

Aus dem Interdisziplinären Brustzentrum
der Kliniken Essen-Mitte -
Evangelische HuysSENS-Stiftung/Knappschaft GmbH

DISSERTATION

Prospektive Evaluation der Rolle einer präoperativen Lymphszintigraphie
vor axillärer Sentinellymphonodektomie beim primären Mammakarzinom

Zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité — Universitätsmedizin Berlin

von

Jana Mulowski

Datum der Promotion: 03.12.2021

Vorwort

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden veröffentlicht in:

DOI: 10.1200/JCO.18.02092 Journal of Clinical Oncology 37, no. 17 (June 10, 2019)
1490-1498 / Veröffentlicht online 01.05.2019.

Sherko Kuemmel, Johannes Holtschmidt, Bernd Gerber, Albert Von der Assen, Joerg Heil, Marc Thill, David Krug, Christian Schem, Carsten Denkert, Juliane Lubitz, Jens Uwe Blohmer, Mattea Reinisch, Michael Hötzeltdt, Fenja Seither, Valentina Nekljudova, Ilka Schwidde, Klara Uhrhan, Gunter Von Minckwitz, Mahdi Rezai, Jana Mulowski, Sibylle Loibl, Thorsten Kuehn. Prospective, Multicenter, Randomized Phase III Trial Evaluating the Impact of Lymphoscintigraphy as Part of Sentinel Node Biopsy in Early Breast Cancer: SenSzi (GBG80) Trial. J Clin Oncol 2019; 37(17):1490-1498

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	5
Tabellenverzeichnis	6
Abkürzungsverzeichnis	7
Abstract	8
1. Einleitung	10
1.1. Epidemiologische Aspekte des Mammakarzinoms	10
1.2. Überblick zu Diagnostik und Therapie des frühen Mammakarzinoms	11
1.3. Etablierung der Sentinellymphonodektomie als diagnostisches Procedere beim Mammakarzinom	13
2. Aufgabenstellung	15
3. Methodik	16
3.1. Untersuchungsgut und -bedingungen	16
3.1.1. Studiendesign	16
3.1.2. Ein- und Ausschlusskriterien	18
3.1.3. Statistik	19
3.1.4. Rahmenbedingungen und Studienpopulation	21
3.2. Untersuchungsablauf	22
3.2.1. Nuklearmedizin: Ablauf der Sentinelmarkierung	22
3.2.2. Mamma-Chirurgie: die Sentinellymphonodektomie	24
4. Ergebnisse	26
4.1. Gründe für den Ausschluss aus der Studie	26
4.2. Basisdaten der Patientinnen	27
4.3. Angaben zur Injektion des Radiotracers	30
4.4. Studienergebnisse: Primärer Endpunkt	31
4.4.1. Anzahl histologisch detektierter Sentinellymphknoten	31
4.4.2. Subgruppenanalyse	32
4.5. Studienergebnisse: Sekundäre Endpunkte	34
4.5.1. Detektionsrate positiver axillärer Lymphknoten	34
4.5.2. Rate komplettierender Axilladissektionen bei positivem Nodalstatus	35
4.5.3. Vergleich der Detektionsraten von Lymphszintigraphie und Sentinellymphonodektomie	36
5. Diskussion	38
5.1. Bewertung der Ergebnisse	38
5.2. Einordnung der Studienergebnisse im aktuellen Kontext	40
5.3. Limitationen und Ausblick	45

6. Zusammenfassung und Schlussfolgerung	46
7. Literaturverzeichnis	47
Eidesstattliche Versicherung	59
Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen	60
Lebenslauf	62
Publikationsliste	63
Danksagung	64

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schematische Darstellung des Studiendesigns	17
Abbildung 2: Schematische Darstellung der 10%-Nicht-Unterlegenheitsgrenze $\geq -0,27$	19
Abbildung 3: ^{99m}Tc -Radionuklid in einer Spritze, vorbereitet zur Injektion	22
Abbildung 4: Zirkumareoläre Injektion des Radionuklids in die betroffene Mamma	22
Abbildung 5: Darstellung der Injektionsstelle vor Konturendarstellung	22
Abbildung 6: Darstellung der Injektionsstelle nach Konturendarstellung	23
Abbildung 7: Frontale Darstellung der Lymphabflusswege und der SLN	22
Abbildung 8: Seitliche Darstellung der Lymphabflusswege und der SLN	23
Abbildung 9: Frontale Darstellung im lymphszintigraphischen Befund	22
Abbildung 10: Seitliche Darstellung im lymphszintigraphischen Befund	23
Abbildung 11: Manuell geführte Gammasonde zur intraoperativen SLN Darstellung	24
Abbildung 12: Manuell geführte Gammasonde zur intraoperativen SLN Darstellung	25
Abbildung 13: Operationssitus: Axilla mit Schnitt zur SLNE	24
Abbildung 14: Operationssitus: Entfernen des SLN	24
Abbildung 15: Operationssitus: Axilla nach SLNE	25
Abbildung 16: In vitro Messung der Radioaktivität der entnommenen SLN	25
Abbildung 17: Messen der axillären Restaktivität nach SLNE	24
Abbildung 18: Manuelle Gammasonde (intraoperativ, steril)	25
Abbildung 19: Anzahl histologisch detektierter SLN	31

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Patientinnen mit Ausschluss aus dem (m)ITT Datenset, mit Gründen	26
Tabelle 2: Baseline Charakteristika	27
Tabelle 3: Daten zur Injektion des radioaktiven Tracers	30
Tabelle 4: Anzahl histologisch detektierter SLN	31
Tabelle 5: Anzahl histologisch detektierter SLN - Subgruppen	32
Tabelle 6: Positiver Nodalstatus der SLN nach SLNE	34
Tabelle 7: Positiver Nodalstatus der SLN nach SLNE (Statistische Analyse)	34
Tabelle 8: Rate an Patientinnen mit mindestens 1 positiven Non-SLN bei pN0 (sn)	34
Tabelle 9: Rate komplettierender ALND bei pN+	35
Tabelle 10: Rate komplettierender ALND bei pN+ (Statistische Analyse)	35
Tabelle 11: Detektionsrate der LSG für mindestens 1 SLN	36
Tabelle 12: Detektionsrate der Gammasonde (intraoperativ) für mindestens 1 SLN	36
Tabelle 13: Detektion von mindestens 1 SLN - LSG vs. Gammasonde, Arm A und B	37
Tabelle 14: Detektion von mindestens 1 SLN - LSG vs. Gammasonde, Arm A	37
Tabelle 15: Detektion von mindestens 1 SLN - LSG vs. Gammasonde, Arm B	37

Abkürzungsverzeichnis

ALND I + II	Axilläre Lymphonodektomie Level I + II, ggf. III
BET	Brusterhaltende Therapie
CI	Konfidenzintervall
cN0	Klinisch negativer Nodalstatus (palpatorisch / sonographisch)
cN+	Klinisch positiver Nodalstatus
cT1	Klinisch invasives Mammakarzinom ≤ 2 cm
cT2	Klinisch invasives Mammakarzinom > 2 bis ≤ 5 cm
cT3	Klinisch invasives Mammakarzinom > 5 cm
DCIS	Ductales Carcinoma in Situ
ER	Östrogenrezeptor Status
FNR	Falsch-Negativ Rate
G3	High grade (gering differenziertes Tumorgewebe)
HER2	Human epidermal growth factor receptor 2
HR	Hormonrezeptor Status
LSG	Lymphszintigraphie
MBq	Megabecquerel
(m)ITT	(modifizierte) Intention To Treat
PgR	Progesteronrezeptor Status
pN0	Histopathologisch negativer Nodalstatus
pN+	Histopathologisch positiver Nodalstatus
SLN	Sentinellymphknoten
SLNE/B	Sentinellymphonodektomie / Sentinel-Biopsie
StD	Standard deviation (Standardabweichung)
^{99m}Tc	Technetium-99 basiertes Radiokolloid
TNBC	Triple negative breast cancer

Abstract

Prospektive Evaluation der Rolle einer präoperativen Lymphszintigraphie vor axillärer Sentinellymphonodektomie beim primären Mammakarzinom

Die Relevanz der präoperativen Lymphszintigraphie ist nicht ausreichend geklärt. In dieser prospektiven, randomisierten, operativen Studie sollte die Nicht-Unterlegenheit der Sentinel-Biopsie ohne vorherige Lymphszintigraphie aufgezeigt werden.

286 Patientinnen mit Mammakarzinom im Frühstadium wurden in zwei Studienarme randomisiert. Die Lymphszintigraphie wurde bei allen Patientinnen präoperativ durchgeführt. Im Arm A wurde der Befund durch den Operateur eingesehen, im Arm B nicht. Die Gegenüberstellung der Arme erfolgte anhand der durchschnittlichen Anzahl entnommener Sentinellymphknoten pro Patientin, da diese mit der Falsch-Negativ Rate korreliert. Zum Nachweis der Ebenbürtigkeit der Sentinellymphonodektomie ohne Lymphszintigraphie war das einseitige 95%-Konfidenzintervall für die Mittelwertdifferenz der Sentinellymphknoten, Arm B - Arm A, kleiner -0.27 erforderlich (Nicht-Unterlegenheitsgrenze: 10%). Sekundär erfolgte der Vergleich der Arme in Bezug auf die onkologische Sicherheit. Bei Kongruenz der Raten positiver Sentinellymphknoten und sekundärer Axilladisektionen, sowie der Detektionsraten durch Lymphszintigraphie versus Gammasonde galt die Sentinel-Biopsie ohne Lymphszintigraphie als zuverlässig.

Pro Patientin wurden durchschnittlich 2,56 Sentinellymphknoten in Arm A und 2,40 Sentinellymphknoten in Arm B reseziert. Die Mittelwertdifferenz lag mit absolut 0,17 [einseitiges 95% CI (-0.44, +∞), p=0,84] unterhalb der Nicht-Unterlegenheitsgrenze. Die Rate positiver Sentinellymphknoten war in beiden Armen vergleichbar [OR 0,98, 95%CI (0,57, 1,70), p=0,95], ebenso die Rate komplettierender Axilladisektionen [OR 0,89, 95%CI (0,34, 2,33), p=0,81]. Die lymphszintigraphische Detektionsrate wies keinen Unterschied zwischen beiden Armen auf [Arm A: 95,8% (136/142); Arm B: 98,6% (142/144); p=0,15]. Bezüglich der intraoperativen Detektionsrate konnte ein Vorteil des Arms B vermerkt werden [Arm A: 97,2% (138/142); Arm B: 100,0% (144/144); p=0,04].

Basierend auf den Ergebnissen dieser Studie wurde die operative Gleichwertigkeit und die onkologische Sicherheit der Sentinel-Biopsie ohne vorausgehende Lymphszintigraphie nachgewiesen.

Abstract

Prospective evaluation of the impact of preoperative lymphoscintigraphy prior to axillary sentinel node biopsy in early stage breast cancer

The relevance of preoperative lymphoscintigraphy has not been sufficiently clarified. This prospective, randomized, surgical study aimed to demonstrate the non-inferiority of sentinel biopsy without preliminary lymphoscintigraphy.

286 patients with early breast cancer were randomized into two study arms. Lymphoscintigraphy was performed preoperatively in all patients. In arm A, the findings were viewed by the surgeon; in arm B, they were not. The arms were compared on the basis of the average number of sentinel lymph nodes removed per patient, as this correlates with the false-negative rate. To demonstrate the equality of sentinel node biopsy without lymphoscintigraphy, it was required for the one-sided 95% confidence interval for the difference in means in sentinel lymph nodes, Arm B - Arm A, to be less than -0.27 (non-inferiority margin: 10%). Secondary, the study arms were compared regarding oncologic safety. In case of consistency of the rates of positive sentinel lymph nodes and the rates of secondary axillary dissections, further of the detection rates by lymphoscintigraphy versus gamma probe, sentinel node biopsy without lymphoscintigraphy was considered reliable.

An average of 2.56 sentinel lymph nodes in arm A and 2.40 sentinel lymph nodes in arm B were resected per patient. The difference in means was 0.17 in absolute numbers [one-sided 95% CI (-0.44, $+\infty$), $p=0.84$], thus below the non-inferiority margin. The rate of positive sentinel lymph nodes was comparable in both arms [OR 0.98, 95%CI (0.57, 1.70), $p=0.95$], as was the rate of secondary axillary dissections [OR 0.89, 95%CI (0.34, 2.33), $p=0.81$]. The lymphoscintigraphic detection rate showed no difference between the two arms [arm A: 95.8% (136/142); arm B: 98.6% (142/144); $p=0.15$]. Concerning the intraoperative detection rate, an advantage of arm B was detected [arm A: 97.2% (138/142); arm B: 100.0% (144/144); $p=0.04$].

Based on the results of this study, the surgical equivalence and oncologic safety of sentinel node biopsy without preceding lymphoscintigraphy was demonstrated.

1. Einleitung

1.1. Epidemiologische Aspekte des Mammakarzinoms

Das Mammakarzinom ist die häufigste Krebserkrankung der Frau in Deutschland ⁽⁶⁾ mit rund 69.000 Neuerkrankungen jährlich beziehungsweise 165 Fällen pro 100.000 Einwohner und Jahr (Stand 2016). Männer sind mit insgesamt 710 Neuerkrankungen pro Jahr deutlich seltener betroffen. Das Verhältnis der Erkrankungen bei Mann und Frau liegt bei rund 1:100 ⁽²⁾.

Mit 18.295 Todesfällen stellt der Brustkrebs die insgesamt neunthäufigste Todesursache dar, bei Frauen die fünfhäufigste (Stand 2015) ⁽⁴⁾. Unter den Todesfällen durch Krebserkrankungen befindet sich das Mammakarzinom Geschlechter übergreifend an dritter Stelle (Stand 2019) ⁽⁵⁾.

Trotz der seit 1970 gestiegenen Neuerkrankungszahlen bleibt die Zahl der Sterbefälle in etwa konstant ⁽³⁾. Mit der stetigen Optimierung von Diagnostik und Therapie konnte die 5-Jahres-Überlebensrate für Frauen auf über 80% gehoben werden ^(2, 6).

Das Lebenszeitrisko für Brustkrebs liegt für Frauen weiterhin bei 12,8%. Demnach wird in etwa jede achte Frau einmal im Leben an Brustkrebs erkranken ⁽²⁾.

In Anbetracht des hohen Risikos, Inzidenz und Sterberate wird die Notwendigkeit fortwährend neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse zu der Thematik deutlich.

1.2. Überblick zu Diagnostik und Therapie des frühen Mammakarzinoms

Die Wahl der Behandlungsstrategie ist eine Einzelfallentscheidung bezüglich der individuellen Patientin, basiert aber auf nationalen Therapieempfehlungen (7, 23). Optimaler Weise erfolgt die Festlegung der Therapie im Rahmen einer Tumorkonferenz in einem interdisziplinären Brustzentrum.

Präventive Früherkennungsmaßnahmen richten sich nach der individuellen Risikoeinschätzung. Hierbei ist der größte Risikofaktor die genetische Prädisposition, vor allem die BRCA1/2-Mutation. Weitere Risikofaktoren sind: fortgeschrittenes Alter, kumulativ erhöhte Östrogenspiegel bei keiner oder wenigen Schwangerschaften, Noxen wie Nikotin, Alkohol und ionisierende Strahlung (7). Die nationalen Leitlinien empfehlen die klinische Basisuntersuchung der Brust ab dem 30. Lebensjahr und das Mammographie-Screening ab dem 50. Lebensjahr. Bei Vorliegen genetischer Risikokonstellationen werden Früherkennungsmaßnahmen ab dem 25. Lebensjahr empfohlen (7, 23).

Die Primärtherapie richtet sich nach der Tumordignität und -entität, dem Rezeptorstatus und dem Entartungsgrad. Bei invasiven Läsionen und prä-invasiven Läsionen (Carcinoma in Situ) wird die komplette Entfernung der Läsion mit freien Resektionsrändern (R0-Status) angestrebt. Nach Möglichkeit soll die Brusterhaltende Therapie (BET) einer Mastektomie vorgezogen werden (23). Bei lokal fortgeschrittenem Mammakarzinom (T4) ist eine primäre Operation nicht immer möglich und die primäre Systemtherapie mit dem Ziel des Downstaging indiziert. Dadurch wird neoadjuvant eine Volumenreduktion des Herdes erreicht. So kann ein primär ausgedehntes oder inoperables Karzinom in sano mit geringer Morbidität reseziert werden. Bei einem inflammatorischen Mammakarzinom ist ein brusterhaltendes Vorgehen nicht möglich.

Für die optimale Therapieplanung des Mammakarzinoms muss der HER2neu- und der Hormonrezeptor Status bekannt sein. Die Indikation zur Chemotherapie ist abhängig von dem zugrundeliegenden Subtyp des Mammakarzinoms. Bei triple negativen (TNBC) oder HER2neu positiven Karzinomen besteht die Indikation zur adjuvanten oder neoadjuvanten Chemotherapie. Patientinnen mit HER2neu positivem Mammakarzinom erhalten zusätzlich die Empfehlung zur Gabe des monoklonalen Antikörpers Trastuzumab alleine oder in Kombination mit Pertuzumab für insgesamt 18 Gaben. Bei Nachweis eines Hormonrezeptor (HR) positiven Mammakarzinoms ist der Nutzen der Chemotherapie abhängig von der Proliferation des Tumors (Proliferationsmarker Ki-67), dem Lymphknotenstatus und gegebenenfalls von der molekulargenetischen Expression (Genexpressionsanalyse). Ist die Indikation zur Chemotherapie gegeben, kann die

zytostatische Therapie, gegebenenfalls in Kombination mit der zielgerichteten anti-HER2neu Therapie, eine signifikante Senkung der Mortalität herbeiführen, sowohl bei kurativer Intention, als auch subgruppenabhängig bei metastasierten Patientinnen ⁽²⁴⁾. Es kommt üblicherweise eine Kombination von Anthrazyklinen, Alkylantien und Taxanen zum Einsatz. De-Eskalationsstrategien sind hier subgruppenspezifisch im Fokus der Forschung ^(71, 72). Um die optimale antihormonelle Therapie bei positivem Hormonrezeptorstatus zu bestimmen, muss der Menopausenstatus bekannt sein. Für postmenopausale Frauen kommen Aromatasehemmer allein oder in der Sequenz mit Tamoxifen zum Einsatz. Die endokrine Therapie erfolgt über einen Zeitraum von mindestens fünf Jahren ^(7, 23). Bei hohem Rückfallrisiko kann die Therapie auf sieben bis zehn Jahre ausgedehnt werden ⁽⁷³⁾. Es wird empfohlen, nach einer BET eine perkutane Radiatio durchzuführen. Diese Vorgehensweise hat einen positiven Effekt auf das Gesamtüberleben und die Rezidivrate. Auch nach einer Mastektomie kann eine postoperative Bestrahlung vorteilhaft sein. Eine Indikation hierfür besteht bei lokal fortgeschrittenen Befunden (T3/T4), nicht möglicher Nachresektion bei R1-Situation und/oder positivem Lymphknotenstatus ⁽²³⁾.

Jede Polychemotherapie hat allgemeine und substanzspezifische Nebenwirkungen. Zu den allgemeinen Nebenwirkungen gehören Mukositis, Myelosuppression, Emetogenität, Gonadenschädigung und Alopezie. Die Kardiotoxizität ist bei HER2neu gerichteten Antikörpern und Anthrazyklinen zu berücksichtigen. Die Lungenfibrose ist nach taxanhaltiger Therapie möglich.

Alles umfassend soll die Versorgung einer Patientin mit Brustkrebs unter der Prämisse einer individuell auf den Einzelfall abgestimmten, ganzheitlichen Betreuung erfolgen.

Bei weniger fortgeschrittenen Tumoren zeigt sich der axilläre Nodalstatus häufig klinisch unauffällig. Bei diesen Patientinnen erfolgt im Rahmen der BET oder Mastektomie die offene chirurgische diagnostische Exploration der Axilla in Form der Entfernung des Sentinellymphknotens (SLN). Bei einem Metastasen freien SLN kann auf eine Axilladisektion (ALND) verzichtet werden. Bei Nachweis von Makrometastasen im SLN ist von weiteren befallenen Lymphknoten auszugehen. Konsekutiv muss dann eine komplettierende ALND mit Entfernung von aktuell ca. 10 Lymphknoten erfolgen ⁽²³⁾. Verschiedene De-Eskalationsstrategien der axillären Intervention sind aktuell Gegenstand der Forschung; sowohl die Rolle der Bestrahlung und der operativen Intervention bei positiven axillären Lymphknoten als auch die Reduktion des operativen und administrativen Aufwandes ^(1, 13-14, 22).

Die vorliegende Arbeit untersucht, ob die Lymphszintigraphie heutzutage eine Rolle spielt und reiht sich damit in die De-Eskalationstrategien beim frühen Mammakarzinom ein.

1.3. Etablierung der Sentinellymphonodektomie als diagnostisches Procedere beim Mammakarzinom

Der axilläre Nodalstatus ist ein entscheidender Prognosefaktor für das krankheitsfreie und Gesamtüberleben der Patientinnen mit der Erstdiagnose des frühen Mammakarzinoms.

Bis in die 1960er Jahre war es üblich, die radikale Mastektomie nach Rotter-Halsted durchzuführen. Hierbei wurde die Entfernung der Brust und der darunter liegenden Mm. pectoralis major und minor sowie eine komplette ALND bis Level III, und zum Teil auch die Resektion der supra- und infraclaviculären und mediastinalen Lymphknoten, durchgeführt.

Die allgemeine These von der Existenz eines Wächter-Lymphknotens hat ihren Ursprung in einer 1977 von RM Cabanas veröffentlichten Studie zum Peniskarzinom. Daraus ging hervor, dass es für die Lymphe aus der Umgebung eines soliden Primarius grundsätzlich einen Lymphknoten geben muss, der als erster drainiert wird und eine Filterstation darstellt. Bei Abwesenheit von Tumorzellen im SLN ist im nachgeschalteten Abflussgebiet nicht von Metastasen auszugehen ⁽⁹⁾.

1992 beschrieben Morton et al. eine Methode zur Darstellung der lymphatischen Abflussbahn mithilfe von Isosulfan-Blau (Patentblau V) für das maligne Melanom ⁽¹⁰⁾.

Krag et al. berichteten 1993 vom direkten lymphatischen Mapping des SLN mithilfe eines Radioisotops und einer manuell geführten Gammasonde. Sie zeigten die Vergleichbarkeit von Radioisotopen und Patentblau bezüglich der Lokalisation von SLN ⁽³⁵⁾.

Im Anschluss haben zahlreiche Studien nachgewiesen, dass die weniger invasive SLNE bei gleichbleibender Sensitivität eine Reduktion der Morbidität ermöglicht ⁽¹⁵⁻²¹⁾ wie die Verkürzung der Operationsdauer durch Reduktion des chirurgischen Aufwandes, die genauere histopathologische Aufarbeitung mit immunhistochemischer Untersuchung und die Reduktion des Risikos des Lymphödems ⁽¹²⁾.

Die SLNE wurde als fester Bestandteil der Regelversorgung in der Senologie etabliert. Aktuell dient sie der Erfassung des axillären Nodalstatus bei Patientinnen mit klinisch unauffälligen axillären Lymphknoten (cN0).

Durch Ausbleiben der ALND bei negativem SLN [pN0 (sn)] konnte die Berechnung der Falsch-Negativ Rate (FNR) nicht mehr erfolgen. Sie repräsentiert den Anteil an Patientinnen mit histologisch gesicherten Lymphknotenmetastasen, welche inkorrekt Weise durch die SLNE als pN0 (sn) eingestuft wurden. Die Einschätzung der FNR erfolgt aktuell mit der Anzahl histologisch detektierter SLN als Surrogatmarker. Die negativ proportionale Korrelation wurde durch folgende Beobachtung festgestellt:

die FNR stieg an, wenn nur die „hottest spots“ entfernt wurden, also nur die am stärksten anreichernden SLN. Sie sank bei einer größeren Anzahl identifizierter und exzidiertes SLN (26, 28-31). Pesek et al. konnten im Rahmen einer großen Metaanalyse ermitteln, dass die FNR der SLNE etwa 8% beträgt (36). Ein falsch-negativer Befund kann auf einen Metastasen durchsetzten SLN zurückgeführt werden. Ein Tumorbefall führt zur Obstruktion der lymphatischen Sinusoide im SLN. Dadurch wird der Lymphabfluss inklusive des injizierten Radiotracers zu einem anderen Non-Sentinellymphknoten umgeleitet beziehungsweise gar nicht von den axillären Lymphknoten aufgenommen. Es kommt zur Retention des Tracers in diesem Lymphknoten mit dem Resultat eines radioaktiven Signals in diesem Non-Sentinellymphknoten statt im wahren SLN (37) oder auch zu dem Ausbleiben eines radioaktiven Signals in der Axilla. In diesem Fall ist die ALND lege artis durchzuführen.

Bei Verdacht auf oder gesichertem histologisch positivem Nodalstatus schließt sich die ALND an. In Anlehnung an die AMAROS- und die ACOSOG z0011- Studie kann unter bestimmten Voraussetzungen auch bei Befall des SLN auf die ALND verzichtet werden (13, 14); bei Indikation zur adjuvanten Radiatio und nur maximal zwei positiven SLN.

2. Aufgabenstellung

Die Methode der SLNE zur Erfassung des Nodalstatus bei klinisch nodal negativem, frühem Mammakarzinom hat sich in den letzten Jahrzehnten als vorteilhaft gegenüber der ALND erwiesen. Sie hat als neuer Standard in der Patientenversorgung Einzug erhalten. Nach der Etablierung des Procedere stellt sich die Frage nach Optimierung.

Die vorliegende Arbeit untersucht den Nutzen einer präoperativen Lymphszintigraphie (LSG) vor axillärer SLNE beim primären Mammakarzinom.

In der nationalen S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms wird die LSG nicht eindeutig gefordert ⁽⁷⁾. Die Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie spricht im Rahmen der aktuellen Leitlinien keine eindeutige Empfehlung zur Durchführung einer LSG aus ⁽²³⁾. Die nationale S1-Leitlinie der Nuklearmedizin zur Verfahrensanweisung für die technische Durchführung der nuklearmedizinischen SLN-Diagnostik setzt die Durchführung der LSG voraus ⁽¹¹⁾. Im klinischen Alltag wird die Untersuchung regelmäßig durch die Nuklearmediziner im Rahmen der Lymphknotenmarkierung präoperativ durchgeführt.

Die Lymphe aus der Mamma fließt anatomisch bedingt größtenteils in die 30 bis 60 axillären Lymphknoten auf der ipsilateralen Seite ab. Damit ist die topografische Lage des SLN beim Mammakarzinom vorhersehbar und in der Axilla zu erwarten. In seltenen Fällen erfolgt der Lymphabfluss in das Stromgebiet der A. mammaria interna, beispielsweise bei Voroperationen an der Mamma oder der Axilla. Die Entfernung der Lymphknoten in diesem Bereich sollte auch bei Nachweis nicht durchgeführt werden ⁽²³⁾.

Es stellt sich die Frage nach dem Mehrwert der szintigraphischen Darstellung der axillären SLN für das weitere diagnostische Procedere. Im Folgenden wird diese Fragestellung im Rahmen einer prospektiven, randomisierten, operativen Studie beleuchtet. Durch Verblindung des Operateurs bezüglich des lymphszintigraphischen Befundes im experimentellen Arm wird die Notwendigkeit der präoperativen Lymphszintigraphie geprüft. Es wird angenommen, die SLNE sei auch unter Ausschluss der präoperativen LSG sicher und ohne Einbuße der Sensitivität anwendbar.

3. Methodik

3.1. Untersuchungsgut und -bedingungen

3.1.1. Studiendesign

Es handelt sich um eine prospektive, randomisierte, operative Studie zur Evaluation der Rolle der präoperativen LSG vor axillärer SLNE beim primären Mammakarzinom. Die vorliegende Studie beinhaltet die Teilauswertung der in den Kliniken Essen-Mitte erhobenen Daten (N=286) aus der multizentrischen SenSzi-Studie (N=1163) ⁽⁸⁾. Die Patientinnen wurden im 1:1 Verhältnis in zwei Arme randomisiert und beide Studienarme einander gegenübergestellt. Bei Patientinnen in Arm A hatte der Operateur präoperativ Einsicht in den lymphszintigraphischen Befund. In Arm B hatte der Operateur keine Einsicht des Befunds (verblindet). Das Studiendesign ist in Abbildung 1 dargestellt.

Das primäre Studienziel ist das Aufzeigen der Nicht-Unterlegenheit der SLNE ohne Kenntnis der LSG im Vergleich zur SLNE mit Kenntnis der LSG. Bestimmt wird die Nicht-Unterlegenheit durch den Vergleich der Anzahl entnommener SLN in beiden Gruppen.

Die sekundären Studienziele sind der Vergleich beider Studienarme im Bezug auf die Anzahl positiver SLN bei Patientinnen mit cN0-Situation und die Rate sekundärer ALND bei positivem SLN, sowie der Vergleich beider Studienarme im Bezug auf die bildgebende Identifikationsrate (Detektionsrate) durch LSG und intraoperativ durch die Gammasonde.

Auf diese Weise lassen sich folgende Fragestellungen beantworten: Ist die Unterlassung der LSG mit einer höheren FNR verbunden? Werden dadurch befallene Lymphknoten übersehen? Hat der Wegfall der LSG das Unterlassen notwendiger Therapiemaßnahmen zur Folge? Lässt sich durch die manuell geführte Gammasonde eine dem nuklearmedizinischen Verfahren ebenbürtige Detektionsrate erzielen?

Die Studie hatte kein Follow Up implementiert. Nach abgeschlossener axillärer Intervention galt sie als beendet.

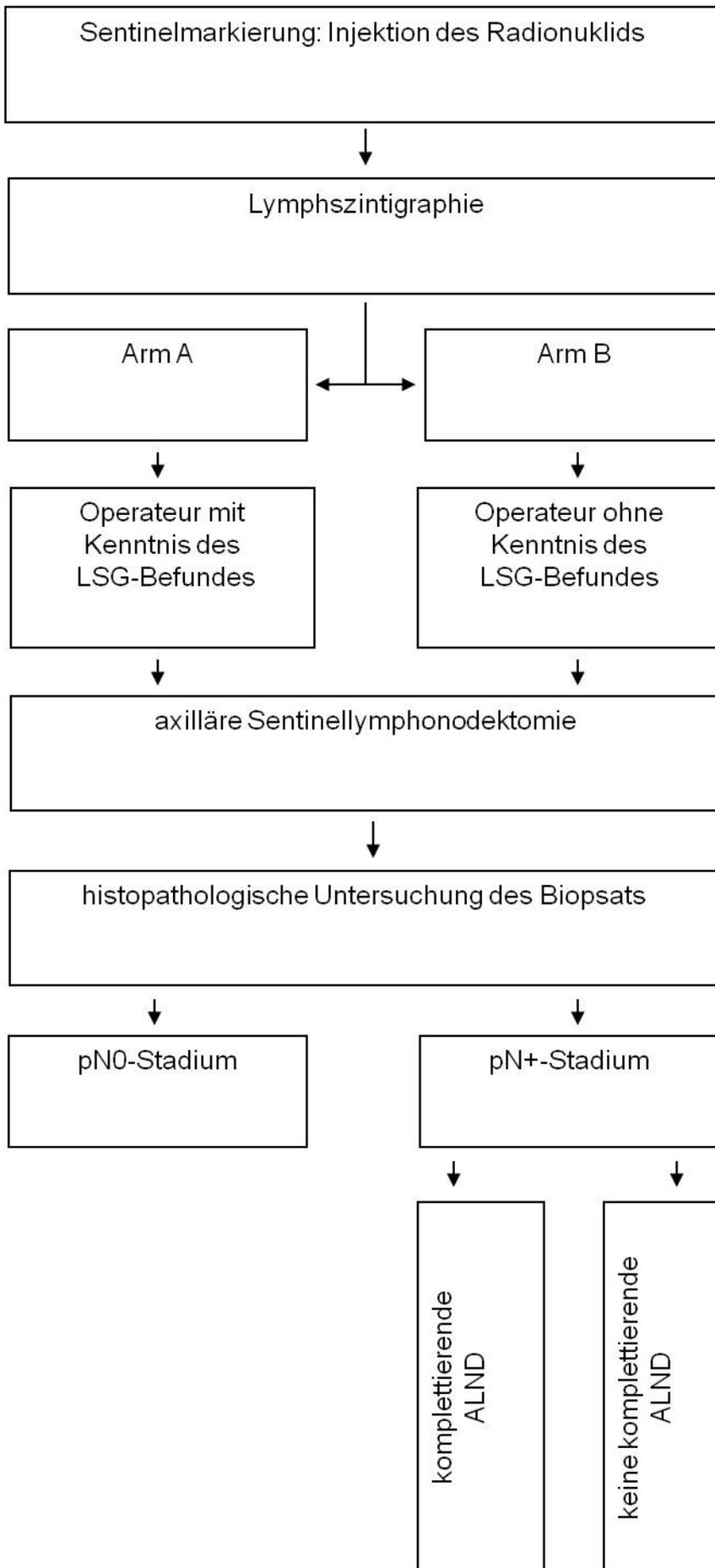


Abbildung 1: Schematische Darstellung des Studiendesigns

3.1.2. Ein- und Ausschlusskriterien

Für die Studie geeignet galten Patientinnen mit folgenden Charakteristika:

- Volljährigkeit (>18 Jahre),
- Aufklärungs- und Einwilligungsfähigkeit,
- Ausreichender Performance Status mit Karnofsky Index $\geq 70\%$ oder ECOG ≤ 1 ,
- Stanzbioptisch gesichertes invasives Mammakarzinom cT1-3, cN0, cM0,
- Ausgedehntes DCIS >5cm beziehungsweise DCIS >2,5cm und G3,
- Unifokales, multifokales, multizentrisches Karzinom,
- Bilaterales Karzinom mit Datenerhebung nur zum prognostisch ungünstigeren Tumor,
- SLNE vor geplanter neoadjuvanter endokriner oder Chemo- Therapie durchgeführt.

Nicht in die Studie eingeschlossen wurden Patientinnen mit Nachweis von mindestens einem der folgenden Ausschlusskriterien:

- Lokal fortgeschrittener Tumor T4,
- Inflammatorisches Mammakarzinom,
- Extramammärer Tumor,
- Metastasiertes Mammakarzinom M1,
- Positiver klinischer Nodalstatus cN+,
- Positive präoperative Lymphknoten-Biopsie,
- Rezidiv-Situation,
- Schwangerschaft,
- Größere Voroperation an der Mamma ab Quadrantektomie oder Zustand nach Axilla-Operation mit möglicherweise verändertem Lymphabfluss,
- Unverträglichkeit oder Kontraindikation gegen das Radionuklid,
- SLNE nach begonnener neoadjuvanter endokriner oder Chemo- Therapie durchgeführt.

3.1.3. Statistik

Zu Beginn der Studie wurde angenommen, die Nullhypothese könne beibehalten werden. Diese lautet: es besteht kein Unterschied der Performance zwischen Arm B und Arm A. Folglich biete die LSG dem Operateur keinen ausschlaggebenden Informationsgewinn. Als Nicht-Unterlegenheitsmaß galt die durchschnittliche Anzahl histologisch detektierter SLN pro Patientin. Diese sollte zwischen beiden Studienarmen allgemein und in Subgruppen verglichen werden. Ausgehend von den Ergebnissen der SENTINA-Studie, wurde die erwartete Anzahl der SLN auf 2,7 mit einer Standardabweichung (StD) von 1,8 festgelegt (26, 34). Für die Beibehaltung der Nullhypothese sollte das einseitige 95%-Konfidenzintervall (CI) für die Mittelwertdifferenz der SLN (Arm B - Arm A) kleiner $-0,27$ sein. Die Alternativhypothese lautet: die Mittelwertdifferenz identifizierter SLN zwischen beiden Armen liegt absolut bei $>0,27$ und überschreitet die 10%-Nicht-Unterlegenheitsgrenze. Demnach wäre die SLNE ohne vorherige LSG der SLNE mit LSG unterlegen.

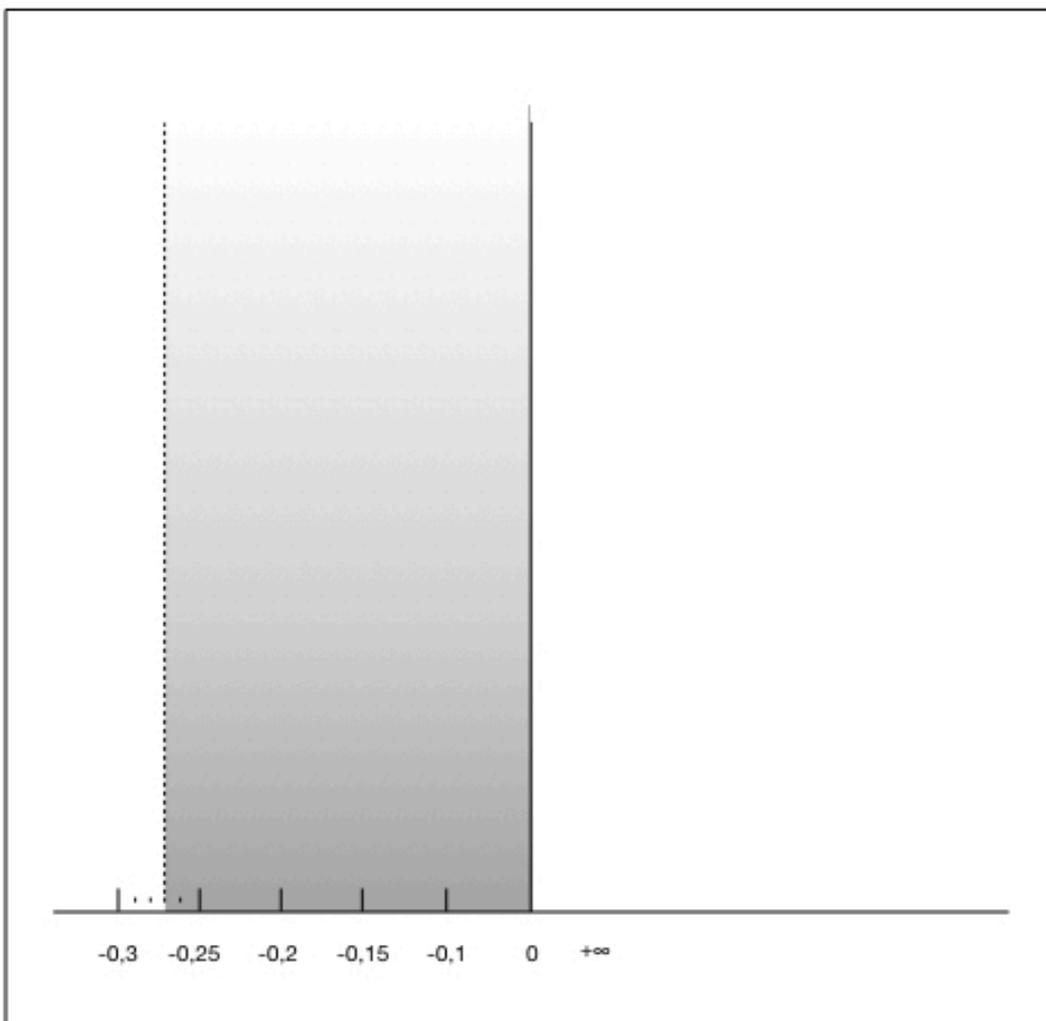


Abbildung 2: Schematische Darstellung der 10%-Nicht-Unterlegenheitsgrenze $\geq -0,27$

Bezüglich der sekundären Endpunkte wurde ebenfalls kein Unterschied beider Studienarme erwartet. Es wurde angenommen, die onkologische Sicherheit würde durch den Wegfall der LSG nicht beeinträchtigt. Als Maß hierfür galt die durchschnittliche Anzahl histologisch positiver SLN bei Patientinnen mit klinisch nodal negativer Ausgangssituation und die Rate sekundärer ALND bei histologisch positivem SLN. Diese Parameter sollten zwischen beiden Studienarmen allgemein und in Subgruppen durch Berechnung der Odds Ratio mit zweiseitigem 95% CI verglichen werden. Die Nicht-Unterlegenheit des experimentellen Studienarms wäre demnach entweder bei Chancengleichheit, oder bei Überschreiten des Signifikanzniveaus gegeben.

Die Gegenüberstellung der Detektionsverfahren LSG und SLNE in Bezug auf die Detektionsraten für mindestens einen SLN sollten die Ebenbürtigkeit beider Verfahren in beiden Studienarmen aufzeigen.

Die Berechnungen fanden anhand der Daten aller Patientinnen im (modified) Intention-To-Treat [(m)ITT] Datenset statt. Dieses beinhaltet alle randomisierten Patientinnen, welche tatsächlich einer SLNE unterzogen wurden.

In Bezug auf die primären und sekundären Endpunkte erfolgte jeweils die allgemeine Analyse aller Patientinnen in den Studienarmen. Für den primären Endpunkt wurde eine zusätzliche Subgruppenanalyse durchgeführt.

Zum Vergleich der Mittelwerte wurde als statistisches Testverfahren der Zweistichproben-T-Test für metrische Parameter und der Chi-Quadrat-Test für kategoriale Parameter angewandt. Für die Berechnung der Odds Ratio (OR) wurde eine Kreuztabelle verwendet. Die Berechnung des 95% CI erfolgte mithilfe der explorativen Datenanalyse. Mithilfe der Vierfeldertafel konnten die Detektionsraten errechnet werden.

Das Signifikanzniveau bei dieser Studie beträgt $\alpha = 0,05$. Im Rahmen der Testungen wurden unbekannte Parameter ausgeschlossen. Die Datenanalyse erfolgte mithilfe von SPSS Statistics Version 25 sowie mithilfe von Microsoft Office Excel 2007 auf Geräten mit dem System Microsoft Windows 7.

3.1.4. Rahmenbedingungen und Studienpopulation

Die Identifikationsrate von SLN steht nachweislich in direktem kontinuierlichem Zusammenhang mit der Lernkurve des Operateurs, welche mit einer höheren Fallzahl verbunden ist. Auch die FNR verbessert sich nach 30 absolvierten Eingriffen eines Operateurs ^(32, 33). Aus diesem Grund wurden für die Durchführung der Eingriffe in der vorliegenden Studie ausschließlich erfahrene Operateure ausgewählt.

Zwischen Mai 2014 und Oktober 2015 wurden insgesamt 289 Patientinnen mit einem Mammakarzinom im frühen Stadium und geplanter operativer Therapie inklusive SLNE in die vorliegende Analyse aufgenommen.

Davon galten als endgültige Berechnungsgrundlage die Daten von 286 Patientinnen, welche randomisiert und in das (m)ITT Datenset eingeschlossen wurden.

3.2. Untersuchungsablauf

3.2.1. Nuklearmedizin: Ablauf der Sentinelmarkierung

Der Ausgangspunkt einer SLNE ist die Injektion des Radionuklids. Dabei werden ^{99m}Tc -markierte Kolloide subareolär, peritumoral oder subdermal in die betroffene Mamma injiziert. So wird die Erkennung der Lymphabflusswege für die Gammakamera bzw. -sonde ermöglicht. Je nach Injektionsstelle erfolgen insgesamt eine (subareolär, subdermal) oder vier Injektionen (peritumoral, zirkumareolär). Das Injektionsvolumen variiert zwischen 0,2 ml und 1,0 ml. Die Gesamtaktivität der Injektion variiert je nach Injektionszeitpunkt und liegt bei 100 MBq bis 200 MBq ⁽¹¹⁾.

Zur Anregung des Lymphabflusses wird das Gewebe anschließend für einige Minuten von der Patientin massiert. Die Patientin stellt sich vor die Gammakamera und hebt den Arm auf der betroffenen Seite. Es werden frontale und seitliche Aufnahmen angefertigt.

Das Befunden der szintigraphischen Aufnahmen erfolgt durch den Nuklearmediziner in schriftlicher Form. Je nach Randomisierung der jeweiligen Patientin konnten die Bilder mit dem schriftlichen Befund durch den Operateur vor der SLNE eingesehen werden (Arm A) oder die SLNE wurde ohne Kenntnis des LSG Befundes durchgeführt (verblindet) (Arm B). Die Einzelschritte der lymphszintigraphischen Voruntersuchung sind im Anschluss fotodokumentiert zu sehen (mit freundlicher Genehmigung der Patientin).



Abbildung 3: ^{99m}Tc -Radionuklid in einer Spritze, vorbereitet zur Injektion



Abbildung 4: Zirkumareoläre Injektion des Radionuklids in die betroffene Mamma

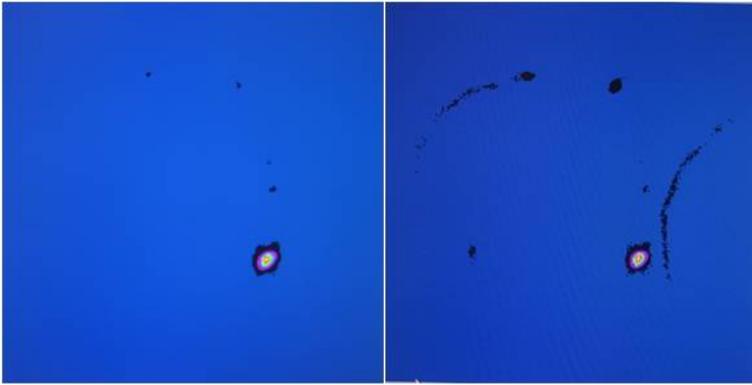


Abbildung 5 und Abbildung 6: Darstellung der Injektionsstelle vor und nach Konturendarstellung

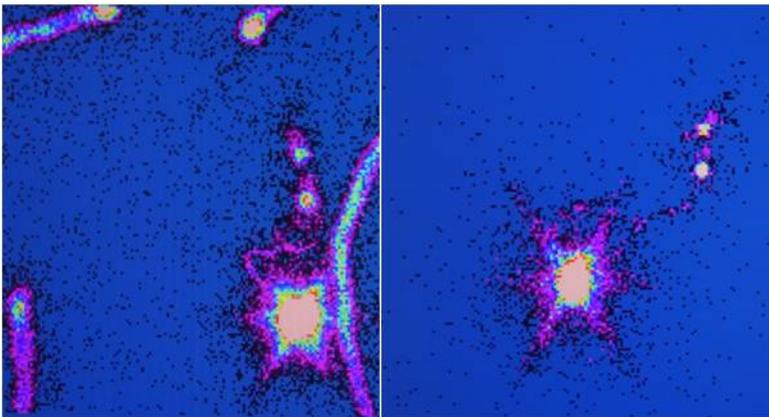


Abbildung 7 und Abbildung 8: Frontale und seitliche Darstellung der Lymphabflusswege und der SLN

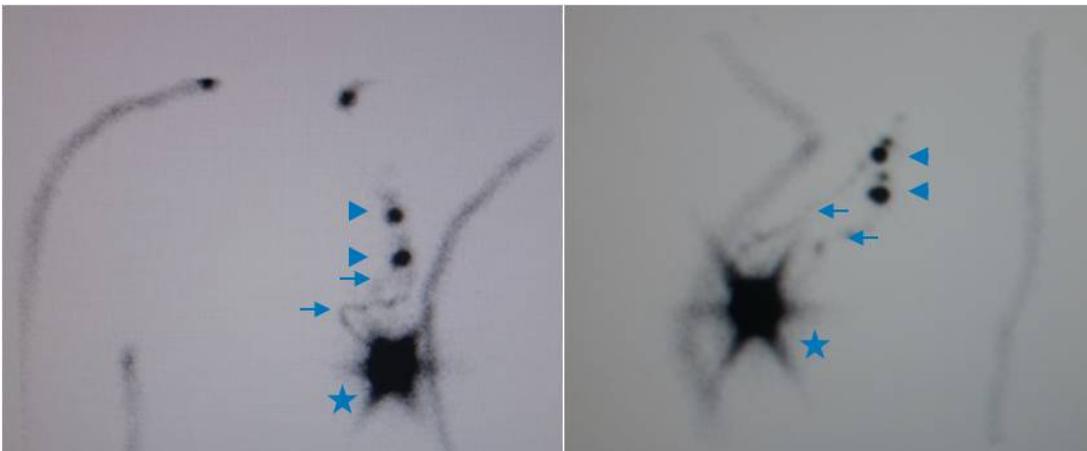


Abbildung 9 und Abbildung 10: Darstellung im lymphszintigraphischen Befund

Auf beiden Aufnahmen Darstellung der betroffenen linken Mamma

Bild links: frontale Aufnahme

Bild rechts: seitliche Aufnahme

- ★ Subareolärer Injektionsort
- Lymphabflussbahn
- ▶ Sentinellymphknoten

3.2.2. Mamma-Chirurgie: die Sentinellymphonodektomie

Die SLNE beginnt mit einem etwa drei cm langen Schnitt im Bereich der Axilla. Bei umfangreicheren Eingriffen wie beispielsweise Mastektomie kann die Schnittführung davon abweichen und der Zugang zu den axillären Lymphknoten ausgehend vom primären Operationsgebiet aufgesucht werden. Intraoperativ wird eine manuell geführte Gammasonde benutzt, um den Operateur zum SLN während der Freipräparation zu führen. Als solcher gilt der Lymphknoten, der das höchste Maß an Radioaktivität aufweist. Nach Entfernen wird dessen Aktivität wiederholt in vitro gemessen und dokumentiert. Es folgt die Dokumentation der Lage des Präparats. Dieses wird anschließend in Formalin fixiert und zur histopathologischen Untersuchung versandt. Die Aktivität der Axilla wird danach erneut gemessen, um weitere SLN zu erfassen und ebenfalls zu entfernen.

Bei Randomisierung der Patientin in Arm A erfolgte präoperativ die Analyse der lymphszintigraphischen Bilder und Befunde durch den Operateur. Die Entscheidung über den optionalen zusätzlichen Einsatz des Farbstoffs Patentblau V oblag dem Chirurgen.

Im Einzelfall wurden auch solche Lymphknoten mit entfernt, die intraoperativ keinen signifikanten Gammasondenauschlag erzeugten, jedoch palpatorisch auffällig erschienen. Auf diese Weise resezierte Lymphknoten wurden im Rahmen der Studie als Non-Sentinellymphknoten (Non-SLN) bezeichnet und unabhängig von den SLN untersucht. Zur Veranschaulichung sind die Einzelschritte der SLNE im Anschluss beispielhaft fotodokumentiert zu sehen (mit freundlicher Genehmigung der Patientin).



Abbildung 11 und Abbildung 12: Manuell geführte Gammasonde zur intraoperativen SLN Darstellung



Abbildung 13, Abbildung 14, Abbildung 15: Operationssitus: Axilla mit Schnitt zur SLNE, Entfernen des SLN



Abbildung 16: In vitro Messung der Radioaktivität der entnommenen SLN



Abbildung 17 und Abbildung 18: Messen der axillären Restaktivität nach SLNE und manuelle Gammasonde

4. Ergebnisse

4.1. Gründe für den Ausschluss aus der Studie

Drei initial randomisierte Patientinnen wurden nicht mit in das untersuchte (m)ITT Datenset aufgenommen und dementsprechend aus der Studie ausgeschlossen. Die Ausschlussgründe sind anschließend tabellarisch aufgeführt.

Tabelle 1: Patientinnen mit Ausschluss aus dem (m)ITT Datenset, mit Gründen

<i>PatientIn</i>	<i>Grund für den Ausschluss aus dem (m)ITT Datenset</i>
1	Abbruch der Studie - Zustimmung zurückgezogen
2	Abbruch der Studie - Doppelte Randomisierung
3	Abbruch der Studie - Zustimmung zurückgezogen

4.2. Basisdaten der Patientinnen

Im Rahmen dieser Studie wurden die demographischen und tumorspezifischen Daten von insgesamt 286 Patientinnen aus den Kliniken Essen-Mitte erfasst. Durch Randomisierung erfolgte die Zuordnung der Patientinnen zu einem der beiden Studienarme Arm A (Kenntnis des LSG Befundes) und Arm B (LSG Befund unbekannt). Die Patientencharakteristika sind durch die Randomisierung in den beiden Studienarmen gleichmäßig verteilt ohne signifikante Unterschiede.

Die Tabelle 2 zeigt eine Gleichverteilung beider Arme bezüglich der demographischen und tumorspezifischen Daten. Eine histopathologische komplette Remission (pCR) in der Brust (ypT0) zeigte sich in 49,2% (30/61) aller Patientinnen mit neoadjuvanter Chemotherapie. Eine HER2neu Überexpression fand sich bei 19,4% (55/286) aller Patientinnen. Ein triple negatives Mammakarzinom wurde in 10,6% (30/286) der Fälle vorgefunden.

Tabelle 2: Baseline Charakteristika

<i>Parameter</i>	<i>Kategorie</i>	<i>Arm A N (%)</i> <i>N=142</i>	<i>Arm B N (%)</i> <i>N=144</i>	<i>Gesamt N (%)</i> <i>N=286</i>	<i>p-Wert</i>
Geschlecht	weiblich	141 (99.3)	143 (99.3)	284 (99.3)	0.99
	männlich	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (0.7)	
Alter (Jahre)	<30	1 (0.7)	2 (1.4)	3 (1.0)	0.45
	30-<40	4 (2.8)	6 (4.2)	10 (3.5)	
	40-<50	26 (18.3)	25 (17.4)	51 (17.8)	
	50-<60	36 (25.4)	43 (29.9)	79 (27.6)	
	60-<70	31 (21.8)	38 (26.4)	69 (24.1)	
	70+	44 (31.0)	30 (20.8)	74 (25.9)	
Karnofsky Index (%)	80	2 (1.4)	3 (2.1)	5 (1.8)	0.36
	90	4 (2.8)	1 (0.7)	5 (1.8)	
	100	136 (95.8)	139 (97.2)	275 (96.5)	
	fehlend	0	1	1	
ECOG Status	0	2 (1.4)	4 (2.8)	6 (2.1)	0.42
	1	140 (98.6)	140 (97.2)	280 (97.9)	

Tumorausbreitung	unifokal	133 (93.7)	135 (93.8)	268 (93.7)	0.98
	multifokal/ multizentrisch	9 (6.3)	9 (6.3)	18 (6.3)	
cT	DCIS, extensiv*	5 (3.5)	2 (1.4)	7 (2.5)	0.09
	cT1	88 (62.0)	106 (73.6)	194 (67.8)	
	cT2	47 (33.1)	36 (25.0)	83 (29.0)	
	cT3	2 (1.4)	0 (0.0)	2 (0.7)	
NACT	Nein	108 (76.1)	116 (81.1)	224 (78.6)	0.30
Neoadjuvante Chemotherapie	Ja	34 (23.9)	27 (18.9)	61 (21.4)	
	fehlend	0	1	1	
pT	pT0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0.42
	pTis	1 (0.7)	2 (1.4)	3 (1.1)	
	pT1	76 (53.5)	85 (59.0)	161 (56.3)	
	pT2	31 (21.8)	27 (18.8)	58 (20.3)	
	pT3	0 (0.0)	2 (1.4)	2 (0.7)	
	pTX	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
ypT	ypT0	17 (12.0)	13 (9.0)	30 (10.5)	0.90
	ypTis	3 (2.1)	2 (1.4)	5 (1.8)	
	ypT1	12 (8.5)	9 (6.3)	21 (7.3)	
	ypT2	2 (1.4)	3 (2.1)	5 (1.8)	
	ypT3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
	ypTX	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
pT/ypT	fehlend	0	1	1	
Östrogenrezeptor- (ER) Status**	negativ	25 (17.6)	18 (12.6)	43 (15.1)	0.24
	positiv	117 (82.4)	125 (87.4)	242 (84.9)	
	fehlend	0	1	1	

Progesteronrezeptor- (PgR) Status**	negativ	43 (30.3)	37 (25.9)	80 (28.1)	0.41
	positiv	99 (69.7)	106 (74.1)	205 (71.9)	
	fehlend	0	1	1	
HER2neu- Status**	negativ	114 (80.9)	114 (80.3)	228 (80.6)	0.90
	positiv	27 (19.1)	28 (19.7)	55 (19.4)	
	fehlend	1	2	3	
Biologischer Subtyp**	HER2-/HR+	97 (68.8)	101 (71.1)	198 (70.0)	0.73
	TNBC	17 (12.1)	13 (9.2)	30 (10.6)	
	HER2+	27 (19.1)	28 (19.7)	55 (19.4)	
	fehlend	1	2	3	
Histologischer Tumortyp**	duktal oder duktoloulär	112 (78.9)	114 (79.7)	226 (79.3)	0.74
	lobulär	23 (16.2)	20 (14.0)	43 (15.1)	
	DCIS (keine invasive Komponente)	3 (2.1)	2 (1.4)	5 (1.8)	
	andere	4 (2.8)	7 (4.9)	11 (3.9)	
	fehlend	0	1	1	
Lymphovaskuläre Invasion**	nein	94 (79.0)	106 (81.5)	200 (80.3)	0.61
	ja	25 (21.0)	24 (18.5)	49 (19.7)	
	fehlend	23	14	37	
Vaskuläre Invasion**	nein	119 (99.2)	130 (100.0)	249 (99.6)	0.28
	ja	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)	
	fehlend	22	14	36	

* stanzbioptisch gesichert

extensiv beschreibt ein Gänge- oder Quadranten- überschreitendes DCIS

** Daten nach Operation

im Falle eines pCR (pathologic complete response) Daten aus der Stanzbiopsie

4.3. Angaben zur Injektion des Radiotracers

Die Wahl des Injektionsorts, -zeitpunkts und -Radiotracers war dem Nuklearmediziner überlassen. Die Injektion gemäß Langprotokoll fand in 96,5% (137/141) der Fälle in Arm A und in 97,9% (139/144) aller Patientinnen in Arm B statt. Diese und weitere Angaben zur Injektion des Radionuklids in dieser Studie sind in der folgenden Tabelle 3 aufgelistet.

Tabelle 3: Daten zur Injektion des radioaktiven Tracers

Parameter	Kategorie	Arm A N (%) N=142	Arm B N (%) N=144	Gesamt N (%) N=286
Verwendeter Tracer	Technetium	142 (100.0)	144 (100.0)	286 (100.0)
Zusätzlicher Einsatz von Patentblau V	Nein	141 (99.3)	144 (100.0)	285 (99.7)
	Ja	1 (0.7)	0 (0.00)	1 (0.4)
Injektionsstelle	Periareolär	141 (100.0)	142 (99.3)	283 (99.7)
	peritumoral	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.3)
	Fehlend	1	1	2
Injektionszeitpunkt	Langprotokoll (ein Tag vor OP)	137 (96.5)	139 (97.9)	276 (97.2)
	Kurzprotokoll (am Tag der OP)	5 (3.5)	3 (2,1)	8 (2,8)
	Fehlend	0	2	2

4.4. Studienergebnisse: Primärer Endpunkt

4.4.1. Anzahl histologisch detektierter Sentinellymphknoten

Zum Aufzeigen der Nicht-Unterlegenheit des experimentellen Studienarms durfte die Mittelwertdifferenz der SLN (Arm B - Arm A) nicht $>0,27$ betragen. Es wurden 2,56 SLN in Arm A und 2,40 SLN in Arm B mit einer Mittelwertdifferenz von absolut 0,17 [einseitiges 95% CI (-0. 44, $+\infty$)] reseziert. Hierbei besteht kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Studienarmen ($p=0,84$). Somit ist die Studie positiv: es zeigt sich keine signifikante Differenz in der Anzahl der resezierten SLN in den beiden Studienarmen. Die Durchführung der LSG hat keinen Einfluss auf die Machbarkeit und Sicherheit der SLNE.

Tabelle 4: Anzahl histologisch detektierter SLN

Parameter	Kategorie	Arm A N=142	Arm B N=144	Gesamt N=286	Mittelwert- differenz	Einseitiges 95% CI für Mittelwertdifferenz	p-Wert
Anzahl histologisch detektierter SLN	Mittelwert	2.56	2.40	2.48	- 0. 17	(-0. 44, $+\infty$)	0. 84
	StD	1.56	1.26	1.42			
	Median	2.00	2.00	2.00			
	Min, Max	0.00, 10.00	1.00, 7.00	0.00, 10.00			

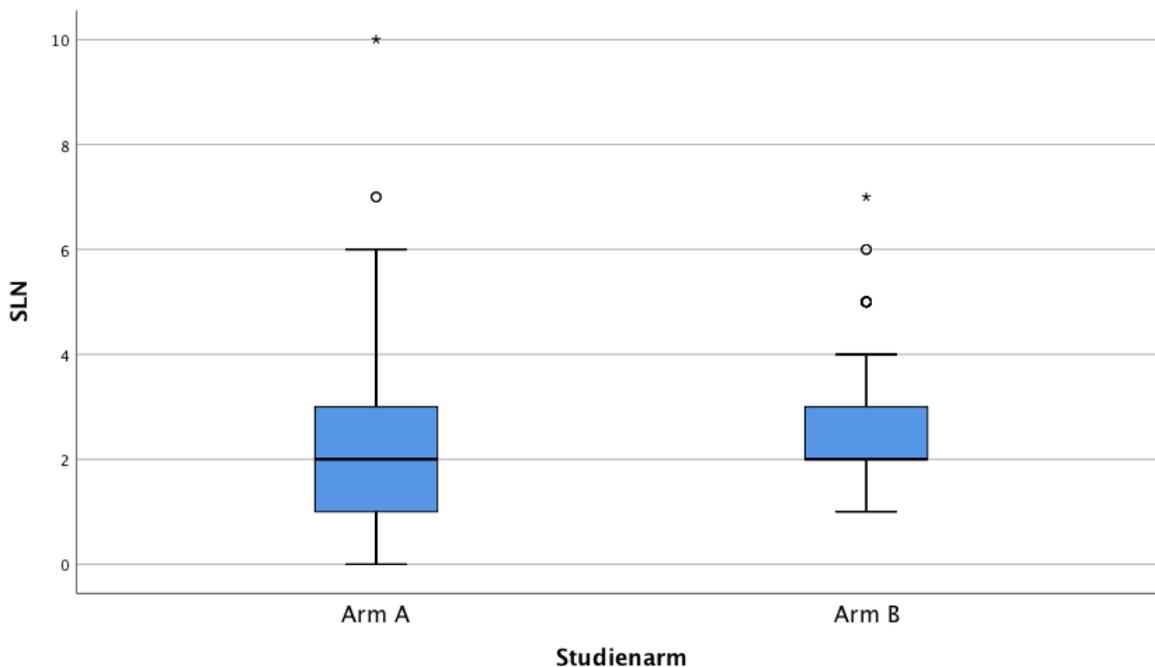


Abbildung 19: Anzahl histologisch detektierter SLN

4.4.2. Subgruppenanalyse

Bei Betrachtung der Patientinnen mit Injektionszeitpunkt gemäß Kurzprotokoll ergibt sich eine nicht signifikante Mittelwertdifferenz von -2,27 [einseitiges 95% CI (-2,56, +∞)] bei durchschnittlich 3,60 SLN in Arm A und 1,33 SLN in Arm B (p=1,00).

In den restlichen Subgruppen lag die Mittelwertdifferenz detektierter SLN zwischen beiden Studienarmen innerhalb des geforderten Grenzbereichs für Nicht-Unterlegenheit von -0,27. Statistisch signifikante Unterschiede ließen sich auch dort nicht nachweisen.

Die peritumorale Injektion erfolgte in 0,35% (1/286) aller Patientinnen. Deshalb kann nicht von einem statistisch aussagekräftigen Ergebnis ausgegangen werden, sodass auf den Vergleich der Studienarme unter diesem Gesichtspunkt verzichtet wurde.

Die konkreten Parameter der Berechnungen finden sich im Anschluss in Tabelle 5.

Tabelle 5: Anzahl histologisch detektierter SLN - Subgruppen

Parameter	Patienten in Subgruppe* (N)	Kategorie	Arm A N=142	Arm B N=144	Gesamt N=286	Mittelwertdifferenz	Einseitiges 95% CI für Mittelwertdifferenz	p-Wert
Pariareoläre Injektion	283	Mittelwert	2.56	2.42	2.50	-0.14	(-0.42, +∞)	0.80
		StD	1.56	1.26	1.42			
		Median	2.00	2.00	2.00			
		Min, Max	0.00, 10.00	1.00, 7.00	0.00, 10.00			
Langprotokoll (ein Tag vor OP)	275	Mittelwert	2.53	2.44	2,48	-0.08	(-0.33, +∞)	0.71
		StD	1.27	1.27	1.40			
		Median	2.00	2.00	2.00			
		Min, Max	0.00, 10.00	1.00, 7.00	0.00, 10.00			
Kurzprotokoll (am Tag der OP)	8	Mittelwert	3.60	1.33	2.75	-2.27	(-2.56, +∞)	1.00
		StD	2.07	0.58	1.98			
		Median	3.00	1.00	2.00			
		Min, Max	2.00, 7.00	1.00, 2.00	1.00, 7.00			

Mit kompletzierender ALND Level I/II**	39	Mittelwert	2.58	2.45	2.51	-0.13	(-0.43, +∞)	0.76
		StD	1.81	1.28	1.54			
		Median	2.00	2.00	2.00			
		Min, Max	1.00, 7.00	0.00, 6.00	0.00, 7.00			
Ohne kompletzierende ALND Level I/II	247	Mittelwert	2.56	2.39	2.47	-0.17	(-0.45, +∞)	0.85
		StD	1.52	1.27	1.40			
		Median	2.00	2.00	2.00			
		Min, Max	1.00, 10.00	1.00, 7.00	1.00, 10.00			

* Patientinnen mit fehlenden Werten in den die Subgruppen definierenden Kategorien wurden von der Subgruppenanalyse ausgeschlossen

** Zahlenangabe bezieht sich auf die Anzahl der in der SLNE entnommenen SLN, keine Angabe der Anzahl in der ALND anschließend an SLNE entnommenen Lymphknoten

4.5. Studienergebnisse: Sekundäre Endpunkte

4.5.1. Detektionsrate positiver axillärer Lymphknoten

Die resezierten SLN wurden histologisch auf Vorhandensein von Tumorzellen untersucht [pN+ (sn)]. Es stellt die Indikation zu einem ausgedehnteren adjuvanten therapeutischen Schema. Im Rahmen dieser Studie stellte die Detektionsrate nodalpositiver Erkrankungen einen sekundären Endpunkt dar. Prozentuell waren gleich viele Frauen in beiden Studienarmen von einem Lymphknotenbefall betroffen, ungeachtet ihrer Randomisierung in einen Studienarm [OR 0,98, 95% CI (0,57, 1,70), p=0,95]. Angaben in Tabellen 6 und 7. Zusätzlich wurden positive Lymphknoten außerhalb der Axilla in 1,05% (3/286) der Patientinnen entfernt [Arm A: 100,0% (3/3); Arm B: 0% (0/3)].

Tabelle 6: Positiver Nodalstatus der SLN nach SLNE

Parameter	Arm A N (%) N=142	Arm B N (%) N=144	Gesamt N (%) N=286
Alle SLN pN0	109 (76.8)	111 (77.1)	220 (76.9)
Mindestens ein SLN pN+	33 (23.2)	33 (22.9)	66 (23.1)
95% CI für % pN+	(16.6, 31.1)	(16.3, 30.6)	(18.3, 28.4)

Tabelle 7: Positiver Nodalstatus der SLN nach SLNE (Statistische Analyse)

Parameter	Kategorie	Odds Ratio	95% CI	p-Wert
Studienarm	Arm A			
	Arm B	0.98	(0.57, 1.70)	0.95

Neben SLN wurden im Einzelfall weitere morphologisch, optisch oder palpatorisch suspekte Lymphknoten mit reseziert und als Non-SLN bezeichnet. Bei negativem SLN waren Non-SLN in 0,7% (1/142) der Patientinnen in Arm A und in 1,4% (2/144) der Patientinnen in Arm B positiv für Tumorbefall (p= 0,57). Angaben in Tabelle 8.

Tabelle 8: Rate an Patientinnen mit mindestens 1 positiven Non-SLN bei pN0 (sn)

Parameter	Kategorie	Arm A N (%)	Arm B N (%)	Insgesamt N (%)	p-Wert
Mindestens ein positiver Non-SLN bei pN0 (sn)	nein	141 (99.3)	142 (98.6)	283 (99.0)	0.57
	Ja	1 (0.7)	2 (1.4)	3 (1.0)	

4.5.2. Rate komplettierender Axilladissektionen bei positivem Nodalstatus

Im Falle eines histologisch gesicherten Tumorbefalls der SLN oder bei Vorliegen von Metastasen in Non-SLN ist von einer generellen nodalpositiven Erkrankung (pN+) auszugehen. Unter diesen Umständen ist eine komplettierende ALND indiziert.

Die Rate dieses erweiternden Eingriffs sollte zwischen beiden Studienarmen keinen Unterschied aufweisen. Damit sollte die gleiche, Studienarm unabhängige, therapeutische Behandlung der Patientinnen nachgewiesen werden.

Wie in Tabellen 9 und 10 aufgezeigt, erhielten insgesamt 53% der Patientinnen mit einem Tumorbefall der axillären Lymphknoten eine sekundäre ALND (p=0,81).

Tabelle 9: Rate komplettierender ALND bei pN+

<i>Parameter</i>	<i>Arm A</i> <i>N (%)</i>	<i>Arm B</i> <i>N (%)</i>	<i>Gesamt</i> <i>N (%)</i>
Keine komplettierende ALND bei pN+	15 (45.5)	16 (48.5)	31 (47.0)
Komplettierende ALND bei pN+	18 (54.5)	17 (51.5)	35 (53.0)
95% CI für ALND	(36.3, 71.9)	(33.5, 69.2)	(40.3, 65.4)

Tabelle 10: Rate komplettierender ALND bei pN+ (Statistische Analyse)

<i>Parameter</i>	<i>Kategorie</i>	<i>Odds Ratio</i>	<i>95% CI</i>	<i>p-Wert</i>
Studienarm	Arm A	1		
	Arm B	0.89	(0.34, 2.33)	0.81

4.5.3. Vergleich der Detektionsraten von

Lymphszintigraphie und Sentinellymphonodektomie

Die intraoperative Detektionsrate mit manuell geführter Gammasonde für ≥ 1 SLN lag bei insgesamt 98,6% (282/286) mit Nachweis einer signifikanten Differenz zwischen beiden Studienarmen zugunsten des experimentellen Armes B [Arm A: 97,2% (138/142); Arm B: 100,0% (144/144); $p=0,04$].

Die lymphszintigraphische Detektionsrate für ≥ 1 SLN lag bei insgesamt 97,2% (278/286) ohne Nachweis einer signifikanten Differenz zwischen den Studienarmen. Bei insgesamt 2,8% (8/286) der Patientinnen konnten die lymphszintigraphischen Daten aufgrund mangelhafter Qualität nicht verwertet werden. Diese Aufnahmen liefern keine Information über das Vorliegen eines SLN und wurden deshalb als nicht delektierte SLN gewertet. Intraoperativ wurde bei 87,5% (7/8) dieser Patientinnen ein SLN durch die manuell geführte Gammasonde gefunden.

Die Zahlenangaben finden sich in den Tabellen 11 bis 15.

Tabelle 11: Detektionsrate der LSG für mindestens 1 SLN

Parameter	Kategorie	Arm A N (%) N=142	Arm B N (%) N=144	Gesamt N (%) N=286	p-Wert
Mindestens 1 SLN durch LSG detektiert	nein	6 (4.2)	2 (1.4)	8 (2.8)	0.15
	ja	136 (95.8)	142 (98.6)	278 (97.2)	

Tabelle 12: Detektionsrate der Gammasonde (intraoperativ) für mindestens 1 SLN

Parameter	Kategorie	Arm A N (%) N=142	Arm B N (%) N=144	Gesamt N (%) N=286	p-Wert
Mindestens 1 SLN durch Gammasonde (intraoperativ) Detektiert	nein	4 (2.8)	0 (0.0)	4 (1.4)	0.04
	ja	138 (97.2)	144 (100.0)	282 (98.6)	

Tabelle 13: Detektion von mindestens 1 SLN - LSG vs. Gammasonde, Arm A und Arm B

	Mindestens 1 SLN durch Gammasonde detektiert		
	nein	Ja	insgesamt
<i>Mindestens 1 SLN durch LSG detektiert</i>			
Nein	1	7	8
Ja	3	275	278
Insgesamt	4	282	286

Tabelle 14: Detektion von mindestens 1 SLN - LSG vs. Gammasonde, Arm A

	Mindestens 1 SLN durch Gammasonde detektiert		
	nein	Ja	insgesamt
<i>Mindestens 1 SLN durch LSG detektiert</i>			
Nein	1	5	6
Ja	3	133	136
Insgesamt	4	138	142

Tabelle 15: Detektion von mindestens 1 SLN - LSG vs. Gammasonde, Arm B

	Mindestens 1 SLN durch Gammasonde detektiert		
	Nein	Ja	insgesamt
<i>Mindestens 1 SLN durch LSG detektiert</i>			
Nein	0	2	2
Ja	0	142	142
Insgesamt	0	144	144

5. Diskussion

5.1. Bewertung der Ergebnisse

Die SLNE ist als fester Bestandteil der Regelversorgung von Patientinnen mit frühem Mammakarzinom in Deutschland etabliert. Innerhalb der Methode verbleiben diskussionswürdige Teilbereiche, welche Gegenstand aktueller Forschung sind.

Die vorliegende Studie setzte sich mit der Fragestellung auseinander, ob die präoperative LSG für das operative Staging des frühen Mammakarzinoms vorteilhaft ist oder ob auf sie verzichtet werden kann.

Die Baseline Charakteristika waren in beiden Armen aufgrund der Randomisierung bei Studieneinschluss gleichmäßig verteilt. Das ermöglichte eine höchstmögliche Vergleichbarkeit beider untersuchten Populationen und die Repräsentativität der Studienergebnisse.

Mithilfe der durchgeführten Berechnungen konnte gezeigt werden, dass kein signifikanter Unterschied der durchschnittlichen Anzahl histologisch detektierter SLN zwischen beiden Studienarmen besteht. Damit wurde die Nicht-Unterlegenheit des experimentellen Studienarms B gegenüber dem etablierten Studienarm A in Bezug auf die FNR nachgewiesen. Verdeutlicht wird dies durch eine absolute Mittelwertdifferenz der Anzahl histologisch detektierter SLN von 0,17 ($p=0,84$). Das 95% CI für die Mittelwertdifferenz befand sich innerhalb der geforderten 10% Grenze für Nicht-Unterlegenheit von 0,27.

Somit konnte diese Analyse zeigen, dass in dem untersuchten Kollektiv von Brustkrebspatientinnen im Brustzentrum der Kliniken Essen-Mitte die LSG keinen Stellenwert in der operativen Planung und im operativen Ablauf der SLNE besitzt.

In der Subgruppenanalyse zum primären Endpunkt konnte verdeutlicht werden, dass die Nicht-Unterlegenheit des experimentellen Studienarms B unabhängig von Art und Zeitpunkt der Radiotracer-Injektion und von einer sekundären ALND besteht.

Abweichend davon wurde bei Betrachtung der Injektion gemäß Kurzprotokoll eine Mittelwertdifferenz von 2,27 festgestellt. Diese liegt außerhalb der 10% Nicht-Unterlegenheits-Grenze von 0,27. Dieser Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant, weshalb auch unter diesem Gesichtspunkt keine Unterlegenheit des experimentellen Studienarms anzunehmen ist ($p=0,12$). Die geringe Anzahl an Probandinnen in dieser Subgruppe ($N=8$) könnte diesen Umstand erklären. Bei dieser Stichprobengröße kann statistisch nicht auf die Gesamtpopulation geschlossen werden.

Im Rahmen der vorliegenden Studie erfolgte sekundär die Evaluation der SLNE ohne LSG unter dem Aspekt der onkologischen Sicherheit.

Mindestens ein positiver SLN wurde in 22,9% (33/144) der Fälle in Arm B und in 23,2% (33/142) der Patientinnen in Arm A ermittelt ($p=0,95$). Tumorpositive Non-SLN bei negativen SLN fanden sich in 1,4% (2/144) der Fälle in Arm B und in 0,7% (1/142) der Fälle in Arm A ($p=0,57$). Anhand dieser erhobenen Daten wurde verdeutlicht, dass sich die Rate axillärer Metastasen mit und ohne LSG nicht signifikant unterscheidet. Demnach stellt der Verzicht auf die LSG keinen Nachteil in der Identifizierung nodalpositiver Erkrankungen beim frühen Mammakarzinom dar.

Die Rate sekundärer ALND betrug 51,5% (17/144) in Arm B und 54,5% (18/142) in Arm A ($p=0,81$). Da sich zwischen beiden Studienarmen kein signifikanter Unterschied zeigte, belegen diese Angaben, dass die Entscheidung für oder gegen eine komplettierende ALND durch den Wegfall der LSG nicht beeinflusst wird. Der Verzicht auf die lymphszintigraphische Darstellung hat für Patientinnen mit einem positiven Nodalstatus keine Benachteiligung in Bezug auf die weitere Behandlung zur Folge.

Die Detektionsrate der LSG für SLN lag bei insgesamt 97,2% [Arm A: 95,8% (136/142); Arm B: 98,6% (142/144); $p=0,15$]. Die Detektionsrate der Gammasonde betrug 98,6% [Arm A: 97,2% (138/142); Arm B: 100,0% (144/144); $p=0,04$]. Diese signifikante Differenz wäre durch die möglich bessere intraoperative Achtsamkeit der Operateure bei Abwesenheit eines präoperativen lymphszintigraphischen Mappings erklärbar. Außerdem wurde dem Operateur in dieser Studie die LSG ausschließlich als ausgedruckte Abbildung vorgelegt, wodurch ein Qualitätsverlust im Vergleich zur digitalen Ansicht denkbar wäre. Entsprechend dieser Daten steht der Wegfall der präoperativen LSG nicht mit einer geringeren Detektionsrate der SLN in Verbindung. In 98,9% (275/278) aller Fälle, in denen ein SLN in der LSG aufgezeigt wurde, konnte auch ein SLN intraoperativ mit der Gammasonde entdeckt werden [Arm A: 97,8% (133/136); Arm B: 100,0% (142/142)]. Dies zeigt die Kongruenz zwischen der LSG und dem klinischem Setting.

5.2. Einordnung der Studienergebnisse im aktuellen Kontext

In den vergangenen Jahren haben sich diverse Studien mit der Frage nach dem tatsächlichen Nutzen der präoperativen LSG bei SLNE beschäftigt. Viele Autoren kamen zu ähnlichen Ergebnissen und zu der gleichen Schlussfolgerung wie in der vorliegenden Studie: die LSG bringt keinen zusätzlichen Vorteil für die Erkennung von SLN. Auch die Gesamtanalyse der multizentrischen SenSzi-Studie zeigte identische Ergebnisse ⁽⁸⁾.

In 1999 haben Burak et al. in ihrer prospektiven, nicht randomisierten Studie mit einer Fallzahl von N=50 und einer FNR von 0% publiziert, es bestehe kein Vorteil in der Lokalisation von SLN mit Durchführung einer LSG ⁽³⁸⁾. Das entspricht dem Ergebnis der vorliegenden Analyse.

Auch McMasters et al. publizierten eine prospektive, nicht randomisierte Studie zur Nützlichkeit einer präoperativen LSG ⁽³⁹⁾. Dazu bekamen N=588 Patientinnen eine SLNE, wobei es dem Operateur freigestellt wurde, über den Einsatz einer LSG zu entscheiden. Diese wurde bei 59% (348/588) der Patientinnen durchgeführt. Zwischen beiden Gruppen gab es keinen signifikanten Unterschied in der Detektionsrate von SLN, der FNR oder der durchschnittlichen Anzahl exzidierter SLN pro Patientin. Mit LSG lag die Detektionsrate bei 89,1%, die FNR bei 8,7%, die durchschnittliche Anzahl von SLN pro Patientin bei 2,0. Ohne LSG betrug die Detektionsrate 92,1%, die FNR 1,6%, die durchschnittliche Anzahl von SLN pro Patientin 2,2. Die Autoren schlussfolgerten, dass eine LSG nicht die Detektionsrate verbessere und die FNR nicht reduziere, weshalb ihr Einsatz nicht notwendig sei. Diese Studie zeigte vergleichbare Ergebnisse wie die vorliegende Analyse.

In ihrer prospektiven Studie mit N=280 Patientinnen äußerten sich auch Rousseau et al. gegen den Einsatz der LSG ⁽⁴⁰⁾. Hierbei erfolgte die Gruppeneinteilung der Patientinnen nach der Möglichkeit, den SLN mithilfe der LSG darzustellen. Eine Non-Visualisierung des SLN mittels LSG lag bei 21,5% (60/280) der Patientinnen vor. Davon konnte mittels Radionuklid in 84,6% der Fälle und mittels Patentblau V in 88,4% der Fälle eine Darstellung von SLN erfolgen. Basierend auf diesen Ergebnissen haben die Autoren die Empfehlung ausgesprochen, die SLN intraoperativ mittels Gammasonde unabhängig von den Resultaten der LSG aufzusuchen. Die Wahrscheinlichkeit der intraoperativen Identifizierung von SLN würde aber steigen, wenn SLN bereits vorher in der LSG dargestellt würden. Dies ist vereinbar mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie.

Im Rahmen der ALMANAC-Studie mit einer Fallzahl von N=823 sprachen auch Goyal et al. keine Empfehlung für den routinemäßigen Einsatz der präoperativen LSG aus ⁽⁴¹⁾. In ihrer Studie wurde bei allen Patientinnen eine LSG, SLNE und ALND durchgeführt. Vor

Beginn der Studie erhielten alle Operateure eine Schulung zur standardisierten Durchführung einer SLNE. Die Detektionsrate des SLN mit LSG lag bei 72%. Bei 90% der Patientinnen mit lymphszintigraphisch nicht visualisierten SLN wurden SLN intraoperativ gefunden. Die FNR lag bei 7%, unabhängig davon, ob die LSG erfolgreich bei der SLN-Detektion war. Aufgrund der hohen Rate der lymphszintigraphisch nicht dargestellten und intraoperativ entdeckten SLN sei der Einsatz der LSG als Routineuntersuchung laut der Autoren nicht empfehlenswert. Da die Non-Visualisierung des SLN in der LSG einen intraoperativen Misserfolg voraussagen könnte, empfehlen sie die LSG nur für Operateure ohne Erfahrung mit dem Verfahren der SLNE. Die Schlussfolgerungen der Autoren sind vergleichbar mit den Schlussfolgerungen der vorliegenden Studie.

Lawson et al. publizierten ihre Studie mit dem Fazit, die LSG sei nicht notwendig, da sie die Detektionsrate von SLN nicht verbessern kann ⁽⁴²⁾. In ihrer Studie stellten die Autoren folgende Detektionsraten von SLN fest: 73% mittels LSG, 81% mittels Gammasonde.

In der retrospektiven Studie mit einer Fallzahl von N=636 analysierten Wang et al. die Patientenfälle mit einer präoperativen LSG vor SLNE ⁽⁴³⁾. Die Autoren stellten fest, dass bei 90,9% der Patientinnen mit einer misslungenen Visualisierung der SLN mittels LSG intraoperativ SLN identifiziert werden konnten. Präoperativ wurden lymphszintigraphisch bei 86,5% der Patientinnen SLN gefunden. Dagegen wurden postoperativ histologisch bei 98,3% der Patientinnen SLN gefunden. Die FNR von 16% unterschied sich nicht signifikant zwischen Patientinnen mit oder ohne Visualisierung der SLN mittels LSG. Schlussfolgernd sprachen die Autoren die Empfehlung aus, die LSG nur im Rahmen klinischer Studien durchzuführen, da sie für den klinischen Alltag keinen Vorteil erbringen könne. Diese Resultate entsprechen der vorliegenden Studie.

In der prospektive Studie mit einer Fallzahl von N=117 von Matthew et al. wurde eine präoperative LSG bei allen Patientinnen durchgeführt ⁽⁴⁴⁾. Der Operateur wurde in allen Fällen in Bezug auf den LSG Befund verblindet. Bei 73% der Patientinnen wurde mittels LSG die gleiche Anzahl an SLN wie intraoperativ entdeckt. In 22% der Fälle wurden lymphszintigraphisch mehr SLN angezeigt. Keiner der in der operativen Reexploration exziierten SLN war positiv für Tumorbefall. Die mittels LSG nicht visualisierten SLN wurden zu 80% intraoperativ gefunden. Aus den erhobenen Daten zogen die Autoren den Schluss, die präoperative LSG als Standardverfahren abzulehnen. Die Schlussfolgerung ist vertretbar mit den Ergebnissen der vorliegenden Analyse.

In 2010 publizierten Sun et al. die Ergebnisse ihrer prospektiven, klinischen Studie mit einer Fallzahl von N=565 ⁽⁴⁵⁾. Die Randomisierung der Patientinnen erfolgte in die Gruppe mit präoperativer LSG oder ohne LSG. Mit LSG lag die Detektionsrate bei 99,3% und die

FNR bei 4,3% und ohne LSG betrug die Detektionsrate 99,6% und die FNR 4,8%. Diesbezüglich bestand kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen. Da die präoperative LSG die Detektionsrate für SLN nicht verbessere und die FNR nicht reduziere, sei diese laut Autorenmeinung für die SLNE beim frühen Mammakarzinom nicht notwendig. Dieses Ergebnis entspricht der vorliegenden Studie.

Alle genannten Studien untersuchten die Nützlichkeit der präoperativen LSG anhand der, für das Qualitätsmanagement der SLNE entscheidenden Faktoren: Detektionsrate für SLN und FNR. Aufgrund der festgestellten Ebenbürtigkeit der SLNE ohne LSG wurde die Empfehlung ausgesprochen, die SLNE routinemäßig im klinischen Alltag ohne die zusätzliche LSG durchzuführen. Die Ergebnisse und Schlussfolgerungen zeigten eine Kongruenz mit der vorliegenden Studie.

Bei dieser Studie handelt es sich um die Teilauswertung der in den Kliniken Essen-Mitte erhobenen Daten mit einer Fallzahl von N=286 aus der multizentrischen SenSzi-Studie ⁽⁸⁾. In dieser wurden insgesamt die Daten aus 23 teilnehmenden Studienzentren in Deutschland und der Schweiz von N=1163 Patientinnen erhoben und ausgewertet. Die Ergebnisse der Teilauswertung unterschieden sich unter keinem Gesichtspunkt von den Ergebnissen der multizentrischen Studie. Die Mittelwertdifferenz der histologisch detektierten SLN in der SenSzi-Studie betrug -0,18 und lag damit oberhalb der festgelegten 10%-Nicht-Unterlegenheitsgrenze von -0,27. Es konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Studienarmen nachgewiesen werden ($p=0,05$). Damit bestätigte sich die in der vorliegenden Teilauswertung nachgewiesene Nicht-Unterlegenheit der SLNE ohne präoperative LSG auch im Rahmen eines multizentrischen Studiendesigns ⁽⁸⁾. Aufgrund der Reliabilität und Reproduzierbarkeit der Ergebnisse kann daraus auf die Gesamtpopulation geschlossen werden.

Folgende Gründe sprechen ebenfalls gegen die routinemäßige Durchführung einer präoperativen LSG beim Mammakarzinom. Die Detektionsrate der LSG schwankt je nach Publikation zwischen 36% und 98,7% ⁽⁴⁶⁻⁴⁹⁾. Mögliche Gründe dafür sind unterschiedliche Tracer, verschiedene Injektionsorte und -zeitpunkte, sowie eine variable Gesamtmenge des Tracers. In 13,5-28% der Fälle erfolgt keine Darstellung eines SLN in der LSG ^(39-43, 45). Die Detektionsrate geübter Operateure liegt mit der Gammasonde über 90% ^(39, 50). Während der LSG können SLN aufgrund des „Shine Through“- bzw. des „Star Artefakt“-Phänomens übersehen werden, wobei ein der Injektionsstelle nahe gelegener SLN von dieser überdeckt wird; vor allem bei peritumorale Injektion ist dies zu beobachten. Für die Durchführung der LSG bedarf es einer nuklearmedizinischen Abteilung, die unter Umständen nicht in allen SLNE durchführenden Zentren zur Verfügung steht. Durch den

Wegfall der LSG muss sich der Operateur aufgrund der fehlenden Versicherung zur Auffindung von SLN mehr fokussieren und intensiver suchen. Eine zusätzlich durchgeführte diagnostische Untersuchung hat einen Anstieg der medizinischen Kosten und Verzögerungen im operativen Ablauf zu Folge. Da die Patientinnen präoperativ eine Vielzahl an Terminen wahrnehmen müssen, bedeutet der Wegfall einer zusätzlichen Untersuchung Stressreduktion für die Patientinnen.

Es haben sich auch Autoren für den Einsatz der LSG ausgesprochen.

In einer prospektiven Studie mit N=201 Patientinnen postulierten Marchal et al. die Unentbehrlichkeit der LSG für die SLNE ⁽⁵¹⁾. Dies beruhte auf der Beobachtung, dass die präoperative SLN Visualisierung die am stärksten mit einer erfolgreichen SLN Lokalisation assoziierte Variable war. Auch das Fehlen axillärer Metastasen wies eine starke Assoziation mit der erfolgreichen SLN Identifikation auf. In 66% der Fälle einer lymphszintigraphischen Non-Visualisierung konnten jedoch auch in dieser Studie intraoperativ SLN erkannt werden. Deswegen betonten die Autoren, die Non-Visualisierung in der LSG sei nicht gleichbedeutend mit dem intraoperativen Misserfolg.

Andere Autoren verkündeten dagegen, eine Non-Visualisierung in der LSG sei ein Prädiktor für den intraoperativen Misserfolg ^(49, 53). In 78-93% der Fälle mit Non-Visualisierung der SLN in der LSG konnte der Chirurg dennoch intraoperativ SLN identifizieren ^(38-41, 43, 52, 54-56). Es wurden mehrere Thesen zu den Gründen einer Non-Visualisierung von SLN in der LSG aufgestellt. Mariani et al. beschrieben eine vermehrte Non-Visualisierungsrate bei nodalpositiven Erkrankungen ⁽⁵⁷⁾. Laut den Autoren könne ein Radiotracer nur dann in einem Lymphknoten akkumulieren, wenn dieser von Makrophagen in den Sinusoiden des Lymphknotens phagozytiert würde. Bei massiver metastatischer Durchsetzung verblieben nur wenige gesunde Makrophagen im Lymphknoten, womit der Mechanismus der Retention nicht mehr funktionsfähig sei. Daraus zogen McMasters et al. die Schlussfolgerung, dass gerade die Non-Visualisierung in der LSG eine besonders gründliche Suche nach SLN dem Operateur abverlange. Im Zweifelsfall solle auf die ALND zurückgegriffen werden ⁽³⁹⁾. Ein gehäuftes Vorkommen der Nicht-Darstellung von SLN in der LSG wurde auch bei Patientinnen höheren Alters und bei Adipositas beschrieben. Die aktuelle Theorie zu den Zusammenhängen lautet: mit dem Alter sinkt der Turgor von Gewebe im menschlichen Organismus, also der vom Flüssigkeitshaushalt abhängige Spannungszustand. Die Folge ist ein geringerer hydrostatischer intralymphatischer Druck, welcher unter normalen Umständen, die Triebkraft für den Tracer aus der Mamma in den Lymphknoten darstellt. Aus diesem Grund

ist der Transport weniger effizient. Zum anderen wird das lymphatische Gewebe im Lymphknoten mit steigendem Alter, wie dies beispielsweise auch im Knochenmark der Fall ist, durch Fettgewebszellen ersetzt. Daraus ergibt sich eine viel geringere sinusoidale Fläche zur Retention des Tracers. Letzteres lässt sich ebenfalls auf Patientinnen mit Adipositas übertragen (54, 58-59).

In Bezug auf das axilläre Staging gibt es in der vorliegenden Studie keinen Hinweis auf ein Übersehen positiver axillärer Lymphknoten durch den Wegfall der präoperativen LSG. Zusätzliche positive axilläre Non-SLN wurden zu etwa gleichen Anteilen ohne signifikanten Unterschied in beiden Studienarmen nachgewiesen ($p=0,57$).

Dagegen spricht die Darstellung extraaxillärer SLN durch die LSG in 9-22% aller Fälle laut einiger Autoren für die Durchführung der LSG (39, 57, 60-63). Vor allem sind die Lymphknoten entlang der A. mammaria interna in diesem Zusammenhang von Bedeutung und stehen im Fokus klinischer Forschung (41, 60-61, 64-66). Bislang gibt es keine eindeutige Klärung der Rolle dieser SLN bei therapeutischen Entscheidungen. Entsprechend ist es nicht abschließend klar, wie mit solchen SLN zu verfahren ist. Laut Goyal et al. sind bei 77% der Patientinnen mit SLN entlang der A. mammaria interna gleichzeitig axilläre SLN nachzuweisen (41). Dadurch hätte ein prozentuell nur geringer Anteil der Patientinnen mit Mammakarzinom einen Benefit durch die Identifizierung solcher SLN. Übereinstimmend mit anderen Ergebnissen ergab sich auch in der vorliegenden Studie ein anteilig geringes Vorkommen tumorpositiver extraaxillärer SLN. Mindestens ein positiver SLN außerhalb der Axilla wurde bei insgesamt 1,05% (3/286) aller Patientinnen gefunden. Mehrere Autoren äußerten Zweifel am Nutzen der Identifikation von intramammären SLN, da die Resektion dieser die Rate der Lokalrezidive nicht reduziere und diese nach der Mastektomie mit Systemtherapie bei <1% liegen würde (67-69). Konsekutiv sollten diese Lymphknoten nicht entfernt werden (23). Andere Autoren erachten die Resektion extraaxillärer SLN für sinnvoll, da hierdurch eine Änderung des therapeutischen Procedere in Betracht gezogen würde. Auch eine Verschlechterung des Overall Survival wäre bei Nichtbeachtung extraaxillärer SLN bei der Planung der System- und Strahlentherapie zu erwarten (27, 70).

5.3. Limitationen und Ausblick

In der vorliegenden Studie bemisst sich die Studienpopulation auf 286 Patientinnen als Teilauswertung der multizentrischen SenSzi-Studie mit insgesamt 1163 Patientinnen. Die Ergebnisse weisen die Nicht-Unterlegenheit einer SLNE ohne LSG nach.

Im Rahmen dieser Studie wurden die chirurgischen Eingriffe ausschließlich von geübten Operateuren durchgeführt. Hierbei wurden hohe intraoperative Detektionsraten von SLN erzielt. Es bleibt unklar, ob Chirurgen, die mit der Methode der SLNE noch nicht vertraut sind, zu ähnlichen intraoperativen Ergebnissen kommen. Die Beschleunigung der Lernkurve durch eine präoperative LSG als Mapping ist in diesem Fall denkbar.

Aufgrund der nicht eindeutigen Bedeutung extraaxillärer SLN für Staging, Therapie und Outcome wurde in dieser Studie nicht näher auf diese Lymphknoten eingegangen. Die Tragweite dieser Thematik wurde bisher möglicherweise unterschätzt. Die Durchführung großer, randomisierter klinischer Studien sollte künftig die Rolle extraaxillärer SLN evaluieren und die Notwendigkeit eines therapeutischen Einschreitens eruieren.

Patientinnen mit einem höheren Risiko für Non-Visualisierung könnten von einer LSG profitieren. Es sind Frauen mit Adipositas, Voroperationen im Bereich der Axilla. und Frauen höheren Alters. Diese Subgruppen wurden in der vorliegenden Studie nicht gesondert beleuchtet. Möglicherweise kann mithilfe kommender Studien eine klare Empfehlung bezüglich der Nutzung der LSG in diesen Fällen ausgesprochen werden.

Die Ergebnisse dieser Studie beziehen sich ausschließlich auf das frühe Mammakarzinom. Diese sind nicht übertragbar auf andere onkologische Entitäten. Beispielsweise bleibt die LSG weiterhin ein unabdingbarer Bestandteil des Stagings beim Malignen Melanom. Aufgrund von teilweise unvorhersehbaren Verläufen der Lymphabflusswege kutaner Tumoren bietet die LSG dem Operateur in diesem Fall eine digitale Route ⁽²⁵⁾.

6. Zusammenfassung und Schlussfolgerung

Vorliegend ist eine Teilauswertung der prospektiven, operativen, randomisierten SenSzi-Studie, eine Non-Inferiority Phase III Studie, in der die Rolle der präoperativen LSG vor axillärer SLNE beim primären Mammakarzinom evaluiert wurde.

Zusammenfassend konnte anhand der Ergebnisse dieser Studie sowie der vorliegenden Teilauswertung nachgewiesen werden, dass die SLNE ohne eine präoperative LSG im Bezug auf alle verwendeten Qualitätskriterien sicher und akkurat durchführbar ist. Durch den Wegfall der LSG entstehen keine Einbuße der onkologischen Sicherheit. Weiterführende diagnostische und therapeutische Entscheidungen werden durch Unterlassen der LSG nicht beeinflusst. Die Resultate und Schlussfolgerungen vieler vorausgegangener Studien bestätigen diese Ergebnisse und empfehlen eine Unterlassung der LSG im klinischen Alltag.

Der Wegfall der LSG in der klinischen Routine bedeutet für die Patientinnen einen kürzeren präoperativen Krankenhausaufenthalt mit einem geringeren administrativen und zeitlichen Aufwand und eine Kostenersparnis für die Krankenhäuser. Aktuell ist die Durchführung der LSG noch Gegenstand der Leitlinien der Nuklearmediziner im Sinne einer Qualitätskontrolle. Intensive Gespräche und Faktenevaluierungen zwischen den Fachabteilungen sind nötig, um hier zwischen notwendiger Qualitätskontrolle und möglicher Kostenersparnis und Reduzierung des administrativen Aufwandes zukünftig einen gebahnten Weg zu finden.

7. Literaturverzeichnis

1. G Henke, M Knauer, K Ribi, S Hayoz, MA Gérard, T Ruhstaller, DR Zwahlen, S Muenst, M Ackerknecht, H Hawle, F Fitzal, M Gnant, Z Mátrai, B Ballardini, A Gyr, C Kurzeder, WP Weber. Tailored Axillary Surgery With or Without Axillary Lymph Node Dissection Followed by Radiotherapy in Patients With Clinically Node-Positive Breast Cancer (TAXIS): Study Protocol for a Multicenter, Randomized phase-III Trial. *Trials*. 2018; 19: 667
2. Krebs in Deutschland für 2015/2016. 12. Ausgabe. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). Berlin, 2019. DOI 10.25646/5977. https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2019/krebs_in_deutschland_2019.pdf?__blob=publicationFile (abgerufen am 26.01.2021)
3. Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut (Hrsg). Berlin, 2016. Absolute Zahl von Neuerkrankungen und Sterbefällen an Brustkrebs (ICD-10 C50) für Frauen in Deutschland, 1970-2013/2014. https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebsgeschehen/Epidemiologie/Grafiken_Online/2_5_o2.png?__blob=publicationFile (abgerufen am 26.01.2021)
4. Statistisches Bundesamt (Destatis). Gesundheit, Todesursachen in Deutschland. Fachserie 12, Reihe 4. Die 10 häufigsten Todesursachen Artikelnummer: 2120400157004. Wiesbaden, 2017. https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Todesursachen/Publikationen/Downloads-Todesursachen/todesursachen-2120400157004.pdf?__blob=publicationFile (abgerufen am 26.01.2021)

5. Statistisches Bundesamt (Destatis). Gesundheit. Todesursachen. Die 10 häufigsten Todesursachen durch Krebs. Sterbefälle durch Krebs insgesamt 2019. Wiesbaden, 2020. <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Todesursachen/Tabellen/sterbefaelle-krebs-insgesamt.html> (abgerufen am 26.01.2021)
6. Brustkrebs (Mammakarzinom) ICD-10 C50. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch Institut (Hrsg). Krebsarten. Berlin, 2019. http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Brustkrebs/brustkrebs_node.html (abgerufen am 26.01.2021)
7. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Version 4.3, Februar 2020. AWMF Registernummer: 032-045OL. <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mammakarzinom/> (abgerufen am: 26.01.2021)
8. S Kuemmel, J Holtschmidt, B Gerber, A Von der Assen, J Heil, M Thill, D Krug, C Schem, C Denkert, J Lubitz, JU Blohmer, M Reinisch, M Hötzel, F Seither, V Nekljudova, I Schwidde, K Uhrhan, G Von Minckwitz, M Rezai, J Mulowski, S Loibl, T Kuehn. Prospective, Multicenter, Randomized Phase III Trial Evaluating the Impact of Lymphoscintigraphy as Part of Sentinel Node Biopsy in Early Breast Cancer: SenSzi (GBG80) Trial. *J Clin Oncol* 2019; 37(17):1490-1498
9. RM Cabanas. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer* 1977; 39:456-66
10. DL Morton, DR Wen, JH Wong, JS Economou, LA Cagle, FK Storm, LJ Foshag, AJ Cochran. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 1992; 127:392-9

11. Handlungsempfehlung (Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e.V. (DGN)). (S1-Leitlinie). Verfahrensweisung für die technische Durchführung der nuklearmedizinischen Wächter-Lymphknoten-Diagnostik. Stand 10/2014. AWMF-Registernummer 031-033. https://www.nuklearmedizin.de/leistungen/leitlinien/docs/031-033I_S1_Waechter_Lymphknoten_Diagnostik_2014-10.pdf (abgerufen am 26.01.2021)
12. T Kuehn, W Klauss, M Darsow, S Regele, F Flock, C Maiterth, R Dahlbender, I Wendt, R Kreienberg. Long-term morbidity following axillary dissection in breast cancer patients - clinical assessment, significance for life quality and the impact of demographic, oncologic and therapeutical factors. *Breast Cancer Res Treat* 2000; 64:275-286
13. M Donker, G van Tienhoven, ME Straver, P Meijnen, CJH van de Velde, RE Mansel, L Cataliotti, AH Westenberg, JHG Klinkenbijn, L Orzalesi, WH Bouma, HCJ van der Mijle, GAP Nieuwenhuijzen, SC Veltkamp, L Slaets, NJ Duez, PW de Graaf, T van Dalen, A Marinelli, H Rijna, M Snoj, NJ Bundred, JWS Merkus, Y Belkacemi, P Petignat, DAX Schinagl, C Coens, CGM Messina, J Bogaerts, EJT Rutgers. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2014; 15(12):1303-10
14. AE Giuliano, KK Hunt, KV Ballman, PD Beitsch, PW Whitworth, PW Blumencranz, AM Leitch, S Saha, LM McCall, M Morrow. Sentinel Lymph Node Dissection With and Without Axillary Dissection in Women With Invasive Breast Cancer and Sentinel Node Metastasis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2011; 305(6):569-575
15. J Classe. Sentinel Lymph Node Biopsy for Early Breast Cancer: A Prospective National Evaluation of Costs and Impact on Pain and Quality of Life Compared with Complete Lymphadenectomy. *Cancer Res* 2009; 69(24 Suppl): Abstract nr 1021

16. IMC van der Ploeg, OE Nieweg, MC van Rijk, RA Valdés Olmos, BBR Kroon. 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):1277-84
17. T Ashikaga, DN Krag, SR Land, TB Julian, SJ Anderson, AM Brown, JM Skelly, SP Harlow, DL Weaver, EP Mamounas, JP Costantino, N Wolmark, National Surgical Adjuvant Breast, Bowel Project. Morbidity results from the NSABP B-32 trial comparing sentinel lymph node dissection versus axillary dissection. *J Surg Oncol* 2010; 102(2):111-8
18. A Fleissig, LJ Fallowfield, CI Langridge, L Johnson, RG Newcombe, JM Dixon, M Kissin, RE Mansel. Post-operative arm morbidity and quality of life. Results of the ALMANAC randomized trial comparing sentinel node biopsy with standard axillary treatment in the management of patients with early stage breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2006; 95:279-93
19. U Veronesi, G Paganelli, G Viale, A Luini, S Zurrada, V Galimberti, M Intra, P Veronesi, C Robertson, P Maisonneuve, G Renne, C De Cicco, F De Lucia, R Gennari. A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *N Engl J Med* 2003; 349:546-53
20. G Helms, T Kühn, L Moser, E Remmel, R Kreienberg. Shoulder-arm morbidity in patients with sentinel node biopsy and complete axillary dissection - data from a prospective randomized trial. *Eur J Surg Oncol* 2009; 35:696-701
21. DN Krag, SJ Anderson, TB Julian, AM Brown, SP Harlow, JP Costantino, T Ashikaga, DL Weaver, EP Mamounas, LM Jalovec, TG Frazier, RD Noyes, A Robidoux, H Mc Scarth, N Wolmark. Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2010; 11(10):927-33

22. M Reinisch, J Heil, A Rüländ, C Seiberling, H Harrach, D Schindowski, J Lubitz, C Ankel, S Graßhoff, P Deuschle, V Hanf, J Holtschmidt, E Traut, T Kuehn, S Kuemmel. Prospective, multicenter registry trial to evaluate the clinical feasibility of targeted axillary dissection (TAD) in patients (pts) with breast cancer (BC) and core biopsy proven axillary involvement (cN+). *Ann Oncol.* 2019; 30 (suppl_5): v55-v98. 10.1093/annonc/mdz240
23. Empfehlungen gynäkologische Onkologie Kommission Mamma (Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (AGO): Operative Therapie des Mammakarzinoms unter onkologischen Aspekten, Guidelines Breast Version 2020.1D, https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/_leitlinien/kommission_mamma/2020/PDF_DE/2020D%2008_Operative%20Therapie%20des%20Mammakarzinoms%20unter%20onkologischen%20Aspekten.pdf (abgerufen am 27.01.2021)
24. B Asselain, W Barlow, J Bartlett, J Bergh, E Bergsten-Nordström, J Bliss, F Boccardo, C Boddington, J Bogaerts, G Bonadonna, R Bradley, E Brain, J Braybrooke, P Broet, J Bryant, J Burrett, D Cameron, M Clarke, A Coates, R Coleman, RC Coombes, C Correa, J Costantino, J Cuzick, D Danforth, N Davidson, C Davies, L Davies, A Di Leo, D Dodwell, M Dowsett, F Duane, V Evans, M Ewertz, B Fisher, J Forbes, L Ford, JC Gazet, R Gelber, L Gettins, L Gianni, M Gnant, J Godwin, A Goldhirsch, P Goodwin, R Gray, D Hayes, C Hill, J Ingle, R Jagsi, R Jakesz, S James, W Janni, H Liu, Z Liu, C Lohrisch, S Loibl, L MacKinnon, A Makris, E Mamounas, G Mannu, M Martín, S Mathoulin, L Mauriac, P McGale, T McHugh, P Morris, H Mukai, L Norton, Y Ohashi, I Olivotto, S Paik, H Pan, R Peto, M Piccart, L Pierce, P Poortmans, T Powles, K Pritchard, J Ragaz, V Raina, P Ravdin, S Read, M Regan, J Robertson, E Rutgers, S Scholl, D Slamon, L Sölkner, J Sparano, S Steinberg, R Sutcliffe, S Swain, C Taylor, A Tutt, P Valagussa, C van de Velde, J van der Hage, G Viale, G von Minckwitz, Y Wang, Z Wang, X Wang, T Whelan, N Wilcken, E Winer, N Wolmark, W Wood, M Zambetti, JA Zujewski. Long-term outcomes for neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in early breast cancer: meta-analysis of individual patient data from ten randomised trials. *Lancet Oncol* 2018; 19(1):27-39

25. JJ Albertini, CW Cruse, D Rapaport, K Wells, M Ross, R DeConti, CG Berman, K Jared, J Messina, G Lyman, F Glass, N Fenske, DS Reintgen. Intraoperative radiolymphoscintigraphy improves sentinel lymph node identification for patients with melanoma. *Ann Surg* 1996; 223:217-224
26. T Kuehn, FD Vogl, G Helms, SV Pueckler, H Schirrmester, R Strueber, K Koretz, R Kreienberg. German multi-institutional trial. 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):252-9
27. E Madsen, P Gobardhan, V Bongers, M Albregts, J Burgmans, P De Hooge, J Van Gorp, T van Dalen. The impact on post-surgical treatment of sentinel lymph node biopsy of internal mammary lymph nodes in patients with breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2007; 14:1486-92
28. T Kim, AE Giuliano, GH Lyman. Lymphatic Mapping and Sentinel Lymph Node Biopsy in Early Stage Breast Carcinoma - A Metaanalysis. *Cancer* 2006; 106(1): 4-16
29. SL Wong, MJ Edwards, C Chao, TM Tuttle, RD Noyes, DJ Carlson, PB Cerrito, KM McMasters. Sentinel Lymph Node Biopsy for Breast Cancer: Impact of the Number of Sentinel Nodes Removed on the False-Negative Rate. *J Am Coll Surg* 2001; 192:684-691
30. T Heuser, T Rink, E Weller, H Fitz, HH Zippel, R Kreienberg, T Kühn. Impact of the axillary nodal status on sentinel node mapping in breast cancer and its relevance for technical proceeding. *Breast Cancer Res Treat* 2001 ;67(2):125-32
31. DN Krag, SJ Anderson, TB Julian, AM Brown, SP Harlow, T Ashikaga, DL Weaver, BJ Miller, LM Jalovec, TG Frazier, RD Noyes, A Robidoux, HMC Scarth, DM Mammolito, DR McCready, EP Mamounas, JP Costantino, N Wolmark, National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project. 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; 8:881-888

32. T Kuehn, A Bembenek, T Decker, DL Munz, ML Sautter-Bihl, M Untch, D Wallwiener, Consensus Committee of the German Society of Senology. 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):451-461
33. L Tafra, DR Lannin, MS Swanson, JJ Van Eyk, KM Verbanac, AN Chua, PC Ng, MS Edwards, BE Halliday, CA Henry, LM Sommers, CM Carman, MR Molin, JE Yurko, RR Perry, R Williams. Multicenter trial of sentinel node biopsy for breast cancer using both technetium sulfur colloid and isosulfan blue dye. *Ann Surg* 2001; 233:51-9
34. T Kuehn, I Bauerfeind, T Fehm, B Fleige, M Hausschild, G Helms, A Lebeau, C Liedtke, G von Minckwitz, V Nekljudova, S Schmatloch, P Schrenk, A Staebler, M Untch. Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): a prospective, multicentre cohort study. *Lancet Oncol.* 2013 Jun; 14(7):609-18
35. DN Krag, DL Weaver, JC Alex, JT Fairbank. Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe. *Surg Oncol* 1993; 2:335-340
36. S Pesek, T Ashikaga, LE Krag, D Krag. The false-negative rate of sentinel node biopsy in patients with breast cancer: a meta-analysis. *World J Surg* 2012; 36:2239-2251
37. MRS Keshtgar, PJ Ell. Clinical role of sentinel-lymph-node biopsy in breast cancer. *Lancet Oncol* 2002; 3: 105-10
38. WE Burak Jr, MJ Walker, LD Yee, JA Kim, S Saha, G Hinkle, JO Olsen, R Pozderac, WB Farrar. Routine preoperative lymphoscintigraphy is not necessary prior to sentinel node biopsy for breast cancer. *Am J Surg* 1999; 177:445-9
39. KM McMasters, SL Wong, TM Tuttle, DJ Carlson, CM Brown, RD Noyes, RL Glaser, DJ Vennekotter, PS Turk, PS Tate, A Sardi, MJ Edwards. Preoperative lymphoscintigraphy for breast cancer does not improve the ability to identify axillary sentinel lymph nodes. *Ann Surg* 2000; 231:724-31

40. C Rousseau, JM Classe, L Campion, C Curtet, F Dravet, R Pioud, C Sagan, B Bridji, I Resche. The impact of nonvisualization of sentinel nodes on lymphoscintigraphy in breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 2005; 12(7):515-6
41. A Goyal, RG Newcombe, RE Mansel, U Chetty, P Ell, L Fallowfield, M Kissin, M Sibbering, ALMANAC Trialists Group. Role of routine preoperative lymphoscintigraphy in sentinel node biopsy for breast cancer. *Eur J Cancer* 2005; 41:238-43
42. LL Lawson, M Sandler, W Martin, RD Beauchamp, MC Kelley. Preoperative lymphoscintigraphy and internal mammary sentinel lymph node biopsy do not enhance the accuracy of lymphatic mapping for breast cancer. *Am Surg* 2004; 70(12):1050-5
43. L Wang, JM Yu, YS Wang, WS Zuo, Y Gao, J Fan, JY Li, XD Hu, ML Chen, GR Yang, ZB Zhou, YS Liu, YG Li, YB Liu, T Zhao, P Chen. Preoperative Lymphoscintigraphy predicts the successful identification but is not necessary in sentinel lymph nodes biopsy in breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2007; 14(8):2215-20
44. MA Mathew, AK Saha, T Saleem, N Saddozai, IF Hutchinson, A Nejjim. Pre-operative lymphoscintigraphy before sentinel lymph node biopsy for breast cancer. *Breast* 2010; 19(1):28-32
45. X Sun, JJ Liu, YS Wang, L Wang, GR Yang, ZB Zhou, YG Li, YB Liu, TY Li. Roles of Preoperative Lymphoscintigraphy for Sentinel Lymph Node Biopsy in Breast Cancer Patients. *Jpn J Clin Oncol* 2010; 40(8):722-5
46. L Liberman, HS Cody 3rd, ADK Hill, PP Rosen, SDJ Yeh, T Akhurst, EA Morris, AF Abramson, PI Borgen, DD Dershaw. Sentinel lymph node biopsy after percutaneous diagnosis of nonpalpable breast cancer. *Radiology* 1999; 211: 835-844
47. AD Hill, KN Tran, T Akhurst, H Yeung, SD Yeh, PP Rosen, PI Borgen, HS Cody 3rd. Lessons learned from 500 cases of lymphatic mapping for breast cancer. *Ann Surg* 1999; 229:528–535

48. BJ O'Hea, AD Hill, AM El-Shirbiny, SD Yeh, PP Rosen, DG Coit, PI Borgen, HS Cody 3rd. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: initial experience at memorial Sloan-Kettering cancer center. *J Am Coll Surg* 1998; 186:423-427
49. U Veronesi, G Paganelli, G Viale, V Galimberti, A Luini, S Zurrada, C Robertson, V Sacchini, P Veronesi, E Orvieto, C De Cicco, M Intra, G Tosi, D Scarpa. Sentinel lymph node biopsy and axillary dissection in breast cancer: results in a large series. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91:368–373
50. D Krag, D Weaver, T Ashikaga, F Moffat, VS Klimberg, C Shriver, S Feldman, R Kusminsky, M Gadd, J Kuhn, S Harlow, P Beitsch. The sentinel node in breast cancer – a multicenter validation study. *N Engl J Med* 1998; 339:941-946
51. F Marchal, P Rauch, O Morel, JC Mayer, P Olivier, A Leroux, JL Verhaeghe, F Guillemin. Results of preoperative lymphoscintigraphy for breast cancer are predictive of identification of axillary sentinel lymph nodes. *World J Surg* 2006; 30:55-62
52. EL Dupont, VJ Kamath, EM Ramnath, SC Shivers, C Cox, C Berman, GS Leight Jr, MI Ross, P Blumencranz, DS Reintgen, DOD Breast Lymphatic Mapping Trial Investigators. The role of lymphoscintigraphy in the management of the patient with breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2001; 8(4):354-60
53. PJ Borgstein, R Pijpers, EF Comans, PJ van Diest, RP Boom, S Meijer. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: guidelines and pitfalls of lymphoscintigraphy and gamma probe detection. *J Am Coll Surg* 1998; 3:275-283
54. RL Birdwell, KL Smith, BJ Betts, DM Ikeda, HW Strauss, SS Jeffrey. Breast cancer: variables affecting sentinel lymph node visualization at preoperative lymphoscintigraphy. *Radiology* 2001; 220:47-53
55. NP Alazraki, T Styblo, SF Grant, C Cohen, T Larsen, S Waldrop, JN Aarsvold. Sentinel node staging of early breast cancer using lymphoscintigraphy and the intraoperative gamma-detecting probe. *Semin Nucl Med* 2000; 30:56-64

56. K Kawase, IW Gayed, KK Hunt, HM Kuerer, J Akins, M Yi, L Grimes, GV Babiera, MI Ross, BW Feig, FC Ames, SE Singletary, TA Buchholz, WF Symmans, F Meric-Bernstam. Use of lymphoscintigraphy defines lymphatic drainage patterns before sentinel lymph node biopsy for breast cancer. *J Am Coll Surg* 2006; 203:64-72
57. G Mariani, L Moresco, G Viale, G Villa, M Bagnasco, G Canavese, J Buscombe, HW Strauss, G Paganelli. Radioguided sentinel lymph node biopsy in breast cancer surgery. *J Nucl Med* 2001; 42:1198-215
58. CE Cox, E Dupont, GF Whitehead, MD Ebert, K Nguyen, ES Peltz, D Peckham, A Cantor, DS Reintgen. Age and body mass index may increase the chance of failure in sentinel lymph node biopsy for women with breast cancer. *Breast J* 2002; 8: 88-91
59. Krausz, DM Ikeda, H Jadvar, D Langleben, R Birdwell, HW Strauss. Non visualization of sentinel lymph node in patients with breast cancer. *Nucl Med Commun* 2001; 22:25-32
60. P Carcoforo, D Sortini, L Feggi, CV Feo, G Soliani, S Panareo, S Corcione, P Querzoli, K Maravegias, S Lanzara, A Liboni. Clinical and Therapeutic Importance of Sentinel Node Biopsy of the Internal Mammary Chain in Patients with Breast Cancer: A Single-Center Study with Long-Term Follow-Up. *Ann Surg Oncol* 2006; 13:1338-43
61. J Hong, E Choy, N Soni, H Carmalt, D Gillett, AJ Spillane. Extra-axillary sentinel node biopsy in the management of early breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2005; 31:942-8
62. B Farrús, S Vidal-Sicart, M Velasco, G Zanón, PL Fernández, M Muñoz, G Santamaría, J Albanell, A Biete. Incidence of internal mammary node metastases after a sentinel lymph node technique in breast cancer and its implication in the radiotherapy plan. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 60:715-21

63. B Allen, I Campbell, S Desai, M Dray, J Scarlet. Pilot study comparing the accuracy of lymphoscintigraphy sentinel lymph node localisation with axillary node dissection in women with operable breast cancer. *N Z Med J* 2001; 114:233-6
64. RF Uren, R Howman-Giles, SB Renwick, D Gillett. Lymphatic mapping of the breast: locating the sentinel lymph nodes. *World J Surg* 2001; 25:789-93
65. FWC van der Ent, RAM Kengen, HAG van der Pol, JACM Povel, HJG Stroeken, AGM Hoofwijk. Halsted revisited: internal mammary sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *Ann Surg* 2001; 234:79-84
66. RA Valdés Olmos, CA Hoefnagel, OE Nieweg, L Jansen, EJ Rutgers, J Borger, S Horenblas, BB Kroon. Lymphoscintigraphy in oncology: a rediscovered challenge. *Eur J Nucl Med* 1999; 26:S2-S10
67. N Klauber-DeMore, JL Bevilacqua, KJ Van Zee, P Borgen, HS Cody 3rd. Comprehensive review of the management of internal mammary lymph node metastases in breast cancer. *J Am Coll Surg* 2001; 193:547-55
68. RC Chen, NU Lin, M Golshan, JR Harris, JR Bellon. Internal mammary nodes in breast cancer: diagnosis and implications for patient management - a systematic review. *J Clin Oncol* 2008; 26:4981-9
69. A Domènech-Villardell, MT Bajén, AM Benítez, Y Ricart, J Mora, L Rodríguez-Bel, A García-Tejedor, J Climent, A López-Ojeda, A Urruticoechea, J Martín-Comín. Removal of the internal mammary sentinel node in breast cancer. *Nucl Med Commun* 2009; 30:962-70
70. U Veronesi, P Arnone, P Veronesi, V Galimberti, A Luini, N Rotmensz, E Botteri, GB Ivaldi, MC Leonardi, G Viale, A Sagona, G Paganelli, R Panzeri, R Orecchia. The value of radiotherapy on metastatic internal mammary nodes in breast cancer. Results on a large series. *Ann Oncol* 2008; 19:1553-60

71. SM Tolaney, H Guo, S Pernas, WT Barry, DA Dillon, L Ritterhouse, BP Schneider, F Shen, K Fuhrman, M Baltay, CT Dang, DA Yardley, B Moy, PK Marcom, KS Albain, HS Rugo, MJ Ellis, J Shapira, AC Wolff, LA Carey, B Overmoyer, AH Partridge, CA Hudis, IE Krop, HJ Burstein, EP Winer. Seven-Year Follow-Up Analysis of Adjuvant Paclitaxel and Trastuzumab Trial for Node-Negative, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer. *J Clin Oncol.* 2019; 37(22):1868-1875
72. Gluz, U Nitz, M Christgen, S Kuemmel, J Holtschmidt, J Priel, A Hartkopf, J Potenberg, K Luedtke-Heckenkamp, M Just, P Wuelfing, R von Schumann, M Graeser, R Wuerstlein, RE Kates, HH Kreipe, N Harbeck. De-escalated chemotherapy versus endocrine therapy plus pertuzumab + trastuzumab for HR+/HER2+ early breast cancer (BC): First efficacy results from the neoadjuvant WSG-TP-II study. *J Clin Oncol.* 2020; 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.515
73. HJ Burstein, C Lacchetti, H Anderson, TA Buchholz, NE Davidson, KA Gelmon, SH Giordano, CA Hudis, AJ Solky, V Stearns, EP Winer, JJ Griggs. Adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer: ASCO clinical practice guideline focused update. *J Clin Oncol.* 2019; 37:423-444

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Jana Mulowski, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: "Prospektive Evaluation der Rolle einer präoperativen Lymphszintigraphie vor axillärer Sentinellymphonodektomie beim primären Mammakarzinom" / "Prospective evaluation of the impact of preoperative lymphoscintigraphy prior to sentinel node biopsy in early breast cancer" selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Frau Jana Mulowski hatte folgenden Anteil an der folgenden Publikation:

Sherko Kuemmel, Johannes Holtschmidt, Bernd Gerber, Albert Von der Assen, Joerg Heil, Marc Thill, David Krug, Christian Schem, Carsten Denkert, Juliane Lubitz, Jens Uwe Blohmer, Mattea Reinisch, Michael Hötzeltdt, Fenja Seither, Valentina Nekljudova, Ilka Schwidde, Klara Uhrhan, Gunter Von Minckwitz, Mahdi Rezai, Jana Mulowski, Sibylle Loibl, Thorsten Kuehn. Prospective, Multicenter, Randomized Phase III Trial Evaluating the Impact of Lymphoscintigraphy as Part of Sentinel Node Biopsy in Early Breast Cancer: SenSzi (GBG80) Trial. Journal of Clinical Oncology. 2019.

(JCO 2019 Jun 10;37(17):1490-1498; doi: 10.1200/JCO.18.02092)

Beitrag im Einzelnen:

- Rekrutierung der Patientinnen an den Kliniken Essen-Mitte mit Studienaufklärung und Erläuterung des Studienablaufes sowie die damit verbundenen Risiken in Zusammenarbeit mit den GCP-konform gemeldeten Prüfarzten.
- Beantwortung von Queries zwischen Studienzentrum (KEM) und Sponsor (GBG) bezüglich aller eingeschlossenen Patientinnen aus dem Brustzentrum der KEM (n=286).
- Einholung der extern durchgeführten Lymphszintigraphien, Kommunikation mit den externen Zentren.
- Hilfestellung bei der Auswertung der Lymphszintigraphien in Zusammenarbeit mit Dr. med. Holtschmidt und Prof. Dr. med. Moka.
- Teilnahme bei Treffen der Studienleitung, in der die Daten interpretiert und klinische Relevanz sowie Diskussionspunkte der Studienausswertung besprochen wurden und der Umfang der Publikation im Detail festgelegt wurde.
- Als Co-Autorin hat sie für das Manuskript vor Publikation die Daten mit analysiert und interpretiert und korrigiert. Weiterhin hat sie einen großen Anteil in der detaillierten Analyse, Interpretation und Beantwortung der Reviewer Kommentare und Fragestellungen. Sie hat die Publikation final mit freigegeben.

Nicht zuletzt durch Ihr Engagement konnte die SenSzi Studie im Journal of Clinical Oncology 2019 publiziert werden. Auf Grund Ihres Einsatzes hat sich Frau Jana Mulowski die Co-Autorenschaft verdient.

Prof Dr. Sherko Kümmel

Erst-Betreuer und LKP sowie Erstautor der SenSzi Studie

Direktor interdisziplinäres Brustzentrum

Apl Professur der Charité

Unterschrift der Doktorandin

Lebenslauf

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

Publikationsliste

Veröffentlichungen (Stand 28.01.2021)

1. Sherko Kuemmel, Johannes Holtschmidt, Bernd Gerber, Albert Von der Assen, Joerg Heil, Marc Thill, David Krug, Christian Schem, Carsten Denkert, Juliane Lubitz, Jens Uwe Blohmer, Mattea Reinisch, Michael Hötzel, Fenja Seither, Valentina Nekljudova, Ilka Schwidde, Klara Uhrhan, Gunter Von Minckwitz, Mahdi Rezai, Jana Mulowski, Sibylle Loibl, Thorsten Kuehn. Prospective, Multicenter, Randomized Phase III Trial Evaluating the Impact of Lymphoscintigraphy as Part of Sentinel Node Biopsy in Early Breast Cancer: SenSzi (GBG80) Trial. J Clin Oncol 2019; 37(17):1490-1498

Danksagung

Für ihre außerordentliche Unterstützung bedanke ich mich bei meinem Doktorvater, Herrn Professor Dr. med. Sherko Kümmel und bei meiner Betreuerin, Frau Dr. med. Mattea Reinisch, sowie bei Herrn Professor Dr. med. Jens-Uwe Blohmer.

Ein besonderer Dank gilt der German Breast Group, welche die multizentrische SenSzi-Studie als Studiengruppe begleitet hat.

Speziell möchte ich mich bei Herrn Dr. med. Johannes Holtschmidt bedanken, der mir jederzeit helfend zur Seite stand.

Zuletzt geht mein persönlicher Dank an meine Eltern, Frau Irina Mulowski und Herrn Vladislav Mulowski, ohne deren Rückhalt, Unterstützung und Fürsorge diese Arbeit nie vollendet worden wäre.