kraftverlusts und Schmerzen im Schulter-Arm-Bereich untersucht. Auch hier wurden die Patientinnen anhand der Vier-Punkte-Skala befragt.

Wir fanden einen signifikanten Unterschied für den Kraftverlust. 9,7% mit alleiniger SLNB gaben den Ausprägungsgrad geringfügig an und 10,6% fanden diesen ausgeprägt. Dagegen waren es im ALND-Kollektiv 13,2% und 21,8%.

Zwar gab es auch einen deutlichen Unterschied für das Merkmal Schmerzen im Schulter-Arm-Bereich ohne jedoch statistisch signifikant zu sein ($p=0.015$). Unser Patientinnenkollektiv für die SLNB hatte in 6,9% der Fälle geringfügige Schmerzen und in 7,3% der Fälle starke Schmerzen. Im ALND-Kollektiv waren es 9,8% und 15,0%.

Untersuchungen für die Bestimmung des Kraftverlusts zur Beschreibung der Schulter-Arm-Morbidität waren eher selten durchgeführt worden [41, 70, 71, 84]. Zum Beispiel bei Helms et al. sowie Schulze et al. [41, 70] erfolgten objektive Messungen zur Bestimmung der Kraft (in der Abduktion mittels eines 3-kg-Gewichts) und/ oder subjektive Selbsteinschätzungen durch die Patientin. Sowohl die subjektive Bestimmung als auch die objektive Messung der Kraft hatten in den Untersuchungen die gleichen signifikant unterschiedlichen Ergebnisse wie in unserer Studie beschrieben [70, 71, 84]. Einzig Helms et al. fanden einen Unterschied zwischen subjektiver und objektiver Evaluation nach Bildung eines Scores, der die Schwere der Morbidität darstellen soll. Dort zeigte sich zwar bei der Selbsteinschätzung durch die Patientinnen ein signifikanter Unterschied, welcher aber bei der objektiven Messung nicht bestätigt wurde [41].

Auch finden sich verschiedene Aussagen zum Kriterium Schmerzen im Schulter-Arm-Bereich in der Literatur. In unserer Studie war der Unterschied, wie oben beschrieben zwar deutlich, aber ohne Signifikanz.

Dieses Ergebnis wird in zwei weiteren Untersuchungen ebenfalls beschrieben.

In einer dänischen Studie aus dem Jahr 2008 [55], in welcher nach einem medianen Follow-up von 18 Monaten eine subjektive Einschätzung der Schmerzen erfolgte, gaben 18% nach alleiniger SLNB und 40% nach ALND Schmerzen an. Das ergibt keinen signifikanten Unterschied ($p=0.32$).

Eine weitere Untersuchung aus Italien bestätigt unsere Beobachtung [90]: Hier wurden Patientinnen beider Gruppen unter anderem nach 6 und 12 Monaten, anschließend jährlich zu verschiedenen Symptomen befragt. Im zeitlichen Verlauf ändert sich der Unterschied zwischen beiden Gruppen. Nach 6 Monaten postoperativ zeigt sich ein signifikanter Unterschied im Schmerzempfinden ($p=0.006$) zwischen dem SLNB- und ALND-Kollektiv. Nach 24 Monaten gleichen sich beide Gruppen an und der Unterschied wird nicht signifikant ($p=0.73$). Andere Untersuchungen dagegen fanden signifikante Unterschiede für das Vorhandensein von Schmerzen bei 28,7% für das SLNB-Kollektiv und 46,8% für das ALND-Kollektiv nach 12 Monaten Untersuchungszeitraum [77] beziehungsweise 36% versus 68% nach 12 Monaten [75].

5.3 Axilläre Rezidive: Gibt es einen Unterschied bezüglich des axillären Rezidivs zwischen den Gruppen mit alleiniger SLNB sowie SLNB und ALND?

Die Sentinel-Lymph-Node-Biopsie hat mittlerweile fast vollständig die konventionelle axilläre Dissektion beim klinisch und sonographisch nodal-negativen Mammakarzinom ersetzt. Jedoch blieben aufgrund einer in der Literatur beschriebenen falsch-negativ Rate von 0 bis 22% gewisse Bedenken, ob der onkologischen Sicherheit und dem Auftreten axillärer Rezidive.

Für die konventionelle axilläre Dissektion wird eine sehr gute regionale Kontrolle beschrieben mit axillären Rezidiv-Raten von 0% bis 2% [79, 91]. Diese gilt es auch für die SLNB zu erreichen, trotz einer bekannten und tolerierten falsch-negativ Rate von 5% [79, 92].

Es existieren mittlerweile zahlreiche Untersuchungen zur Analyse des krankheitsfreien Intervalls und des Gesamtüberlebens nach SLNB. Eine von van der Ploeg et al. veröffentlichte Übersichtsarbeit beschreibt eine Rate von 0,3% axillärer Rezidive nach einem medianen Zeitintervall von 20 Monaten (range 4 bis 63 Monate). In den 48 zusammengefassten Studien betrug das mediane Follow-up 34 Monate (range 14 bis 65 Monate) [6]. In der NSABP B-04 Studie wurde eine mittlere Zeit von 14 Monaten bis zum Auftreten eines axillären Rezidivs nach konventioneller axillärer Dissektion ermittelt. Weiter wurde beschrieben, dass fast alle axillären Rezidive innerhalb einer Zeitspanne von 24 Monaten nach Operation des Mammakarzinoms auftraten [79, 91, 93]. Somit ist die beschriebene axilläre Rezidiv-Rate nach negativer SLNB mit 0 bis 1,4% signifikant niedriger, als sie für eine Methode mit einer falsch-negativen Rate von 5% erwartet werden würde [10].

Basierend auf einem medianen Follow-up Intervall unserer Studie von 30,3 Monaten (Mittelwert 33,1 Monate, range 6,1 bis 69,8 Monate) für das SLNB-Kollektiv und 46,1 Monaten (Mittelwert

48,7 Monate, range 7,1 bis 93 Monate) für das ALND-Kollektiv fanden sich für das Gesamtkollektiv drei axilläre Rezidive (0,6%). Das Gesamtkollektiv setzt sich aus 299 Patientinnen mit alleiniger SLNB, 72 nodal-negativen Patientinnen mit ALND und 155 nodal-positiven Patientinnen mit ALND zusammen. Betrachtet man die Gruppen getrennt, entwickelte eine Patientin aus der SLNB-Gruppe ein axilläres Rezidiv simultan zu einem ausgeprägten intramammären Rezidiv (0,3%). In der ALND-Gruppe entwickelten zwei Patientinnen, jeweils mit einem ursprünglich positiven Nodalstatus, ein axilläres Rezidiv (0,9%). Somit liegt in dieser Studie die Quote der axillären Rezidive nach alleiniger SLNB deutlich unter der Rezidiv-Rate nach ALND und entspricht den in der Literatur beschriebenen Rezidiv-Raten von höchstens 1,5%. Einzig die Studie von de Kanter et al. weist eine Quote von 2,9% auf (**Tab. 13**) [6].

Zusammenfassend entwickeln Patientinnen nach alleiniger SLNB weniger häufig ein axilläres Rezidiv, als Patientinnen nach ALND (bis zu 2%).

Mögliche Begründungen dafür sind eine bessere histologische Aufarbeitung [94], die Radiatio nach BET durch teilweise erfolgte Mitbestrahlung von Level I durch das tangentielle Bestrahlungsfeld, die adjuvante Systemtherapie [95] und die bessere präoperative Patientinnen-Selektion durch Sonographie der Axilla.

Eine weitere Hypothese ist die bessere Detektion des „ersten“ und „wichtigsten“ Lymphknotens im axillären Lymphabfluß durch die Radionuklid-Markierung im Rahmen der SLNB. Nach Definition hat der SLN die höchste Wahrscheinlichkeit für einen metastatischen Befall.

Hat z.B. ein metastatisch veränderter SLN eine sehr exzentrische Lokalisation, so dass er bei der klassischen axillären Dissektion nicht entfernt und bei der SLNB nur aufgrund der Markierung gefunden und extirpiert wird, so könnte dieser durch Belassen in situ zu einer höheren axillären Rezidiv-Quote nach ALND führen.

Autoren	Anzahl	Medianes Follow-up in Monaten	Axilläre Rezidive n (%)
Roumen 2001 [96]	100	24	1 (1)
Chung 2002 [97]	206	26	3 (1.5)
Reitsamer 2004 [98]	200	36	0 (0)
Naik 2004 [99]	2340	31	3 (0.1)
Veronesi 2005 [100]	953	38	3 (0.3)
Jeruss 2005 [101]	592	27 (mean)	1 (0.2)
Zavagno 2005 [3]	479	36	0 (0)
Swenson 2005 [102]	580	33	3 (0.5)
Langer 2005 [79]	122	42	1 (0.8)
Palesty 2006 [1]	335	33	2 (0.6)
De Kanter 2006 [95]	149	65	4 (2.9)
Rosing 2006 [10]	89	26	1 (1.1)
Haid 2006 [103]	180	47	1 (0.6)
Takei 2007 [104]	1062	34	4 (0.4)
Eigene Studie 2007	299	30	1 (0.3)

Tab. 13: Vergleich der axillären Rezidiv-Raten nach alleiniger SLNB.

Beide axillären Rezidive in der ALND-Gruppe unserer Untersuchung hatten bei Erstdiagnose einen positiven Nodal-Status. Damit gehörten sie per se in ein Kollektiv mit einem höheren Risiko zur Ausbildung eines Lokalrezidivs.

Auch aus diesem Grund besteht im Vergleich zwischen der Gruppe der SLNB, die bis auf wenige vereinzelte Ausnahmen immer aus einem nodal-negativen Kollektiv besteht, und der Gruppe der konventionellen axillären Dissektion, die in der Sentinel-Methode nur bei metastatischem Sentinel erfolgt, immer eine gewisse Bias. Allerdings wird diese Bias in unserer Untersuchung etwas ausgeglichen, da in der ALND-Gruppe 72 nodal-negative Patientinnen eingeschlossen sind, die eine ALND während der Trainingsphase der Methode erhielten.

5.4 Was für Tumorcharakteristika hatte die Patientin der SLNB-Gruppe mit primär negativem Nodalstatus, die an einem axillären Rezidiv erkrankte?

Die eine Patientin mit alleiniger SLNB, welche an einem axillären Rezidiv erkrankte, fiel durch ein ausgeprägtes intramammäres und inflammatorisches Rezidiv der Mamma unter adjuvanter Chemotherapie auf. Es stellt sich die Frage, ob es sich hierbei um die Metastasierung des intramammären Rezidivs handelt oder ob das Rezidiv eine Persistenz einer nicht erkannten Lymphknoten-Metastase zum Zeitpunkt der Primärerkrankung ist. Jedoch ist aufgrund der Konstellation und der Tumorbilogie dieses Falles (prämenopausale Patientin in einem Alter von 37 Jahren bei Erstdiagnose, jeweils negativen Hormonrezeptoren, Her-2-neu-Überexpression, hoher Proliferationsindex > 20%, G3 und Lymphgefäßkarzinose) eher von einem primär intramammärem Rezidiv mit konsekutiver axillärer Metastasierung auszugehen, so dass die Rezidiv-Quote im SLNB-Kollektiv unserer Untersuchung eher als 0% anzusehen ist.

5.5 Metastasenfreies Intervall und Gesamtüberleben

In unserer Untersuchung entwickelten im Median nach 23,3 Monaten (Mittelwert 21,5 Monate, range 8,9 bis 30,3 Monate) 2,0% der SLNB-Patientinnen Metastasen (n=6).

Im ALND-Kollektiv waren es 4,2% (n=3) unter den nodal-negativen Patientinnen und 7,7% (n=12) bei den nodal-positiven Patientinnen mit Fernmetastasierung (Median 25,7 Monate, Mittelwert 31,2 Monate, range 0,0 bis 67,8 Monate). Darunter waren drei Patientinnen mit einer

primären Metastasierung (eine Patientin mit isolierter und behandelter Leberfilia, eine Patientin ossär und eine Patientin multipel metastasiert).

Haid et al. beschrieben für ihre Untersuchung aus dem Jahr 2006 mit 180 Patientinnen im SLNB-Kollektiv und 118 Patientinnen im ALND-Kollektiv eine distante Metastasierung von 2,7% der Fälle mit alleiniger SLNB [103].

Bei Takei et al. wurde für die nodal-negative SLNB-Gruppe eine Metastasierungsrate von 2,4% beschrieben [104].

Dies entspricht unseren Ergebnissen für den prozentuellen Anteil der Fälle mit einer Fernmetastasierung im SLNB-Kollektiv (2,0%).

Langer et al. beschreiben eine sehr gute Prognose für nodal-negative Patientinnen mit ALND und bestätigen dies für die alleinige SLNB. Für die SLNB wurden nach einem Zeitintervall von 3 bis 4 Jahren eine axilläre Rezidiv-Rate von 1% oder weniger beschrieben sowie eine Fernmetastasierungsrate von 1,3% bis 2,7% [79, 94, 103]. In weiteren Studien wurde die Häufigkeit der systemischen Metastasierung mit 2,3% bis 6% angegeben [5, 95].

In dieser Studie verstarb eine Patientin (0,3%) aus dem SLNB-Kollektiv nach einem Zeitraum von 22 Monaten. Im nodal-negativen ALND-Kollektiv sind 4,2% (n=3) der Patientinnen verstorben und 1,3% (n=2) aus dem nodal-positiven ALND-Kollektiv (45 Monaten, Mittelwert 43,5 Monate, Range 13-69 Monate).

Für unsere Ergebnisse muß allerdings noch einmal die Bias zwischen den Gruppen in Erinnerung gerufen werden. In der ALND-Gruppe sind überwiegend nodal-positive Fälle, denen eine Detektierung von Metastasen im Sentinel vorausging, so dass nicht zwei homogene, nodal-negative, Kollektive verglichen werden konnten.

Desweiteren ist es in der Literatur üblich in diesem Zusammenhang Überlebenskurven bezüglich dem 5-Jahres-Krankheitsfreien- und Gesamtüberleben darzulegen. In unserer Untersuchung findet sich betreffend dieser Frage eine zu geringe Fallzahl mit zu großer Irrtumswahrscheinlichkeit um eine sinnvolle statistische Auswertung zu erhalten. Da für die Frage nach dem 5-Jahres-Überleben keine eigenen Daten vorliegen und dies nicht Gegenstand dieser Arbeit ist, erfolgt einzig anschauungsweise eine kurze Übersicht aus der Literatur:

Veronesi et al. fanden ein 5-Jahres-Krankheitsfreies- und Gesamtüberleben von 92,2% (respektive 98,4%) in der SLNB- und 88,9% (respektive 96,4%) in der ALND-Gruppe, welches keinen signifikanten Unterschied darlegte (p=0.2) [67].

Weitere neuere Studien beschreiben für das 5-Jahres-Gesamtüberleben bei nodalnegativen Patientinnen eine Rate von 96 bis 98% [94, 100].

Im Jahr 2003 publizierten Veronesi et al., dass es im Gesamtüberleben und krankheitsfreiem Überleben keinen signifikanten Unterschied zwischen dem ALND-Kollektiv und den Patientinnen mit alleiniger SLNB gibt [5].

Ebenso finden Cox et al. 2006 keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen im krankheitsfreien Überleben und Gesamtüberleben [105]. Hier wurden allerdings nodalnegative Patientinnen verglichen die entweder eine alleinige SLNB erhielten oder noch in der Zeit vor der SLNB-Etablierung axillär lymphonodektomiert wurden. Langer et al. publizieren 2009 eine Studie, in der erstmalig prospektiv mit einem Follow-up-Intervall von 49 Monaten nodalnegative Patientinnen verglichen wurden, die entweder nur SLNB oder ALND erhielten (jedoch ohne der ALND vorgeschalteten SLNB). Hier wurde ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen gefunden mit einem verbesserten Gesamtüberleben und krankheitsfreiem Intervall für die SLNB-Gruppe gegenüber dem ALND-Kollektiv [94]. Langer et al. begründen dies mit einer besseren pathologischen Aufarbeitung der Sentinel, bei der auch kleine Tumordinfiltrate gefunden wurden und die Patientinnen dadurch ein besseres Staging erfuhren. Desweiteren findet diese Arbeitsgruppe als unabhängigen prognostischen Faktor das Alter. Hier profitieren jüngere Patientinnen, wahrscheinlich durch die ihnen zugeführte aggressivere adjuvante Therapie. Dagegen werden die nicht signifikanten Ergebnisse der oben zitierten Studien Veronesi et al. von Langer et al. so erklärt, daß der ALND eine SLNB zuvor geschaltet wird und somit auch diese Patientinnen von einer besseren pathologischen Aufarbeitung profitieren.

5.6 Die Bedeutung der Sentinel-Lymph-Node-Biopsie: Kann die konventionelle ALND durch die SLNB ersetzt werden?

Zusammenfassend belegen die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit, dass es sich bei der Sentinel-Lymph-Node-Biopsie um eine Methode zum Staging und der Behandlung axillärer Lymphknoten handelt, die mit einer signifikant geringeren Morbidität des Schulter-Arm-Bereichs einhergeht als die konventionelle axilläre Dissektion. Dies haben wir sowohl für die subjektiv eingeschätzten als auch für die objektiv analysierten Parameter zeigen können. Die onkologische Sicherheit ist durch diese Methode, wie in unserer Untersuchung als auch anderen Arbeiten gezeigt werden konnte, nicht beeinträchtigt. Im Gegenteil hat die Sentinel-Methode sogar ein günstigeres Risikoprofil für das Auftreten eines axillären Rezidivs aber auch ein

deutlich besseres krankheitsfreies und Gesamtüberleben [94]. Außerdem konnten wir auch deutlich machen, dass die SLNB kein geringeres Zeitintervall bis zum Auftreten eines Rezidivs oder einer Metastasierung hat. Ebenso weist die Methode keine schlechtere Überlebensrate auf. Trotz all der günstigen Ergebnisse für die Sentinel-Lymph-Node-Biopsie müssen weitere große Studien mit hohen Fallzahlen und langem Follow-up Intervall für die Morbidität, für das Auftreten von Rezidiven als auch Metastasen durchgeführt und analysiert werden.

Heute kann jedoch schon gesagt werden, dass es wegen fehlender axillären Metastasierung bei etwa 70% der Patientinnen mit Mammakarzinom zum Zeitpunkt der Erstdiagnose [42] und mit dem Wissen um die ausgeprägte Schulter-Arm-Morbidität nach ALND, aufgrund der aktuellen Datenlagen sinnvoll ist, die Sentinel-Methode als Standard für die Patientinnen mit klinisch und sonographisch unauffälligen axillären Lymphknoten und unter Einhaltung der von den Fachgesellschaften definierten Qualitätskriterien einzusetzen.

6 Zusammenfassung

Im Rahmen dieser retrospektiven klinischen Studie sollte die operationsbedingte Langzeitmorbidität und die Häufigkeit eines axillären Rezidivs nach alleiniger Sentinel-Lymph-Node-Biopsie (SLNB) und konventioneller axillärer Dissektion (ALND) bei Mammakarzinom evaluiert werden.

Dazu wurden Daten von insgesamt 704 Patientinnen, die im Zeitraum von Januar 1999 bis Dezember 2004 eine SLNB oder SLNB mit konsekutiver axillären Lymphonodektomie wegen eines primären Mammakarzinoms oder eines ausgedehnten DCIS erhielten, erfasst.

Die Einschlusskriterien für die Durchführung einer SLNB waren in diesem Zeitraum klinisch und sonographisch unauffällige axilläre Lymphknoten sowie ein unifokaler Tumor mit einer Größe bis 20 mm in der Bildgebung, nach individueller Abwägung auch bei Bifokalität oder Tumorgrößen bis 25 mm.

Zur Analyse der Langzeitmorbidität wurden die Bewegungsumfänge im Schultergelenk beider Arme in der Abduktion, Anteversion, Innen- und Außenrotation nach der Neutral-Null-Methode mittels eines Goniometers (Winkelmesser) im Sinne objektiv messbarer Morbidität bestimmt. Zur Bestimmung eines Lymphödems wurden mittels Maßband die Armmumfänge des ipsi- und kontralateralen Armes bemessen und verglichen.

Die Ausprägungsgrade der subjektiven Bewertung wie Sensibilitätsstörungen, Kraftverlust und Schmerzen im Schulter-Arm-Bereich wurden anhand einer Vier-Punkte-Skala von ‚überhaupt nicht‘ bis ‚sehr‘ erfragt.

Zur Bestimmung eventueller axillären Rezidive wurden die Patientinnen klinisch und sonographisch untersucht.

Einziges Einschlussvoraussetzung war ein Zeitintervall zwischen Operation und Untersuchung von mindestens 6 Monaten. Für die Fragestellung der Schulter-Arm-Morbidität und dem Risiko eines axillären Rezidivs wurden aus dem Gesamtkollektiv mittels Ausschlusskriterien zwei unterschiedliche Subgruppen gebildet und statistisch analysiert.

Es wurden n=146 Patientinnen oder, im Todesfall, deren Angehörige telefonisch kontaktiert, n=389 Patientinnen wurden klinisch untersucht und sonographiert und n=22 Patientinnen wurden nur sonographiert. Zu n=147 Patientinnen konnte kein Kontakt aufgebaut werden.

Für die Subgruppe der Morbiditätsanalyse wurden aus dem Gesamtkollektiv Patientinnen mit ipsi- und kontralateraler Schultererkrankung, kontralateraler axillärer Operation, Rekonstruktion

mittels Latissimus-dorsi Flap und Kontaktverlust ausgeschlossen, so dass insgesamt n=420 Patientinnen zu subjektiven Beschwerden und n=342 Patientinnen zur Bestimmung der objektiven Morbidität statistisch erfasst wurden.

Für die Subgruppe zur Bestimmung der axillären Rezidive, krankheitsfreien Überlebens oder Gesamtüberlebens wurden Patientinnen mit einer Tumorgöße > 5 cm, einer neoadjuvanten Chemotherapie, einem DCIS und Kontaktverlust ausgeschlossen, so dass hier n=526 Patientinnen statistisch analysiert wurden.

Das mediane Alter zum Zeitpunkt der Operation betrug im Gesamtkollektiv 57 Jahre (Mittelwert 56,2 Jahre, Range 22-88 Jahre), im SLNB-Kollektiv betrug das mediane Alter 58 Jahre (Mittelwert 57,5 Jahre, Range 22-88 Jahre), und im ALND-Kollektiv betrug das mediane Alter 56 Jahre (Mittelwert 55,7 Jahre, Range 26-84 Jahre).

Das mediane Zeitintervall des Follow-ups betrug für das Gesamtkollektiv 32 Monate (Mittelwert 39,3 Monate, Range 6-93 Monate). Für das SLNB-Kollektiv lag das mediane Zeitintervall bei 30,2 Monaten (Mittelwert 32,4 Monate, Range 6-69,8 Monate) und für das ALND-Kollektiv bei 44,4 Monaten (Mittelwert 47,6 Monate, Range 6-93 Monate).

Alle 704 Patientinnen (100%) wurden zur Markierung des Sentinels peritumoral mit dem Radionuklid ^{99m}Tc-Technetium umspritzt. Sentinel Nodes (SLN) wurden bei 699 von 704 Fällen intraoperativ detektiert (99,3%). Im Median wurden 2 SLN entfernt (Mittelwert 2,2, Range von 1 bis 7). Bei 10 Fällen von 227 Fällen mit positiven axillären Lymphknotenstatus war der Sentinel falsch negativ. Dies ergibt eine falsch-negative SLNB Rate von 4,4% und eine Sensitivität von 217/227 (95,6%).

Die Untersuchung brachte für die Morbidität folgende Ergebnisse:

- Ein deutlicher Unterschied des Bewegungsumfangs zwischen dem SLNB- und ALND-Kollektiv war in der Abduktion und Anteversion zu sehen (p=0.001 und p=0.005)
- Uneingeschränkter Bewegungsumfang hatten beide Gruppen in der Innenrotation
- Ebenfalls keinen signifikanten Unterschied hatten die SLNB- und ALND- Patientinnen in der Außenrotation (p=0.95)
- 2,1% der Fälle aus dem SLNB-Kollektiv hatten eine Armumfangsdifferenz $\geq 10\%$, definiert als Vorhandensein eines Lymphödems, dagegen betrug dies 7,6% in der ALND-Gruppe. Daraus ergibt sich zwar ein deutlicher, aber statistisch nicht signifikanter Unterschied (p=0.024)

- Signifikant vermehrt Sensibilitätsstörungen wurden nach axillärer Dissektion beschrieben als nach alleiniger SLNB ($p < 0.0005$)
- Ebenso hatten Patientinnen mit einer SLNB statistisch signifikant geringfügiger einen Kraftverlust zu beklagen ($p = 0.001$)
- Auch beschrieben deutlich weniger Patientinnen aus dem SLNB-Kollektiv Schmerzen im Schulter-Arm-Bereich als die Patientinnen aus dem ALND-Kollektiv ($p = 0.023$)

Die axilläre Rezidiv-Rate für das Gesamtkollektiv lag bei 0,6% (3/526).

In zwei Fällen war das axilläre Rezidiv nach 19 respektive 44 Monaten nach der Erstdiagnose aufgetreten. Beide Patientinnen gehörten in das ALND-Kollektiv (nodal-positiv).

Eine Patientin aus der SLNB-Gruppe erlitt 3 Monate nach der Operation unter adjuvanter Chemotherapie ein inflammatorisches intramammäres und axilläres Rezidiv. Ein isoliertes axilläres Rezidiv ist in keinem der Fälle aus dem SLNB-Kollektiv aufgetreten.

Die axilläre Rezidivquote beträgt also für die alleinige ALND 0,9% und für die alleinige SLNB 0,3%, beziehungsweise 0,0%.

Periphere Metastasen entwickelten 2,0% der SLNB-Patientinnen, 4,2% der nodal-negativen ALND-Patientinnen und 7,7% der nodal-positiven ALND-Patientinnen. Desweiteren war eine Patientin (0,3%) im SLNB-Kollektiv an Mammakarzinom verstorben, im nodal-negativen ALND-Kollektiv waren es 4,2% (3/72) und 1,3% (2/155) im nodal-positiven ALND-Kollektiv.

Diese Untersuchung bestätigt die Überlegenheit der Sentinel-Lymph-Node-Biopsie gegenüber der konventionellen axillären Dissektion bezüglich der operationsbedingten Langzeit-Morbidität mit hoher Sensitivität der Methode und geringer axillärer Rezidivquote bei standardisierter und qualitätsgesicherter Durchführung. Unsere Ergebnisse für die frühen Stadien des Mammakarzinoms und enger Indikationsstellung zeigen eine deutliche Reduktion der objektiven als auch subjektiven Morbidität ohne dass es dabei zu einer verminderten lokalen Tumorkontrolle kommt, so dass aufgrund dieser Daten der SLNB als Staging- und Behandlungsmethode bei klinisch nodal-negativen Mammakarzinomen der Vorzug gegeben werden sollte.

Wichtig für die Erweiterung des Sentinel-Konzepts bleibt die Auswertung zusätzlicher prospektiver Studien bezüglich der Sensitivität und onkologischer Sicherheit, die eine erweiterte Indikationsstellung für die SLNB wie spätere Tumorstadien, Multifokalität und Multizentrität

oder SLNB nach neoadjuvanter Chemotherapie evaluieren. Desweiteren gilt die Frage zu klären, wie sinnvoll und sicher die SLNB-Methode nach vorausgegangener SLNB bei einem intramammären Rezidiv ist oder ob die SLNB die gleiche Sensitivität aufweist nach vorausgegangener ästhetischer Operation der Mamma.

Trotz allem ist die Methode nach ihrer Etablierung noch relativ jung, so dass die Langzeitverläufe des krankheitsfreien Intervalls und Gesamtüberlebens weiter untersucht werden sollten.

7 Verzeichnis der Tabellen und Abbildungen

7.1 Tabellen

Tab.1:	Prognostische Faktoren beim primären Mammakarzinom (nach AGO, 2009).....	5
Tab. 2:	Randomisierte Sentinel-Studien.....	14
Tab. 3:	Tumorcharakteristika.....	39
Tab. 4:	Behandlungscharakteristika.....	43
Tab. 5:	Häufigkeiten des Nodalstatus im Gesamtkollektiv, der SLNB- und ALND-Gruppe. Gesamt n=9 Patientinnen, die eine neoadjuvante Chemotherapie erhielten, sind in der Tabelle nicht erfasst.....	45
Tab. 6:	Häufigkeitsverteilung der axillären Therapie in Abhängigkeit des histologischen Nodalstatus (n=704; 9 Fälle mit neoadjuvanter Chemotherapie sind hier nicht dargestellt).....	46
Tab. 7:	Die Häufigkeitsverteilung des Nodalstatus in den einzelnen Tumorstadien. Gesamt n=686.....	48
Tab. 8:	Verteilung des SLNB-Kollektivs und des ALND-Kollektivs in den Bereichen objektive und subjektive Evaluation.....	49
Tab. 9:	Häufigkeitsverteilung der Sub-Kollektive im Kollektiv zur Bestimmung der axillären Rezidive. Im nodal-negativen ALND-Kollektiv sind auch die Patientinnen enthalten, die im Rahmen der Lernphase trotz negativen SLN eine weiterführende axilläre Dissektion erhielten.....	65

Tab. 10:	Medianes Follow-up Intervall, mediane Zeitintervalle zwischen Erstdiagnose der Brustkrebskrankung und Tod durch Mammakarzinom, Rezidiv und Metastasierung.....	66
Tab. 11:	Patientinnen-, Tumor- und Behandlungscharakteristika der Patientinnen mit axillärem Rezidiv.....	68
Tab. 12:	Übersicht über die Verteilung der lokoregionären und axillären Rezidive, der Zweitkarzinome, Metastasen und Todesfälle im SLNB-Kollektiv sowie dem nodal-negativem und nodal-positiven ALND-Kollektiv.....	69
Tab. 13:	Vergleich der axillären Rezidiv-Raten nach alleiniger SLNB.....	82

7.2 Abbildungen

Abb. 1:	Häufigste Krebsneuerkrankungen in Deutschland, 2004 (aus GEKID, 6. überarbeitete Auflage, 2008. www.gekid.de).....	2
Abb.2:	Häufigste Krebstodesursachen in Deutschland, 2004 (aus GEKID, 6. überarbeitete Auflage, 2008. www.gekid.de).....	3
Abb. 3:	Bilddokumentation einer Lymphabflussszintigraphie.....	24
Abb. 4:	Aufsuchen des Hot Spots mit der Gamma-Handsonde.....	24
Abb. 5:	Exstirpation des Sentinel Node.....	25
Abb. 6 :	Häufigkeitsverteilung der axillären Operationen. Gesamtkollektiv n=704, SLNB-Kollektiv n=394, SLNB mit primärer ALND n=271, SLNB mit sekundärer ALND n=39.....	34
Abb. 7:	Häufigkeitsverteilung kontralaterales Mammakarzinom in Anamnese, p=0.838..	35
Abb. 8:	Häufigkeitsverteilung Menopausenstatus Gesamt (n=704), SLNB-Kollektiv (n=394) und ALND-Kollektiv (n=310), p=0.198.....	36
Abb. 9:	Häufigkeitsverteilung der histologischen Tumorgröße klassifiziert in der T-Kategorie der TNM-Klassifikation, Gesamtkollektiv n=686. Signifikant häufigeres Auftreten von pT1c in beiden Gruppen, p<0.0005.....	37
Abb. 10:	Vorhandensein einer Lymphgefäßkarzinose in dem Kollektiv der SLNB und ALND. N=695, p<0.0005.....	38
Abb. 11:	Häufigkeit der Durchführung einer Chemotherapie im SLNB- und ALND-Kollektiv. N=704, p<0.0005.....	41

Abb. 12:	Lokalisation der postoperativen Radiatio im SLNB-Kollektiv und ALND-Kollektiv. N=559, $p < 0.0005$	42
Abb. 13:	Häufigkeitsverteilung der Lokalisation der SLN im Lymphabflussszintigramm, n=704.....	47
Abb. 14:	Häufigkeit der Differenz in der Abduktion ipsi- versus kontralateraler Arm im SLNB- und ALND-Kollektiv, Patientinnen ohne und mit Radiatio der Lymphabflusswege getrennt betrachtet. N=342, $p = 0.004$	51
Abb. 15:	Häufigkeit der Differenz in der Abduktion ipsi- versus kontralateraler Arm im SLNB- und ALND-Kollektiv inklusive der Patientinnen mit Radiatio der LAW in den jeweiligen Kollektiven. N=342, $p = 0.001$	52
Abb. 16:	Häufigkeit der Differenz in der Anteversion ipsi- versus kontralateraler Arm im SLNB- und ALND-Kollektiv, Patientinnen ohne und mit Radiatio der Lymphabflusswege getrennt betrachtet. N=342, $p = 0.011$	53
Abb. 17:	Häufigkeit der Differenz in der Anteversion ipsi- versus kontralateraler Arm im SLNB- und ALND-Kollektiv inklusive der Patientinnen mit Radiatio der LAW in den jeweiligen Kollektiven. N=342, $p = 0.005$	53
Abb. 18:	Häufigkeit der Differenz in der Innenrotation ipsi- versus kontralateraler Arm im SLNB- und ALND-Kollektiv, Patientinnen ohne und mit Radiatio der LAW getrennt betrachtet. N=342, $p = 1.0$	54
Abb. 19:	Häufigkeit der Differenz in der Außenrotation ipsi- versus kontralateraler Arm im SLNB- und ALND-Kollektiv, Patientinnen ohne und mit Radiatio der LAW getrennt betrachtet. N=342, $p = 0.95$	55
Abb. 20:	Häufigkeit eines Lymphödems (Armumfangsdifferenz zwischen ipsi- und kontralateralem Arm) im SLNB- und ALND-Kollektiv, Patientinnen ohne und mit Radiatio der LAW getrennt betrachtet. N=344, $p = 0.024$	56

Abb. 21:	Häufigkeit der Lymphdrainage zwischen SLNB- und ALND-Kollektiv (exklusive der Patientinnen mit Radiatio der LAW). N=386, $p < 0.0005$	57
Abb. 22:	Häufigkeit der Lymphdrainage zwischen SLNB- und ALND-Kollektiv mit Radiatio der LAW. N=8, $p = 0.464$	58
Abb. 23:	Häufigkeit der Sensibilitätsstörungen des ipsilateralen Armes im SLNB- und ALND-Kollektiv, Patientinnen ohne und mit Radiatio der Lymphabflusswege getrennt betrachtet. N=420, $p < 0.0005$	59
Abb. 24:	Häufigkeit der Sensibilitätsstörung des ipsilateralen Armes im SLNB- und ALND-Kollektiv inklusive der Patientinnen mit Radiatio der LAW in den jeweiligen Kollektiven. N=420, $p < 0.0005$	60
Abb. 25:	Häufigkeit des Kraftverlusts im ipsilateralen Arm SLNB- und ALND-Kollektiv im Vergleich, Patientinnen ohne und mit Radiatio der Lymphabflusswege getrennt betrachtet. N=420, $p = 0.001$	61
Abb. 26:	Häufigkeit des Kraftverlusts im ipsilateralen Arm SLNB- und ALND-Kollektiv inklusive der Patientinnen mit Radiatio der LAW in den jeweiligen Kollektiven im Vergleich. N=420, $p = 0.002$	62
Abb. 27:	Häufigkeit der Schmerzen im ipsilateralen Schulter-Arm-Bereich verglichen SLNB- und ALND-Kollektiv, Patientinnen ohne und mit Radiatio der Lymphabflusswege getrennt betrachtet. N=420, $p = 0.023$	63
Abb. 28:	Häufigkeit der Schmerzen des ipsilateralen Schulter-Arm-Bereichs verglichen SLNB- und ALND-Kollektiv inklusive der Patientinnen mit Radiatio der LAW in den jeweiligen Kollektiven. N=420, $p = 0.015$	64
Abb. 29:	Übersicht: Prozentualer Anteil der lokoregionären und axillären Rezidive, intramammären/ thorakalen Rezidive sowie der Zweitkarzinome, Metastasen und Todesfälle. N=526.....	70

8 Literaturverzeichnis

1. Palesty, J.A., et al., *Axillary recurrence in women with a negative sentinel lymph node and no axillary dissection in breast cancer*. J Surg Oncol, 2006. **93**(2): p. 129-32.
2. Smidt, M.L., et al., *Axillary recurrence after a negative sentinel node biopsy for breast cancer: incidence and clinical significance*. Ann Surg Oncol, 2005. **12**(1): p. 29-33.
3. Zavagno, G., et al., *Axillary recurrence after negative sentinel lymph node biopsy without axillary dissection: a study on 479 breast cancer patients*. Eur J Surg Oncol, 2005. **31**(7): p. 715-20.
4. Mansel, R.E., et al., *Randomized multicenter trial of sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in operable breast cancer: the ALMANAC Trial*. J Natl Cancer Inst, 2006. **98**(9): p. 599-609.
5. Veronesi, U., et al., *A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer*. N Engl J Med, 2003. **349**(6): p. 546-53.
6. van der Ploeg, I.M., et al., *Axillary recurrence after a tumour-negative sentinel node biopsy in breast cancer patients: A systematic review and meta-analysis of the literature*. Eur J Surg Oncol, 2008. **34**(12): p. 1277-84.
7. Fleissig, A., et al., *Post-operative arm morbidity and quality of life. Results of the ALMANAC randomised trial comparing sentinel node biopsy with standard axillary treatment in the management of patients with early breast cancer*. Breast Cancer Res Treat, 2006. **95**(3): p. 279-93.
8. Giuliano, A.E., et al., *Improved axillary staging of breast cancer with sentinel lymphadenectomy*. Ann Surg, 1995. **222**(3): p. 394-9; discussion 399-401.
9. Liberman, L., *Pathologic analysis of sentinel lymph nodes in breast carcinoma*. Cancer, 2000. **88**(5): p. 971-7.
10. Rosing, D.K., et al., *Axillary regional recurrence after sentinel lymph node biopsy for breast cancer*. Am Surg, 2006. **72**(10): p. 939-42.
11. Ferlay, J., et al., *GLOBOCAN 2002: Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide, Version 2.0*. IARC Press, Lyon, 2004.
12. Engel, J., D. Hölzel, and G. Schubert-Fritschle, *Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge - Epidemiologie*. MANUAL Mammakarzinome, 2005: p. 1-11.
13. GEKID (2008). www.gekid.de. - Zugriff am 16.02.2010.
14. Giersiepen, K., et al. *Brustkrebs*. Robert-Koch-Institut (Hrsg.): Gesundheitsberichterstattung des Bundes 2005 [cited Heft 25; Available from: http://www.rki.de/cln_048/nn_199850/DE/Content/GBE/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsT/brustkrebs.templateID=raw,property=publicationFile.pdf/brustkrebs.pdf - Zugriff am 12.11.2009.
15. Katalinic, A. and C. Bartel, *Institut für Krebs epidemiologie e.V. an der Universität zu Lübeck, Epidemiologie Mammakarzinom*. 2006.
16. Goldhirsch, A., et al., *Progress and promise: highlights of the international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2007*. Ann Oncol, 2007. **18**(7): p. 1133-44.
17. (EBCTCG), E.B.C.T.C.G., *Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials*. Lancet, 2005. **365** (9472): p. 1687-717.
18. AGO (2009). <http://www.ago-online.org>. - Zugriff am 16.02.2010.
19. Lyman, G.H., et al., *American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer*. J Clin Oncol, 2005. **23**(30): p. 7703-20.

20. Cady, B., et al., *The new era in breast cancer. Invasion, size, and nodal involvement dramatically decreasing as a result of mammographic screening.* Arch Surg, 1996. **131**(3): p. 301-8.
21. Haffty, B.G., et al., *Reappraisal of the role of axillary lymph node dissection in the conservative treatment of breast cancer.* J Clin Oncol, 1997. **15**(2): p. 691-700.
22. Rody, A., C. Solbach, and M. Kaufmann, [*Sentinel lymph node biopsy in breast cancer*]. Chirurg, 2004. **75**(8): p. 767-73.
23. Giuliano, A.E., et al., *Sentinel lymphadenectomy in breast cancer.* J Clin Oncol, 1997. **15**(6): p. 2345-50.
24. Kuehn, T., et al., *Long-term morbidity following axillary dissection in breast cancer patients--clinical assessment, significance for life quality and the impact of demographic, oncologic and therapeutic factors.* Breast Cancer Res Treat, 2000. **64**(3): p. 275-86.
25. Wilmanns, J.C., *Surgical treatment of breast carcinoma since Hippocrates of Cos.* Gynakol Geburtshilfliche Rundsch., 1995. **35**(2): p. 103-11.
26. Rotter, J., *Zur Topographie des Mammakarzinoms, Band 58.* Archiv für klinische Chirurgie, 1899.
27. Halsted, W.S., *The Results of Radical Operations for the Cure of Carcinoma of the Breast.* Ann Surg., 1907. **46**(1): p. 1-19.
28. Wangensteen, O.H., *Super-radical operations for breast cancer in the patient with lymph node involvement.* Proc. nat. Cancer conf., 1952. **2**: p. 495-497.
29. Patey, D.H. and W.H. Dyson, *The prognosis of carcinoma of the breast in relation to type of operation performed.* Brit J Cancer, 1948. **2**: p. 7-13.
30. Fisher, B., et al., *Eight-year results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer.* N Engl J Med, 1989. **320**(13): p. 822-8.
31. Fisher, B., et al., *Reanalysis and results after 12 years of follow-up in a randomized clinical trial comparing total mastectomy with lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer.* N Engl J Med, 1995. **333**(22): p. 1456-61.
32. Veronesi, U., et al., *Conservative treatment of early breast cancer. Long-term results of 1232 cases treated with quadrantectomy, axillary dissection, and radiotherapy.* Ann Surg, 1990. **211**(3): p. 250-9.
33. *Systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic, or immune therapy. 133 randomised trials involving 31,000 recurrences and 24,000 deaths among 75,000 women. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group.* Lancet, 1992. **339**(8785): p. 71-85.
34. Mansel, R.E., et al., *Internal mammary node drainage and its role in sentinel node biopsies: the initial ALMANAC experience.* Clin Breast Cancer, 2004 Oct. **5**(4): p. 279-84.
35. Giuliano, A.E., et al., *Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer.* Ann Surg, 1994. **220**(3): p. 391-8; discussion 398-401.
36. Krag, D.N., et al., *Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe.* Surg Oncol, 1993. **2**(6): p. 335-9; discussion 340.
37. Kinne, D.W., *Controversies in primary breast cancer management.* Am J Surg, 1993. **166**(5): p. 502-8.
38. Fisher, B., et al., *The accuracy of clinical nodal staging and of limited axillary dissection as a determinant of histologic nodal status in carcinoma of the breast.* Surg Gynecol Obstet, 1981. **152**(6): p. 765-72.
39. Veronesi, U., et al., *Distribution of axillary node metastases by level of invasion. An analysis of 539 cases.* Cancer, 1987. **59**(4): p. 682-7.

40. Veronesi, U., et al., *Extent of metastatic axillary involvement in 1446 cases of breast cancer*. Eur J Surg Oncol, 1990. **16**(2): p. 127-33.
41. Helms, G., et al., *Shoulder-arm morbidity in patients with sentinel node biopsy and complete axillary dissection--data from a prospective randomised trial*. Eur J Surg Oncol, 2009. **35**(7): p. 696-701.
42. Silva, O.E. and S. Zurrida, *Breast Cancer: a practical guide*. Oxford: Elsevier, 2000.
43. Musumeci, R., et al., *Indirect lymphography of the breast with iotasul: a vanishing hope?* Lymphology, 1984. **17**(4): p. 118-23.
44. Nieweg, O.E., et al., *Positron emission tomography with fluorine-18-deoxyglucose in the detection and staging of breast cancer*. Cancer, 1993. **71**(12): p. 3920-5.
45. Kuehn, T., et al., *A concept for the clinical implementation of sentinel lymph node biopsy in patients with breast carcinoma with special regard to quality assurance*. Cancer, 2005. **103**(3): p. 451-61.
46. Krag, D.N., et al., *Technical outcomes of sentinel-lymph-node resection and conventional axillary-lymph-node dissection in patients with clinically node-negative breast cancer: results from the NSABP B-32 randomised phase III trial*. Lancet Oncol, 2007. **8**(10): p. 881-8.
47. Braithwaite, L., *The flow of lymph from the ileocaecal angle, and its possible bearing on the cause of duodenal and gastric ulcer*. Br J Surg, 1923. **11**: p. 7-26.
48. Cabanas, R.M., *An approach for the treatment of penile carcinoma*. Cancer, 1977. **39**: p. 456-466.
49. Morton, D.L., et al., *Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma*. Arch Surg., 1992 Apr. **127** (4): p. 392-9.
50. Alex, J.C. and D.N. Krag, *Gamma-probe guided localization of lymph nodes*. Surg Oncol., 1993. **2**(3): p. 137-43.
51. Barranger, E., et al., *Sentinel node biopsy in cervical cancer: state-of-the-art in 2007*. Gynecol Obstet Fertil., 2007 Jun. **35**(6): p. 516-22.
52. Kühn, T., et al., *Sentinel-Node-Biopsie beim Mammakarzinom. Interdisziplinär abgestimmter Konsensus der Deutschen Gesellschaft für Senologie für eine qualitätsgesicherte Anwendung in der klinischen Routine*. Geburtsh Frauenheilk, 2003. **63**: p. 835-840.
53. McMasters, K.M., et al., *Preoperative lymphoscintigraphy for breast cancer does not improve the ability to identify axillary sentinel lymph nodes*. Ann Surg, 2000. **231**(5): p. 724-31.
54. Cox, C.E., et al., *Implementation of new surgical technology: outcome measures for lymphatic mapping of breast carcinoma*. Ann Surg Oncol, 1999. **6**(6): p. 553-61.
55. Husted Madsen, A., et al., *Arm morbidity following sentinel lymph node biopsy or axillary lymph node dissection: a study from the Danish Breast Cancer Cooperative Group*. Breast, 2008. **17**(2): p. 138-47.
56. Veronesi, U., et al., *Axillary metastases in breast cancer patients with negative sentinel nodes: a follow-up of 3548 cases*. Eur J Cancer, 2009. **45**(8): p. 1381-8.
57. Mansel, R.E. and A. Goyal, *European studies on breast lymphatic mapping*. Semin Oncol, 2004. **31**(3): p. 304-10.
58. Kuhnke, E., *Determination of volume by measuring the circumferences*. Folia Angiol, 1976. **24**: p. 228-232.
59. *KiSS - Klinische interdisziplinäre Sentinel Studie*. www.sentinel-online.org Zugriff am 12.11.2009.
60. Goldhirsch, A., et al., *Meeting highlights: International Consensus Panel on the Treatment of Primary Breast Cancer*. J Natl Cancer Inst, 1998. **90**(21): p. 1601-8.

61. Goldhirsch, A., et al., *Meeting highlights: International Consensus Panel on the Treatment of Primary Breast Cancer. Seventh International Conference on Adjuvant Therapy of Primary Breast Cancer.* J Clin Oncol, 2001. **19**(18): p. 3817-27.
62. Goldhirsch, A., et al., *Meeting highlights: updated international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer.* J Clin Oncol, 2003. **21**(17): p. 3357-65.
63. Wittekind, C., H.J. Meyer, and F. Bootz, *TNM-Klassifikation maligner Tumoren, 6. Auflage.* Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York, 2002.
64. Kim, H.J., et al., *Axillary recurrence after negative sentinel lymph node biopsy.* Breast Cancer Res Treat, 2009. **114**(2): p. 301-5.
65. Kim, T., A.E. Giuliano, and G.H. Lyman, *Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in early-stage breast carcinoma: a metaanalysis.* Cancer, 2006. **106**(1): p. 4-16.
66. McMasters, K.M., et al., *Sentinel-lymph-node biopsy for breast cancer--not yet the standard of care.* N Engl J Med, 1998. **339**(14): p. 990-5.
67. Veronesi, U., et al., *Sentinel-lymph-node biopsy as a staging procedure in breast cancer: update of a randomised controlled study.* Lancet Oncol, 2006. **7**(12): p. 983-90.
68. van Wely, B.J., et al., *False-negative sentinel lymph node biopsy.* Br J Surg, 2008. **95**(11): p. 1352-5.
69. Kuehn, T., et al., *Sentinel-node biopsy for axillary staging in breast cancer: results from a large prospective German multi-institutional trial.* Eur J Surg Oncol, 2004. **30**(3): p. 252-9.
70. Schulze, T., et al., *Long-term morbidity of patients with early breast cancer after sentinel lymph node biopsy compared to axillary lymph node dissection.* J Surg Oncol, 2006. **93**(2): p. 109-19.
71. Ronka, R., et al., *One-year morbidity after sentinel node biopsy and breast surgery.* Breast, 2005. **14**(1): p. 28-36.
72. Purushotham, A.D., et al., *Morbidity after sentinel lymph node biopsy in primary breast cancer: results from a randomized controlled trial.* J Clin Oncol, 2005. **23**(19): p. 4312-21.
73. Langer, I., et al., *Morbidity of sentinel lymph node biopsy (SLN) alone versus SLN and completion axillary lymph node dissection after breast cancer surgery: a prospective Swiss multicenter study on 659 patients.* Ann Surg, 2007. **245**(3): p. 452-61.
74. Gill, G., *Sentinel-lymph-node-based management or routine axillary clearance? One-year outcomes of sentinel node biopsy versus axillary clearance (SNAC): a randomized controlled surgical trial.* Ann Surg Oncol, 2009. **16**(2): p. 266-75.
75. Peintinger, F., et al., *Comparison of quality of life and arm complaints after axillary lymph node dissection vs sentinel lymph node biopsy in breast cancer patients.* Br J Cancer, 2003. **89**(4): p. 648-52.
76. Haid, A., et al., *Shoulder-arm morbidity following axillary dissection and sentinel node only biopsy for breast cancer.* Eur J Surg Oncol, 2002. **28**(7): p. 705-10.
77. Swenson, K.K., et al., *Comparison of side effects between sentinel lymph node and axillary lymph node dissection for breast cancer.* Ann Surg Oncol, 2002. **9**(8): p. 745-53.
78. Temple, L.K., et al., *Sensory morbidity after sentinel lymph node biopsy and axillary dissection: a prospective study of 233 women.* Ann Surg Oncol, 2002. **9**(7): p. 654-62.
79. Langer, I., et al., *Axillary recurrence rate in breast cancer patients with negative sentinel lymph node (SLN) or SLN micrometastases: prospective analysis of 150 patients after SLN biopsy.* Ann Surg, 2005. **241**(1): p. 152-8.
80. Francis, W.P., et al., *Improving surgical outcomes: standardizing the reporting of incidence and severity of acute lymphedema after sentinel lymph node biopsy and axillary lymph node dissection.* Am J Surg, 2006. **192**(5): p. 636-9.

81. McLaughlin, S.A., et al., *Prevalence of lymphedema in women with breast cancer 5 years after sentinel lymph node biopsy or axillary dissection: objective measurements*. J Clin Oncol, 2008. **26**(32): p. 5213-9.
82. Sener, S.F., et al., *Lymphedema after sentinel lymphadenectomy for breast carcinoma*. Cancer, 2001. **92**(4): p. 748-52.
83. Wilke, L.G., et al., *Surgical complications associated with sentinel lymph node biopsy: results from a prospective international cooperative group trial*. Ann Surg Oncol, 2006. **13**(4): p. 491-500.
84. Crane-Okada, R., et al., *Long-term morbidity of sentinel node biopsy versus complete axillary dissection for unilateral breast cancer*. Ann Surg Oncol, 2008. **15**(7): p. 1996-2005.
85. Tsai, R.J., et al., *The risk of developing arm lymphedema among breast cancer survivors: a meta-analysis of treatment factors*. Ann Surg Oncol, 2009. **16**(7): p. 1959-72.
86. Bland, K.L., et al., *Can a practicing surgeon detect early lymphedema reliably?* Am J Surg, 2003. **186**(5): p. 509-13.
87. Chau, N., et al., *Asymmetry correction equations for hand volume, grip and pinch strengths in healthy working people*. Eur J Epidemiol, 1998. **14**(1): p. 71-7.
88. McLaughlin, S.A., et al., *Prevalence of lymphedema in women with breast cancer 5 years after sentinel lymph node biopsy or axillary dissection: patient perceptions and precautionary behaviors*. J Clin Oncol, 2008. **26**(32): p. 5220-6.
89. Shamley, D.R., et al., *Changes in shoulder muscle size and activity following treatment for breast cancer*. Breast Cancer Res Treat, 2007. **106**(1): p. 19-27.
90. Del Bianco, P., et al., *Morbidity comparison of sentinel lymph node biopsy versus conventional axillary lymph node dissection for breast cancer patients: results of the sentinella-GIVOM Italian randomised clinical trial*. Eur J Surg Oncol, 2008. **34**(5): p. 508-13.
91. Fisher, B., et al., *Ten-year results of a randomized clinical trial comparing radical mastectomy and total mastectomy with or without radiation*. N Engl J Med, 1985. **312**(11): p. 674-81.
92. Schwartz, G.F., A.E. Giuliano, and U. Veronesi, *Proceedings of the consensus conference on the role of sentinel lymph node biopsy in carcinoma of the breast, April 19-22, 2001, Philadelphia, Pennsylvania*. Cancer, 2002. **94**(10): p. 2542-51.
93. Zakaria, S., et al., *Sentinel node positive breast cancer patients who do not undergo axillary dissection: are they different?* Surgery, 2008. **143**(5): p. 641-7.
94. Langer, I., et al., *Sentinel lymph node biopsy is associated with improved survival compared to level I & II axillary lymph node dissection in node negative breast cancer patients*. Eur J Surg Oncol, 2009. **35**(8): p. 805-13.
95. de Kanter, A.Y., et al., *5-Year follow-up of sentinel node negative breast cancer patients*. Eur J Surg Oncol, 2006. **32**(3): p. 282-6.
96. Roumen, R.M., et al., *Treatment of 100 patients with sentinel node-negative breast cancer without further axillary dissection*. Br J Surg, 2001. **88**(12): p. 1639-43.
97. Chung, M.A., M.M. Steinhoff, and B. Cady, *Clinical axillary recurrence in breast cancer patients after a negative sentinel node biopsy*. Am J Surg, 2002. **184**(4): p. 310-4.
98. Reitsamer, R., et al., *200 Sentinel lymph node biopsies without axillary lymph node dissection -- no axillary recurrences after a 3-year follow-up*. Br J Cancer, 2004. **90**(8): p. 1551-4.
99. Naik, A.M., et al., *The risk of axillary relapse after sentinel lymph node biopsy for breast cancer is comparable with that of axillary lymph node dissection: a follow-up study of 4008 procedures*. Ann Surg, 2004. **240**(3): p. 462-8; discussion 468-71.

100. Veronesi, U., et al., *Sentinel node biopsy in breast cancer: early results in 953 patients with negative sentinel node biopsy and no axillary dissection*. Eur J Cancer, 2005. **41**(2): p. 231-7.
101. Jeruss, J.S., et al., *Axillary recurrence after sentinel node biopsy*. Ann Surg Oncol, 2005. **12**(1): p. 34-40.
102. Swenson, K.K., et al., *Axillary disease recurrence after sentinel lymph node dissection for breast carcinoma*. Cancer, 2005. **104**(9): p. 1834-9.
103. Haid, A., et al., *Medium-term follow-up data after sentinel node biopsy alone for breast cancer*. Eur J Surg Oncol, 2006. **32**(10): p. 1180-5.
104. Takei, H., et al., *Recurrence after sentinel lymph node biopsy with or without axillary lymph node dissection in patients with breast cancer*. Breast Cancer, 2007. **14**(1): p. 16-24.
105. Cox, C., et al., *Survival outcomes in node-negative breast cancer patients evaluated with complete axillary node dissection versus sentinel lymph node biopsy*. Ann Surg Oncol, 2006. **13**(5): p. 708-11.

9 Anhang

9.1 TNM-Klassifikation des Mammakarzinoms, 6. Auflage (2002) [63]

T = Primärtumor

Tis		In situ Karzinom
T1		≤ 2 cm
	T1 mic	≤ 0.1 cm
	T1a	> 0.1 cm bis 0.5 cm
	T1b	> 0.5cm bis 1 cm
	T1c	> 1cm bis 2 cm
T2		> 2 cm bis 5 cm
T3		> 5 cm
T4		Brustwand/ Haut
	T4a	Brustwand
	T4b	Hautödem/ Ulzeration, Satellitenknötchen der Haut
	T4c	4a und 4b
	T4d	Entzündliches Karzinom

N = Lymphknoten

N1	Beweglich axillär	pN1mi	Mikrometastasen > 0.2 mm ≤ 2 mm
		pN1a	1-3 axilläre Lk
		pN1b	A. mammaria interna, klinisch nicht erkennbar
		pN1c	pN1a und pN1b
N2a	Fixiert axillär	pN2a	4-9 axilläre Lk
N2b	A. mammaria interna, klinisch erkennbar	pN2b	A. mammaria interna, klinisch nicht erkennbar/ keine axillären Lk
N3a	Infraklavikulär	pN3a	> 10 axilläre Lk oder infraklavikuläre Lk
N3b	Axillär und A. mammaria interna, klinisch erkennbar	pN3b	a) Axillär und A. mammaria interna, klinisch erkennbar oder
			b) > 3 axilläre und A. mammaria interna, klinisch nicht erkennbar
N3c	Supraklavikulär	pN3c	Supraklavikulär

- als „klinisch erkennbar“ werden Metastasen bezeichnet, die durch klinische Untersuchung oder durch bildgebende Verfahren (ausgeschlossen Lymphszintigraphie) diagnostiziert werden.
- Als „klinisch nicht erkennbar“ werden Metastasen bezeichnet, die durch die Schildwächterlymphknotenuntersuchung nachgewiesen werden.

- *Sentinel*

- pN0(sn) SLN ohne Metastasierung
- pN1(sn) SLN mit Metastasierung

- *isolierte Tumorzellen (ITC)*

Isolierte Tumorzellen sind einzelne Tumorzellen oder ein Cluster von Zellen < 0.2 mm, Nachweis über IHC oder molekulare Methoden, welche mit H.E.-Färbung verifiziert werden. ITC zeigen keine eindeutige metastatische Aktivität im Sinne einer Proliferation oder Stroma Reaktion.

- pN0(i-) histologisch keine regionale Lk-Metastasierung, kein morphologischer Nachweis von ITC
- pN0(i+) histologisch keine regionale Lk-Metastasierung, morphologischer Nachweis von ITC

zitiert nach UICC: TNM, Classification of malignant Tumors, Sixth Edition 2002

M = Metastasen

M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Grading (histopathologischer Grad der Tumorzellendifferenzierung)

G1	Gut differenziert
G2	Mäßig differenziert
G3	Schlecht differenziert
G4	Undifferenziert/ entdifferenziert/ anaplastischer Tumor

9.2 Änderungen in der 6. Auflage gegenüber der 5. Auflage, die N-Klassifikation betreffend (Auszug) [63]

5. Auflage	6. Auflage			Befall infraklavikulärer Lymphknoten
	Befall axillärer Lymphknoten			
	1-3	4-9	≥ 10	
pN1bi	pN1a	pN1a	pN1a	pN3a
pN1bii	-	pN2a	pN3a	pN3a
pN1biii	pN1a	pN2a	pN3a	pN3a
pN1biv	pN1a	pN2a	pN3a	pN3a
pN2	pN1a	pN2a	pN3a	pN3a

9.3 Abkürzungsverzeichnis

- A. Arteria
- Abb. Abbildung
- AI Aromataseinhibitor(en)
- ALND Axillary Lymph Node Dissection
- ap-Projektion Anterior Posterior Projektion
- ASA American Society of Anesthesiologists (Einteilung von Patienten in verschiedene Gruppen bezüglich des körperlichen Zustands)
- BET Brusterhaltende Therapie
- CHT Chemotherapie
- cps counts per second
- DCIS Ductales carcinoma in Situ
- EC Epirubicin/ Cyclophosphamid
- ED Erstdiagnose
- EMG Elektromyographie
- EORTC European Organization for Research and Treatment of Cancer
- ER Östrogenrezeptor
- FEC 5-Fluoruracil/ Epirubicin/ Cyclophosphamid
- GnRH Gonadotropin Releasing Hormone
- H.E. Hämatoxylin-Eosin
- Her-2-neu Onkogen, zugehörig dem epidermal growth factor
- HRT Hormone Replacement Therapy
- IHC Immunhistochemie
- ITC Isolated tumour cells
- kBq Kilobecquerel
- Ki-67 Protein; zellulärer Proliferationsmarker
- LAO-Projektion Left Anterior Oblique-Projektion (linker schräger Durchmesser)
- LAW Lymphabflusswege

- Lk Lymphknoten
- LoE Level of Evidence
- M. Musculus
- MBq Megabecquerel
- MHz Megahertz
- mm Millimeter
- μm Mikrometer
- nm Nanometer
- OP Operation
- PR Progesteronrezeptor
- QLQ Quality of Life Questionnaire
- R Resektionsrand
- RAO-Projektion Right Anterior Oblique-Projektion (rechter schräger Durchmesser)
- SLN Sentinel Lymph Node
- SLNB Sentinel Lymph Node Biopsy
- sn histologisch untersuchte Sentinel Nodes
- Tab. Tabelle
- TAM Tamoxifen
- Tc Technecium
- TNM Tumour Nodes Metastasis (Klassifizierungssystem bösartiger Tumoren)
- UICC Union Internationale Contre le Cancer
- V. Vena

10 Danksagung

Der größte Dank mit tiefer Verbundenheit gilt meinen Eltern Gesine und Prof. Dr. Rainer Kußmaul für ihre immer andauernde Unterstützung und den Glauben an mich.

Meinem Mann Christian danke ich mit großer Liebe für seine Geduld, den Beistand bei computer-technischen Fragen und vor allem, dass er mir in den letzten Wochen der Fertigstellung dieser Arbeit den Rücken frei gehalten hat.

Herrn Dr. M. Wolf danke ich für die Überlassung des Themas dieser Arbeit als auch für die Möglichkeit der Durchführung der Dissertation in der von ihm geleiteten Klinik. Ein besonderer Dank an ihn und das gesamte ärztliche Team des Zentrums für Brustkrankungen Berlin, wo ich die Möglichkeit hatte, Erfahrungen auf dem Gebiet der Senologie in außerordentlich freundlicher und kollegialer Atmosphäre zu erlangen.

Meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. W. Busch danke ich für die Betreuung sowie Durchsicht und Korrektur der Arbeit.

Herrn Dipl.-Phys. J. Pachaly danke ich ganz besonders für seine Unterstützung in allen statistischen Belangen.

Frau Suzana Spethmann, meiner Arbeitsgruppe, danke ich für die erfolgreiche Zusammenarbeit.

Ein gesonderter und herzlicher Dank geht an Frau Dr. M. Paul für die Durchsicht der Arbeit.

Bei allen Schwestern des Zentrums für Brustkrankungen möchte ich mich sehr für die Bereitschaft bedanken, den samstagvormittaglichen „Ansturm“ durch die von uns einbestellten Patientinnen auf das Untersuchungszimmer der Abteilung mitzutragen.

Ein ganz besonderer Dank geht an Frau Sabrina Grow für ihre unschätzbare Hilfe und Koordination mit Terminvergaben und Aktenbestellungen unserer Patientinnen.

Weiterer Dank gilt der Abteilung für Radiologie, besonders Frau Dr. G. Löhr, der Abteilung für Pathologie, Herrn Prof. Dr. V. Loy und Frau Dr. Hodeck, des Vivantes Klinikums Am Urban

und dem Institut für Pathologie am evangelischen Waldkrankenhaus Spandau, insbesondere Herrn Prof. Dr. H. Pickartz, sowie der Abteilung für Radiologie des Gemeinschaftskrankenhauses Havelhöhe in Berlin für die Erläuterungen ihren Fachbereich betreffend in Bezug auf die Sentinel-Lymph-Node-Biopsie.

Ein von Herzen kommender Dank an meine Freunde Anja Strege, Thomas Jebens, Christiane Klöber, Katharina Andres mit Familie sowie Claudia Liebelt und Markus Claus-Liebelt für die stete Aufmunterung, vor allem im Sommer 2006, an den vielen, vielen Untersuchungs-Wochenenden in Berlin.

Allen Patientinnen danke ich für große Bereitschaft und rege Teilnahme an den Untersuchungen, die für diese Dissertation notwendig waren.

11 Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

12 Publikationsliste

- Freier Vortrag:
Operationsbedingte Morbidität nach Sentinel-Lymph-Node-Biopsie und konventioneller axillärer Dissektion beim Mammakarzinom. Eine Analyse von 704 Patientinnen.
Kußmaul J (1), Ercegovic S (2), Busch W (3), Wolf M (4)
(1) Universitäts-Frauenklinik, Heidelberg, (2) Vivantes-Klinikum im Friedrichshain, Frauenklinik, Berlin, (3) Berlin, (4) Vivantes-Klinikum am Urban, Zentrum für Brustkrankungen, Berlin
27. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Senologie, Lübeck, 21.-23. Juni 2007, Abstracts, Senologie 2007; 2: 105-142 Georg Thieme Verlag KG Stuttgart New York
- Poster:
Häufigkeit des axillären Rezidivs nach Sentinel-Lymph-Node-Biopsie im Vergleich zur konventionellen axillären Dissektion beim Mammakarzinom. Eine retrospektive Analyse von 704 Patientinnen.
Kußmaul J (1), Ercegovic S (2), Busch W (3), Wolf M (4)
(2) Universitäts-Frauenklinik, Heidelberg, (2) Vivantes-Klinikum im Friedrichshain, Frauenklinik, Berlin, (3) Berlin, (4) Vivantes-Klinikum am Urban, Zentrum für Brustkrankungen, Berlin
27. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Senologie, Lübeck, 21.-23. Juni 2007, Abstracts, Senologie 2007; 2: 105-142 Georg Thieme Verlag KG Stuttgart New York
- Poster:
Prognostische und therapeutische Relevanz von Mikrometastasen in Sentinel Lymphknoten (SLN) bei Mamma-Carcinomen
Ercegovic S, Kußmaul J, Stremovskaia T, Wolf M, Busch W
27. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Senologie, Lübeck, 21.-23. Juni 2007, Abstracts, Senologie 2007; 2: 105-142 Georg Thieme Verlag KG Stuttgart New York

- Poster:
Konservative Behandlung einer Leberruptur bei HELLP-Syndrom im Wochenbett und Zustand nach Sectio.
Kußmaul J, Fischer J, Ercegovic S, Joschko K, Reiher H, Roloff D, Junge G, Mendling W
55. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), Hamburg, 14.-17. September 2004,
Archives of Gynecology and Obstetrics, Supplement to Volume 270, September 2004
- Freier Vortrag:
Die Wertigkeit der sonographisch geführten Vakuumbiopsie als minimal-invasive diagnostische Methode
Gissler J, Schein B, Wolf M, Kußmaul J
25. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Senologie, Stuttgart, 8.-10. September 2005,
Abstracts, Senologie 2005; 3: 147-205, Georg Thieme Verlag KG Stuttgart New York
- Prognostic impact of hemoglobin levels before and during carboplatin/taxane-based chemotherapy in patients with primary invasive epithelial ovarian cancer.
Eichbaum MH, Weiss LM, Bruckner T, Schneeweiss A, Sinn HP, Gebauer G, Fersis N, Kussmaul J, Sohn C
Med Sci Monit. 2009 Apr; 15(4): CR 156-63

Erklärung

„Ich, Julia Kußmaul, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: *Die Sentinel-Lymph-Node-Biopsie beim Mammakarzinom. Operationsbedingte Morbidität und axilläre Rezidive im Vergleich zur axillären Dissektion* selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“