Aus der Klinik für Chirurgie und Chirurgische Onkologie

der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin,
Campus Buch

DISSERTATION

Überprüfung von Einflussfaktoren für den Einsatz der Sentinel-Lymphknotenbiopsie beim Mammakarzinom

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Esther Barbara Kemnitz

aus Freiburg im Breisgau

Gutachter: 1. Priv.-Doz. Dr. med. A. Bembenek

2. Prof. Dr. med. J. W. Dudenhausen

3. Prof. Dr. med. T. Kühn

Datum der Promotion: 18.09.2009

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung und Problemstellung 5

1.1 Allgemeine Betrachtung und Fragestellung 5

1.2 Das Sentinel-Lymphknoten-Konzept 7

1.3 Die Historische Entwicklung der SLNB und aktuelle Problematik 8

1.4 Fragestellung 11

2 Patienten, Material und Methoden 12

2.1 Patienten 12

2.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien 12

2.2 Studiendesign 13

2.2.1 Erfasste Daten 13

2.2.2 Statistische Auswertung der Daten 13

2.3 Definitionen 14

2.3.1 Definition des Sentinel-Lymphknoten (SLN) 14

2.3.2 Begriffsdefinitionen 14

2.3.2.1 Sentinel-Lymphknotenbiopsie (SLNB) 14

2.3.2.2 SLN Detektion 14

2.3.2.3 Detektionsrate 15

2.3.2.4 Sensitivität 15

2.3.2.5 Falsch-Negativer SLN/ Falsch-Negativ-Rate (FNR) 16

2.3.2.6 Body Mass Index (BMI) 16

2.3.2.7 Alter 16

2.4 Methoden 17

2.4.1 Technische Durchführung der SLNB und operatives Vorgehe 17

2.4.1.1 Die Radiokolloidmethode 17

2.4.1.2 Die Vor- und Nachteile der Radiokolloidmethode 19

2.4.1.3 Die Farbstoffmethod 20

2.4.1.4 Die Vor- und Nachteile der Farbstoffmethode 21

2.4.1.5 Der Injektionsort 22

2.4.2 Die histopathologische Untersuchung der Lymphknoten 25

2.4.3 Datenerfassung, Statistik und Auswertung 25

3 Ergebnisse 27

3.1 Allgemeine Daten und Häufigkeitsverteilung 28

3.2 Histopathologische Befunde 28

3.3 Detektionsrate und Einflussfaktoren 29

3.3.1 Zusammenfassung Detektionsrate 33

3.4 FNR/ Sensitivität und Einflussfaktoren 34

3.4.1 Zusammenfassung Sensitivität 37

4 Diskussion 38

4.1 Sensitivität 39

4.2 Detektionsrate 45

5 Zusammenfassung 51

6 Literaturverzeichnis 53

7 Selbständigkeitserklärung 71

8 Lebenslauf 72

9 Publikation 73

1 Einleitung und Problemstellung

1.1 Allgemeine Betrachtung und Fragestellung

Trotz der Verfügbarkeit einer großen Anzahl an brustkrebsspezifischen biologischen und genetischen Tumormarkern ist die An- bzw. Abwesenheit von axillären Metastasen, der sog. Nodalstatus bis heute der wichtigste Prognosefaktor bei Patienten mit invasivem Mammakarzinom ohne Fernmetastasierung[1,2,3,4,5,6].

So sinkt die Fünfjahresüberlebensrate eines Patienten mit positivem Nodalstatus bei 10 und mehr befallenen Lymphknoten auf 48,1 % gegenüber 94, 8 % bei nodal-negativen Patienten[7].

Aufgrund steigenden Bewusstseins der Bevölkerung hinsichtlich der Gefährdung durch Brustkrebs und der zunehmenden Akzeptanz von Früherkennungsuntersuchungen werden maligne Veränderungen in immer früheren Stadien erkannt[8,9,10]. So sind mittlerweile ca. 50% der in Deutschland operierten primären Mammakarzinome nodal negativ[11], für die immer häufiger diagnostizierten T1-Tumore liegt die Rate bei 70%[12,13]. Diese Patientinnen haben keinen therapeutischen Gewinn von einer Axilladissektion, sondern sind per definitionem übertherapiert[14]. Allerdings war die Erfassung des Nodalstatus und damit auch die Wahl der geeigneten adjuvanten Therapie vor Verfügbarkeit des Sentinel-Lymphknoten Konzeptes ohne Axilladissektion problematisch und nicht mit ausreichender Zuverlässigkeit möglich.

Von den bildgebenden Verfahren zur Untersuchung der Lymphknotenstationen ist die Sonographie die klinisch bedeutsamste Methode. In einer klinisch experimentellen Studie aus Freiburg wurde versucht, an exzidierten Lymphknoten sonographisch Eigenschaften zu erfassen, die eindeutig mit einem Tumorbefall verknüpft sind[15], die Sensitivität und Spezifität der Methode konnte aber keine klinisch zufrieden stellenden Werte erreichen. Auch Tumoreigenschaften wie Tumorgröße oder Tumordifferenzierungsgrad können einen Lymphknotenbefall nicht mit hinreichender Sicherheit vorhersagen. Lange Zeit galt deshalb die Axilladissektion als Methode der Wahl zur Erfassung des Nodalstatus.

Ziel der axillären Lymphonodektomie ist aber nicht nur die Bestimmung des axillären Nodalstatus, sondern auch die lokoregionäre Tumorkontrolle. Lokalrezidive und Rezidivraten sind nach exakt durchgeführter Operation minimal. Nach systematischer Axilladissektion liegt die Rezidivrate zwischen 1 und 3%[16]. Ohne jegliche Therapie

entwickeln 21% der Patientinnen ein Axillarezidiv[17]. Der Einfluss der Axilladissektion auf das Gesamtüberleben ist hingegen umstritten. In einigen prospektiven und retrospektiven, randomisierten Studien wurde die Gesamtüberlebensrate von Patientinnen mit und ohne Axilladissektion verglichen[18,19,20]. Verschiedene Faktoren schwächen jedoch die Aussagekraft dieser Studien. Beispielsweise wurden oft nur wenige Lymphknoten eines Dissektats untersucht und so lässt sich der vorhandene Axillastatus nicht genau beurteilen. Gleichzeitig besteht z. T. eine große Inhomogenität bezüglich Patientenauswahl, Behandlung und Therapie der Patientinnen und damit Einschränkungen in der Vergleichbarkeit. So wurden in einer Studie kaum Patientinnen mit T1a Tumoren erfasst und wenige der Patientinnen ohne Axilladissektion erhielten eine adjuvante Chemotherapie[20]. Metaanalysen dieser Studien führen demzufolge zu sehr unterschiedlichen Ergebnissen[20,21,22]. Somit bleibt die prognostische Bedeutung der Axilladissektion unklar.

Das Ergebnis der Axilladissektion wiederum ist von verschiedenen Faktoren abhängig. Neben dem Chirurgen, der durch das Ausmaß der Radikalität und die Genauigkeit der Präparation die Ergebnisqualität beeinflusst, nimmt auch der Pathologe, der den Tumor und das Axilladissektat beurteilt, entscheidend Einfluss auf die Aussagekraft der Diagnose. Eine besondere Bedeutung hat dabei die Anzahl der untersuchten Lymphknoten. Es konnte gezeigt werden, dass diese sowohl mit dem Anteil der als N+ klassifizierten Patienten als auch mit der Überlebensrate der Patienten positiv korreliert[23,24,25,26,27]. Dabei erhöht sich die Aussagekraft des Nodalstatus mit steigender Anzahl untersuchter Lymphknoten, was sowohl in prognostischer Hinsicht als auch im Hinblick auf die Verfahrenswahl der adjuvanten Therapie eine wichtige Rolle spielt. Für eine akkurate pathologische Nodalstatusbestimmung wird die Untersuchung von mindestens 10 Lymphknoten verlangt[28,29]. Neben der Anzahl der präparierten Lymphknoten ist die Technik der histopathologischen Aufarbeitung entscheidend für das Untersuchungsergebnis. Mit Hilfe der Anwendung von Serienschnitten und immunhistologischer Untersuchungsmethoden lassen sich neben einem verbesserten Nachweis von kleinen Makrometastasen auch Mikrometastasen (MM) und isolierte Tumorzellen (ITC)[30] nachweisen. Bei der internationalen Konferenz von St. Gallen 2005 wurde der Nachweis von Mikrometastasen (>0,2mm Durchmesser) als prognostisch relevant (N1mic), der Nachweis von ITC dagegen als prognostisch nicht relevant (N0) angesehen[31]. Allerdings ist die prognostische und prädiktive Bedeutung von

Mikrometastasen und isolierten Tumorzellen derzeit immer noch nicht vollständig geklärt. Während in größeren retrospektiven Studien eine prognostische Bedeutung nachgewiesen werden konnte[32,33] fehlen Studien zum prospektiven, insbesondere aber auch prädiktiven Wert- nicht zuletzt aufgrund des großen logistischen und präparatorischen Aufwandes, der für eine intensivierte Aufarbeitung der gesamten Axilla– ohne Anwendung des SLN Konzepts- bisher erforderlich war.

1.2 Das Sentinel-Lymphknoten Konzept

Das Sentinel- (=Wächter-) Lymphknoten-Konzept geht davon aus, dass es einen gerichteten Lymphabstrom vom Tumor zu einem definierten Lymphknoten gibt, welcher die höchste Wahrscheinlichkeit für eine Lymphknotenmetastasierung aufweist und der sich durch geeignete Methoden auffinden und Exstirpieren lässt. Durch die gezielte Untersuchung eines oder weniger Sentinel-Lymphknoten (SLN) können folglich exakte Aussagen über den histologischen Status der verbleibenden Lymphknoten im Bereich der Axilla gemacht werden. Die SLNB verspricht demnach eine Optimierung der Staginggenauigkeit bei weitaus geringerer Morbidität[34,35,36,37,38,39,41].

Im Rahmen vieler Studien, bei denen eine SLNB mit anschließender Axilladissektion durchgeführt wurde, konnte die hohe Sensitivität der Methode bestätigt werden[39,40,41]. Während bei tumorfreiem SLN auf eine Axilladissektion verzichtet werden kann, erfolgt bei Tumorbefall regelhaft eine Axilladissektion. Neben der Verringerung der Morbidität ist die SLNB im Hinblick auf das Staging nicht nur gleichwertig zur herkömmlichen Vorgehensweise, sondern könnte durch die gezielte Untersuchung des Lymphknoten „at risk“ eine verbesserte Identifikation von Makrometastasen und durch die damit verbundene Optimierung der adjuvanten Therapie auch einen prognostischen Vorteil nach sich ziehen. Die bisher einzige abgeschlossene und publizierte prospektive und randomisierte Studie zur therapeutischen Bedeutung der SLNB gibt Hinweise darauf, konnte aber aufgrund des anders gearteten Studiendesigns und einer relativ limitierten Patientenzahl diese Annahme nicht beweisen[42].

Durch den verhältnismäßig limitierten Aufwand einer intensivierten histopathologischen Untersuchung eines oder weniger SLN durch Stufenschnitte und immunhistochemischer Methoden wird die Identifikation von Mikrometastasen und isolierten Tumorzellen zudem wesentlich erleichtert, so dass auch die Realisierung von

Studien zur Klärung der prognostischen und prädiktiven Bedeutung dieser kleinen Tumormanifestationen durch die SLNB praktikabel erscheint.

Postoperative Komplikationen und Morbidität sind nach der SLNB signifikant seltener als nach einer Axilladissektion[39,41]. So wird die Inzidenz des postoperativen Lymphödems bei der Axilladissektion studienabhängig mit 5- 65% angegeben [14,43,44,45,46,47,48,49]. Schulze et al verglichen die Axilladissektion und die Sentinel-Lymphknotenbiopsie (SLNB) in Hinblick auf die Langzeitmorbidität und unmittelbar postoperative Beschwerden[50]. Zunächst ist hier die postoperative Liegedauer der Patienten mit Axilladissektion signifikant länger (p=0,0001) und es treten vermehrt Komplikationen im Wundbereich auf. Konstant vorhandene Parästhesien werden von 16% der Patienten mit Axilladissektion angegeben (SLNB: 0%, p=0,001). Über Hypästhesien berichten 39,9% (SLNB: 10,5%, p=0,0002). Hinsichtlich Schulter-Arm Schmerzen gaben nur 32% Beschwerdefreiheit an (SLNB: 15,8%, p=0,001) und ein konstanter Kraftverlust wird von 34% der Patienten empfunden (SLNB: 10%, p=0,2).

Reitmann et al verglich in einer Studie Axilladissektion versus SLNB und setzte dabei ein besonderes Augenmerk auf die Lebensqualität der Patientinnen sowie auf Einschränkungen bei der Durchführung von Aktivitäten des täglichen Lebens. Die Sentinelmethode schneidet hier gegenüber der Axilladissektion deutlich besser ab[45].

In der Zusammenschau ergibt sich in allen Bewertungskriterien ein deutlicher Vorteil der SLNB gegenüber der Axilladissektion hinsichtlich Komplikationen und Morbidität.

1.3 Die Historische Entwicklung der SLNB und aktuelle Problematik

Die Entwicklung der Sentinel-Lymphknoten-Technik muss im Zusammenhang mit der gesamten Geschichte zur Erforschung der Lymphbahnanatomie gesehen werden. Studien dazu wurden bereits in der zweiten Hälfte des 19. Jahrhunderts durchgeführt, um 1900 weiter ausgebaut und durch vermehrte Publikationen zu dieser Thematik einer breiten Öffentlichkeit zugänglich gemacht[51,52].

Nach einer Phase der Stagnation des Wissenszuwachses zu dieser Thematik verstärkte sich das Interesse an der Darstellung der Lymphbahnen um 1950 erneut. Man versuchte nun insbesondere, den Lymphabfluss funktionell und in vivo nachzuvollziehen. Zudem interessierte man sich jetzt verstärkt für die lymphatische Metastasierung maligner Tumorerkrankungen. So wurde eine Methode zur

intraoperativen Darstellung der Lymphabflusswege des Magens mittels Farbstoffinjektion beschrieben[53], die technisch der heute angewandten Methode zur intraoperativen Lymphographie mittels Farbstoff sehr ähnlich ist. Damals versuchte man jedoch im Gegensatz zu heute, den Lymphabfluss möglichst komplett darzustellen. Man beabsichtigte, alle relevanten Lymphknoten zu erfassen, um eine möglichst komplette Resektion des gesamten Lymphabflusses zu ermöglichen. Unter anderem führten Grant und seine Mitarbeiter präoperativ Farbstoffinjektionen auch bei Mammakarzinom-Patientinnen durch, mit dem Ziel, die intramammären Lymphbahnen zur Darstellung zu bringen[54]. In der dazu 1953 veröffentlichten Arbeit hoben sie die Bedeutung des subareolären Lymphplexus für die chirurgische Therapie hervor.

Die Entwicklung bildgebender Verfahren, u. a. mit Einführung der Kontrastmittellymphographie in den späten 50er und 60er Jahren rückte die in vivo-Darstellung der Lymphbahnen jedoch wieder in den Hintergrund. Dennoch fiel im Zusammenhang mit Parotistumoren 1960 in der Zeitschrift „Cancer“ zum ersten Mal der Begriff „Sentinel Node“. E. A. Gould zeigte, dass bei diesem Tumor ein Lymphknoten am Venenwinkel von V. facialis anterior und posterior als Referenzlymphknoten bei einem Lymphknotenbefall der Halsregion dienen kann. Bereits zu dieser Zeit wurde von Gould die intraoperative Schnellschnittuntersuchung dieses Lymphknotens zur Indikationsstellung einer Neck-dissection empfohlen[55].

Nach anschließend eher geringer allgemeiner Beachtung dieser Erkenntnisse erfuhr die Methode im Jahre 1977 eine erneute Wertschätzung: Ramon N. Cabanas führte in diesem Jahr erfolgreich eine SLN-Biopsie unter Einsatz einer Lymphangiographie beim Peniskarzinom durch, wobei er die regelhafte Existenz eines SLN im Bereich des oberflächlichen Venensterns an der V. saphena magna- Einmündungsstelle postulierte[56]. Auch Cabanas führte zur Kontrolle seiner SLNB eine inguinale Lymphknotendissektion durch und konnte die hohe Sensitivität der Methode zur Nodalstatusbestimmung bestätigen.

Nach einer Phase erneuter Stagnation wurde die Methode dann Mitte der achtziger Jahre ausführlich durch Donald Morton et al. beim malignen Melanom eingesetzt. Bis 1992 hatte diese Arbeitsgruppe 500 Patienten innerhalb einer Studie mit der SLNB behandelt. Die damals verwendete Farbstofftechnik gleicht der heute verwendeten Methode. Morton führte im Anschluss an die SLNB eine komplette Lymphknotendissektion zur Qualitätssicherung durch und beschrieb bereits in der

Erstpublikation eine Sensitivität von 95% für die Identifikation inguinaler Lymphknotenfiliae bei Melanompatienten[57].

Für das Mammakarzinom wandten Krag und seine Mitarbeiter die SLNB erstmals 1993 unter Einsatz der Radiokolloidmethode an[58]. Kurz darauf publizierten Giuliano et al. aus der Arbeitsgruppe um D. Morton den Einsatz der Farbstoffmethode beim Mammakarzinom, analog zur Technik, die beim Melanom eingesetzt worden war[59].

Nachdem sich anschließend die hohe Aussagekraft der SLNB zum axillären Nodalstatus in einer Vielzahl von Studien bestätigt hatte, wurde die SLN-Technik beim Mammakarzinom auch außerhalb klinischer Studien in der Praxis angewandt und die Indikation zur Axilladissektion in Abhängigkeit vom Befall des SLN gestellt. Unter dem Kriterium der Qualitätssicherung sind jetzt Leitlinien für die klinische Praxis verfügbar, die zunächst durch eine US-amerikanische Expertengruppe[60] und etwas später auch durch die Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)[61] veröffentlicht wurden.

Bei der Einführung der Methode wurden hinsichtlich des Einflusses technischer Faktoren auf die Ergebnisqualität bereits wichtige Erkenntnisse gewonnen. So konnte zum Beispiel gezeigt werden, dass eine peritumorale Injektion nicht zwingend ist, sondern unabhängig vom Tumorsitz eine retroareoläre Injektion ebenfalls zur Identifikation des SLN führt. Zudem stellte sich heraus, dass die intradermale Injektion einer intraparenchymalen peritumoralen Injektion hinsichtlich Abflussgeschwindigkeit und Detektionsrate überlegen ist[62,63,64,65] beides Erkenntnisse, welche zu einer vereinfachten Durchführung der SLNB beitragen konnten. Weiterhin wurde deutlich, dass die kombinierte Anwendung von Radiokolloid und Farbstoff besonders vorteilhaft ist- sowohl in Bezug auf die Detektionsrate[66,67,68,69], als auch in Bezug auf die Falsch-Negativ-Rate (FNR)[70,71,72,73,74].

Es bestehen allerdings noch erhebliche Unklarheiten bezüglich des Einflusses krankheits- und patientenspezifischer Faktoren, um Ein- und Ausschlusskriterien für die Patientenselektion zu optimieren. Die Mehrheit bisheriger Studien basiert aber auf einem selektierten Patientengut von Patientinnen im Frühstadium der Erkrankung mit kleinen, unifokalen Tumoren bei denen bisher keine chirurgischen Eingriffe vorgenommen wurden. Andere Studien befassten sich mit dem Einfluss von Tumorgröße, Wachstumsmuster oder vorausgegangenen Eingriffen an der tumorbefallenen Brust, die Ergebnisse ließen jedoch keine eindeutigen Schlüsse zu.

Insbesondere Informationen zu Einflussfaktoren auf die FNR sind sehr limitiert, da in vielen Studien bei tumorfreiem SLN auf eine back up Axilladissektion verzichtet wurde[60,61,75,76,77,78].

Um zur Klärung des Einflusses patienten- und krankheits-spezifischer Faktoren auf die Detektions- insbesondere aber auch auf die FNR beizutragen, führten wir eine retrospektive Studie am eigenen Patientengut durch. Hinsichtlich des verfügbaren Datenmaterials wirkte sich besonders günstig aus, dass bei 366 von insgesamt 456 Patienten sowohl eine SLNB als auch eine Axilladissektion erfolgte– unabhängig von dem Ergebnis der SLN-Untersuchung. Daher waren mit diesen Daten auch Aussagen zur FNR bzw. Sensitivität und deren beeinflussende Faktoren in relevantem Ausmaß möglich. Hierin unterscheidet sich die vorliegende Arbeit wesentlich von vielen bisherigen Studien.

1.4 Fragestellung

Aus oben genannten Überlegungen wurden die folgenden Fragestellungen entwickelt:

- Welche Eigenschaften des Patienten bzw. dessen Tumorerkrankung beeinflussen Detektionsrate und Sensitivität der SLNB?

  -patientenspezifische Faktoren?

  -krankheitsspezifische Faktoren?

- Welche Schlussfolgerungen hinsichtlich praktischer Anwendung und Patientenselektion lassen sich aus den Ergebnissen ziehen?

- Wie stellen sich unsere Ergebnisse im Vergleich mit den aktuellen Richtlinien zur SLNB dar?

2 Patienten, Material und Methoden

2.1 Patienten

2.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien

In die Studie eingeschlossen wurden 455 Patienten mit invasivem Mammakarzinom, welche vom 30.11.1995 bis 15.06.2005 in der Klinik für Chirurgie und Chirurgische Onkologie der Robert-Rössle-Klinik, Charité Universitätsklinikum Berlin, Campus Buch behandelt wurden.

Einschlusskriterien:

- Invasives Mammakarzinom
- Kurative Intention zum Zeitpunkt der Operation

Ausschlusskriterien:

- Inflammatorisches Karzinom
- Neoadjuvante Therapie vor Sentinel- Detektion
- „bulky-disease“ der Axilla, d. h. ausgedehnter, optisch sichtbarer Befall der axillären Lymphknoten mit fraglicher Resektabilität
- Stadium IV der Erkrankung präoperativ

In der vorliegenden Studie wurde eine Eingrenzung des Studienkollektives soweit wie möglich vermieden, um möglichst viele Faktoren uneingeschränkt evaluieren zu können. So wurde die SLNB auch bei Patienten mit multifokalen oder multizentrischen Tumoren oder Tumoren mit einem Durchmesser >2 cm durchgeführt. Ebenso eingeschlossen wurden Patienten mit Vor-OP der zu behandelnden Brust und palpablen axillären Lymphknoten.

2.2 Studiendesign

2.2.1 Erfasste Daten

Alle Patienten mit Mammakarzinom, welche sich einer SLNB unterzogen, waren prospektiv in einer Datenbank erfasst worden. Nach Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien wurden die für die geplante Studie geeigneten Patienten und deren Daten selektiert. Dabei wurde das Vorliegen folgender Informationen überprüft und ggf. fehlende Daten ergänzt:

- Patientenspezifische Angaben:

  -Geschlecht, Alter, Körpergröße, Gewicht, Voroperationen

- Angaben zur Durchführung der SLNB

  -Untersuchungstechnik

  -Vorhandensein eines SLN

  -Übereinstimmung des Ergebnisses der SLN-Untersuchung mit dem Nodalstatus des Patienten

- Ergebnisse der histopathologischen Untersuchung des Primärtumors wie auch der Sentinel- und Non-SLN

2.2.2 Statistische Auswertung der Daten

Nach Komplettierung der Daten erfolgte die retrospektive statistische Auswertung hinsichtlich folgender Fragestellungen:

- statistisch signifikanter Einfluss der einzelnen Parameter auf die Detektionsrate
- statistisch signifikanter Einfluss verschiedener Faktoren auf die Sensitivität bzw. die FNR, jeweils uni- und multivariat.

2.3 Definitionen

2.3.1 Definition des Sentinel-Lymphknoten (SLN)

Der SLN ist der erste Lymphknoten im Lymphabfluss eines Mammakarzinoms mit dem höchsten Risiko einer lymphatischen Metastasierung. Es können gleichzeitig mehrere SLN vorliegen.

Die Bezeichnung SLN ist dabei eine rein funktionelle Beschreibung und steht nicht im Zusammenhang mit Größe oder Lage des Lymphknotens. So können andere– Non-SLN- näher im Umkreis des Tumors oder gar zwischen Primärtumor und SLN lokalisiert sein. Alle Lymphknoten, die Radionuklid oder Farbstoff aufnehmen oder bei denen eine Tracer- zuführende Lymphbahn identifiziert werden konnte, wurden per definitionem als SLN bezeichnet.

2.3.2 Begriffsdefinitionen

2.3.2.1 Sentinel-Lymphknotenbiopsie (Abkürzung: SLNB)

Unter einer SLNB versteht man die Detektion, selektive Entnahme und histopathologische Aufarbeitung derjenigen Lymphknoten, die der Definition eines SLN entsprechen.

2.3.2.2 SLN-Detektion

Die SLN-Detektion beschreibt die Identifikation des SLN mittels Farbstoff oder Radionuklid in vivo und ist Teil der SLNB.

2.3.2.3 Detektionsrate

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

Die Detektionsrate gibt die Rate der erfolgreichen SLN-Detektionen wieder, d. h. den Anteil der Detektionen, bei denen mindestens ein SLN gefunden wurde (in %). Sie ist unabhängig von Befall oder Nicht-Befall des SLN. Mit Hilfe der Detektionsrate lassen sich keine Rückschlüsse auf den Nodalstatus ziehen. Sie gibt lediglich Auskunft darüber, in wie vielen Fällen überhaupt ein SLN gefunden wurde.

In unserer Studie wurde eine SLNB als erfolgreich betrachtet, wenn ein SLN detektiert werden konnte, unabhängig von der Anzahl der im Lymphoszintigramm visualisierten Hot Spots.

2.3.2.4 Sensitivität

Sensitivität: $\frac{\text{Anzahl der Patienten mit positivem (tumorinfiltriertem) SLN}}{\text{Anzahl der Patienten mit nodal positiver Axilla}} \times 100$

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

Positiver SLN: SLN mit nachgewiesenem Tumorbefall

Richtig-negativer SLN: Tumorfreier SLN, tumorfreie Non-SLN

Falsch-negativer SLN: Tumorfreier SLN, tumorbefallene(r) Non-SLN

Beide Angaben (richtig-negativ und falsch-negativ) setzen eine back up Axilladissektion der Region im Anschluss an die SLNB voraus.

2.3.2.5 Falsch-Negativer SLN/ Falsch-Negativ-Rate (FNR)

Falsch-Negativ Rate (FNR): 100% – Sensitivität

Sowohl Sensitivität als auch die Rate falsch-negativer SLNB charakterisieren am besten die Wertigkeit der SLNB zur Erkennung von Lymphknotenmetastasen, da sie ausschließlich von der richtigen Vorhersage des positiven Nodalstatus abhängen,

d. h. der richtigen Erfassung von Patienten mit Tumorbefall, dabei aber unabhängig von der Prävalenz nodal positiver Patienten sind.

Lymphknoten-Makrometastasen und Mikrometastasen (größter Durchmesser ≥0,2 mm aber <2mm) wurden, entsprechend der Klassifikation der Internationalen Vereinigung gegen Krebs (International Union against Cancer, UICC) als tumorbefallen, die Patienten als nodal positiv N1mic eingestuft.

Lymphknoten mit isolierten Tumorzellen (ITC, größter Durchmesser <0,2mm) wurden als tumorfrei, die Patienten als nodal negativ N0 (i+) eingestuft.

Demzufolge wurden Patienten mit ITC in den Wächterlymphknoten, jedoch Makrometastasen in den Non-SLN als falsch-negativ betrachtet.

2.3.2.6 Body Mass Index (BMI)

$$BMI: \quad \frac{\text{Körpergewicht in kg}}{(\text{Größe in m})^2}$$

2.3.2.7 Alter

Das Alter wurde definiert als das Alter zum Zeitpunkt der OP.

2.4 Methoden

2.4.1 Technische Durchführung der SLNB und operatives Vorgehen

2.4.1.1 Die Radiokolloidmethode

Technetium ist ein künstlich erzeugtes Metall aus der Gruppe des Mangans.

Bei der Radiokolloidmethode wird in der Regel mit Technetium-99m markiertes Humanalbumin (Nanocoll) verwendet. Technetium 99m geht unter Abgabe von Gammastrahlung in seinen Grundzustand über. Mit seiner relativ kurzen Halbwertszeit eignet es sich besonders für die Anwendung bei SLN-Detektionen.

Die Radiokolloidmethode besteht in der Regel aus folgenden Schritten:

Im Anschluss an Aufklärung und Einwilligungserklärung seitens der Patientin werden am Vortag der OP 0,5-2 ml Tc99m-Nanocolloid (Nanocoll 16-161 Mbq, Mittelwert 56 Mbq) peritumoral, subdermal oder periareolär injiziert. Bei Patienten mit nicht palpablem Tumor wurde bis Dezember 2000 das Radiokolloid mit Hilfe von Ultraschall peritumoral injiziert. Seit Januar 2001 erfolgte in diesem Fall und bei Patienten mit multizentrischen Karzinomen die Injektion des Markers retroareolär. Alle Patienten erhielten 17h Stunden post injectionem ein Lymphszintigramm, erstellt mit Hilfe einer Gammakamera (Digicam MB 9401, Gamma Müvek Budapest, Ungarn oder Genesys Dual Head, General Electric Healthcare, USA). Die Aufnahmen wurden in zwei Projektionen angefertigt, In einer anterior-posterioren und in einer Schrägeinstellung. Die hierbei lokalisierten Lymphknoten wurden dann auf der Haut orientierend mit Farbstift markiert.

Intraoperativ wurde der Radiokolloid- speichernde Lymphknoten mit Hilfe der Hand-_-Sonde aufgesucht und selektiv entnommen (Neoprobe 2000, Neoprobe corp. Dublin USA oder Navigator, Tyco Healthcare, Mansfield USA). Dabei orientierte man sich neben der Hautmarkierung durch die szintigraphisch dargestellten Lymphknoten an dem maximalen Aktivitätssignal der Gammasonde. Der Radiokolloid- speichernde Lymphknoten wurde dann mit Hilfe der Gamma-Sonde identifiziert, selektiv chirurgisch präpariert und entnommen. Ex vivo erfolgte regelhaft eine Prüfung auf den Radioaktivitätsgehalt des entnommenen Lymphknotens. Es wurden alle Radiokolloid speichernden Lymphknoten entfernt, bis keine umschriebene Aktivität mehr in der Axilla vorhanden war. Bei Vorliegen klinisch/ palpatorisch auffälliger axillärer Lymphknoten wurden diese ebenfalls selektiv entnommen, bei fehlender Radiokolloid-Speicherung allerdings mit entsprechender Kenzeichnung als Non-SLN. Bei Vorliegen einer

parasternalen Radokolloidanreicherung erfolgte ebenfalls die Entnahme des speichernden Lymphknotens.

Der/ die entnommenen Lymphknoten wurden separat zur histopathologischen Untersuchung bzw. Schnellschnittuntersuchung eingesandt. Innerhalb der Erprobungszeit der SLN-Methode wurde im Anschluss die komplette Axilladissektion Level 1 und 2 durchgeführt, unabhängig von dem Ergebnis der SLNB. Seit 2001 wurde bei Patienten mit einem negativem SLN auf die Axilladissektion verzichtet, sofern der Primärtumor einen Durchmesser <1cm aufwies, seit 2004 erfolgte dieses Prozedere auch bei Primärtumoren bis zu 2cm Maximaldurchmesser.

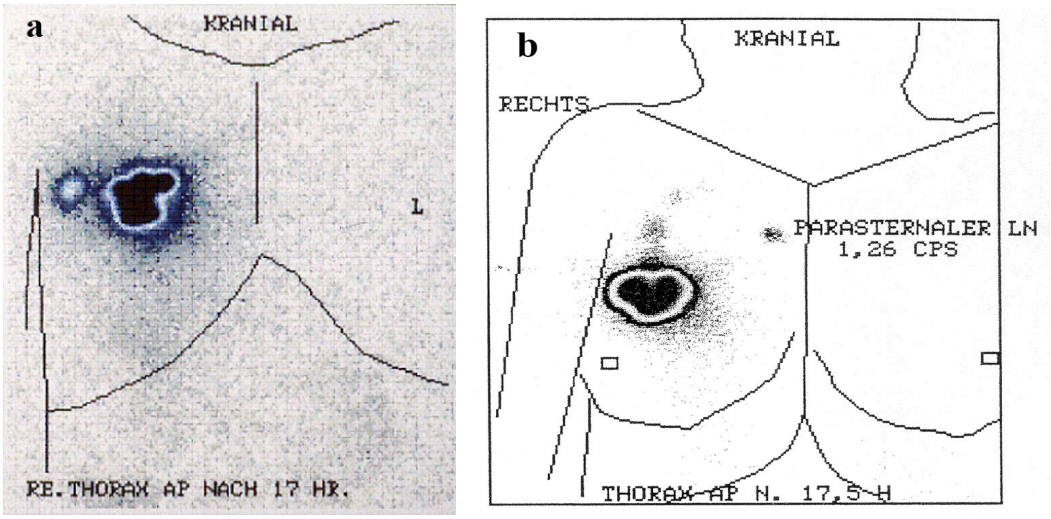


Abbildung 1: Lymphszintigraphie mit axillärem (a) und parasternalem (b) SLN bei Mammakarzinom rechts

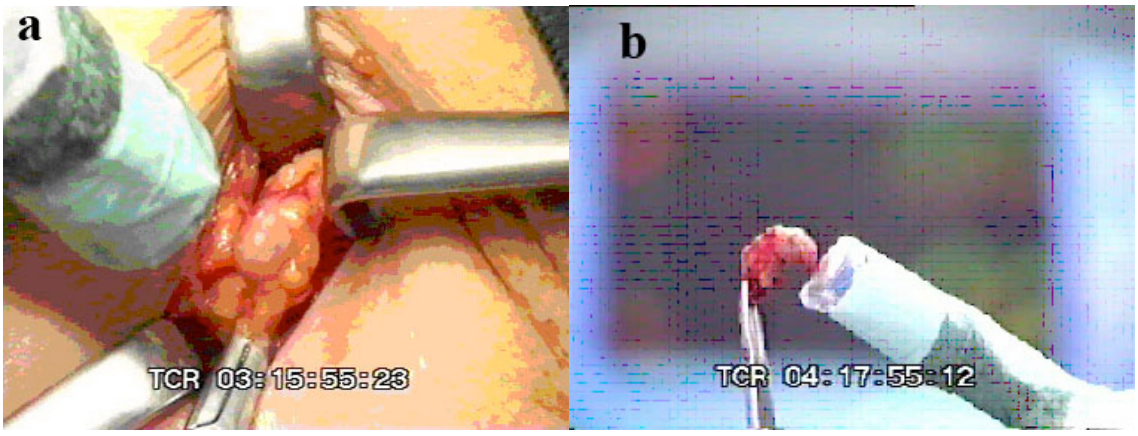


Abbildung 2: Intraoperative SLN-Identifikation (a) einschließlich ex-vivo-Test (b) mit der γ-Handsonde

2.4.1.2 Vor- und Nachteile der Radiokolloidmethode:

Vorteile der Radiokolloidmethode:

- Der Radiokolloid- speichernde Lymphknoten lässt sich sowohl durch die Haut als auch durch dickere Fettschichten gut detektieren. Auf diese Weise lässt sich das chirurgische Trauma des Eingriffs minimieren
- Die präoperativ durchgeführte Lymphszintigraphie erlaubt dem Operateur eine erste Orientierung über die Lage der SLN
- Eine vergleichsweise lange Radiokolloidspeicherung ermöglicht ein langes Zeitfenster und dadurch Ist die Detektion des Lymphknotens ohne Zeitdruck möglich
- Die Radiokolloidmethode erlaubt ggf. auch eine ex-vivo-SLNB am Resektionspräparat
- Das Erlernen der Technik erscheint einfacher als bei der Farbstoffmethode

Nachteile der Radiokolloidmethode sind:

- hoher logistischer Aufwand durch Zwei-Schritt-Methode und restriktive gesetzliche Bestimmungen bei der Handhabung von Radioaktivität
- relativ hoher Kostenaufwand (Geräteanschaffung, Radiokolloid, Nuklearmedizin)
- ein Überstrahlungseffekt zwischen Primärtumor und einem eventuell sehr nahe gelegenen SLN kann sich nachteilig auf die Detektion auswirken

2.4.1.3 Die Farbstoffmethode

Die farbstoffgesteuerte Lymphographie wurde in der Regel folgendermaßen durchgeführt[79]:

Nach Einleitung der Narkose und Situsdesinfektion wurde ein Farbstoff (meist Patentblau V) peritumoral bzw. periareolär oder intra/subdermal injiziert. Im Anschluss an eine 5 bis 10 minütige manuelle Lymphflussunterstützung erfolgte die Hautinzision meist etwa 1 cm kaudal der axillären Haargrenze und lateral des M. pectoralis major im Bereich der Thoraxwand. Anschließend wurde die blau gefärbte Lymphbahn aufgesucht -was häufig erst nach Eröffnen der Axillarfaszie gelingt- und diese bis zum Erreichen des blau gefärbten Lymphknotens verfolgt.

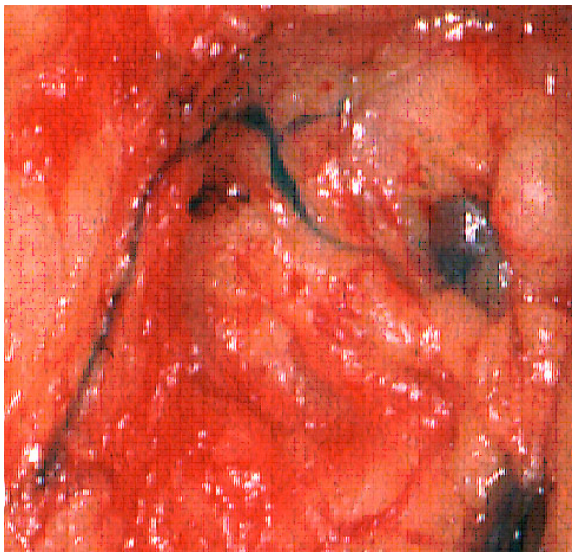


Abbildung 3: Blau gefärbte Lymphbahnen mit Einmündung in einen SLN

2.4.1.4 Die Vor- und Nachteile der Farbstoffmethode

Vorteile der Farbstoffmethode:

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

Nachteile der Farbstoffmethode:

- geringes Zeitfenster, da sich die angefärbten Lymphknoten nach gewisser Zeit wieder entfärben. Aus diesem Grund erscheint diese Methode für eher noch unerfahrene Operateure schlechter geeignet als die Radiokolloidmethode
- bei adipösen Patienten schlechte Sichtbarkeit der Lymphbahn und -knoten
- im Vergleich zur Radiokolloidmethode häufiger allergische Reaktionen
- längere Lernphase
- schlechtere Darstellung aberranter Lymphabflusswege
- wegen rascher Entfärbung der Lymphknoten limitierte Möglichkeit, den (die) SLN postoperativ am Präparat zu detektieren
- Aufgrund des gesondert notwendigen Zugangs zu den regionären Lymphabflusswegen ist das chirurgische Trauma bei der Präparation der Lymphbahn meist größer als bei der Radiokolloidmethode
- Kosmetisch potentiell störende Färbung der Haut

Tabelle 1: Vergleich der Radiokolloid- und der Farbstoffmethode

	Farbstoff	Radiokolloid
Zeitplan	**Einzeitig**	**Mehrzeitig**
Kosten, Logistik	**Niedrig**	**Hoch**
Lernphase	**Länger**	**Kürzer**
Operatives Trauma	**Größer**	**Kleiner**
Allergische Reaktion	**Ja**	**Nicht bekannt**
Alternative Lymphabflusswege	**Eingeschränkt**	**Ja**
Ex vivo- Detektion	**Nein**	**Ja**
Spezifische Probleme	**kurzes Zeitfenster Blaufärbung der Haut**	**Überstrahlungseffekt**

Unabhängig von der angewandten Methode verbessert sich der Erfolg der SLNB mit der Erfahrung des Operateurs[80,81].

2.4.1.5 Der Injektionsort

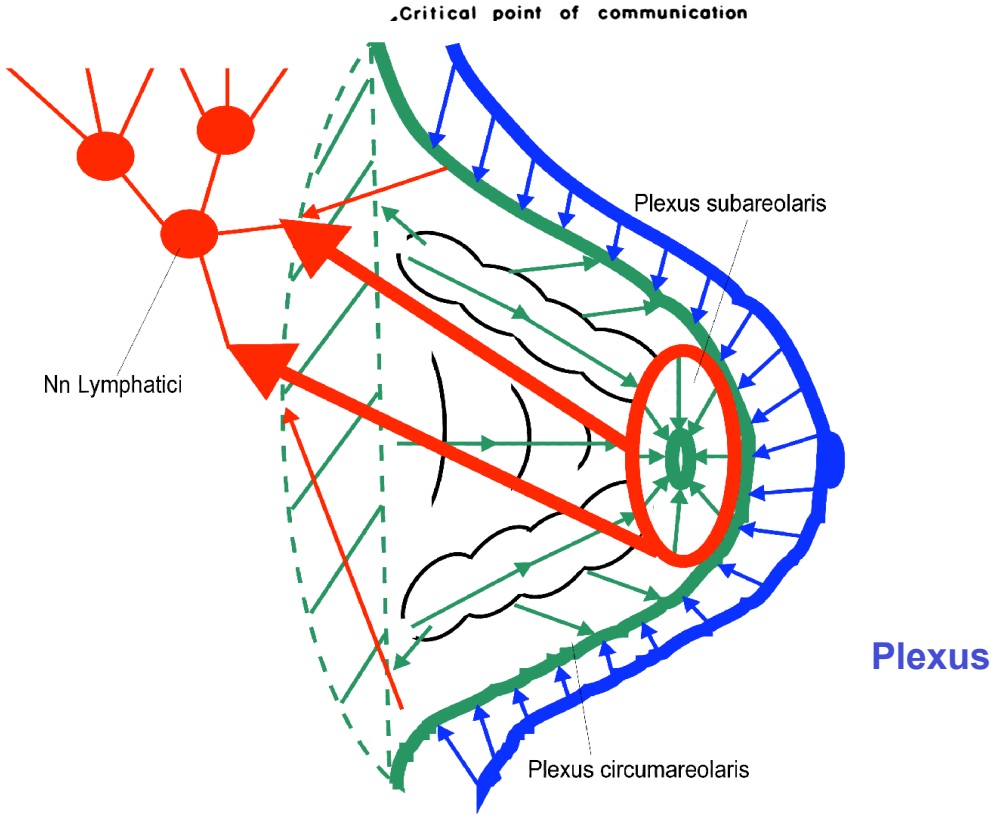
Ein weiterer die Detektion beeinflussender Faktor ist die Wahl des geeigneten Injektionsorts.

Beim Mammakarzinom wurden bisher folgende Techniken verwendet: Peritumorale, intratumorale, subdermale, subareoläre und periareoläre Injektion.

Die Arbeit von Celia Chao et al 2003 hebt die besondere Bedeutung des dermalen lymphatischen Gewebes für den Lymphabfluss hervor. Aus diesem Grunde scheinen palpable Tumoren, die im Gegensatz zu gleichgroßen, nichtpalpablen Tumoren näher an der Brustoberfläche liegen, mit einem höheren Risiko für Lymphknotenmetastasen

einherzugehen. Verschiedene Studien konnten zeigen, dass palpable Tumoren häufiger axilläre Metastasen haben als nichtpalpable Tumoren[82,83,84,85,86]. Die Wanderung metastatischer Zellen in Richtung Axilla gelingt folglich besonders gut bei palpablen Tumoren, welche sich in unmittelbarer Nähe zu der von reichlich lymphatischem Gewebe durchsetzten Dermis befinden. Der subdermale Lymphplexus wiederum ist durchsetzt von einem Netzwerk an Lymphkanälen, welche mit dem parenchymalen Lymphgewebe der Brust verbunden sind[87]. Aufgrund ihres ektodermalen Ursprungs geht man davon aus, dass Brustdrüse und darüber liegende Haut eine biologische und funktionelle Einheit darstellen. Sie teilen sich denselben Lymphabfluss, wobei die Lymphe aus allen vier Quadranten im Wesentlichen in denselben SLN mündet[88].

Abbildung 4: Nach Grant R, Surgery 1953:



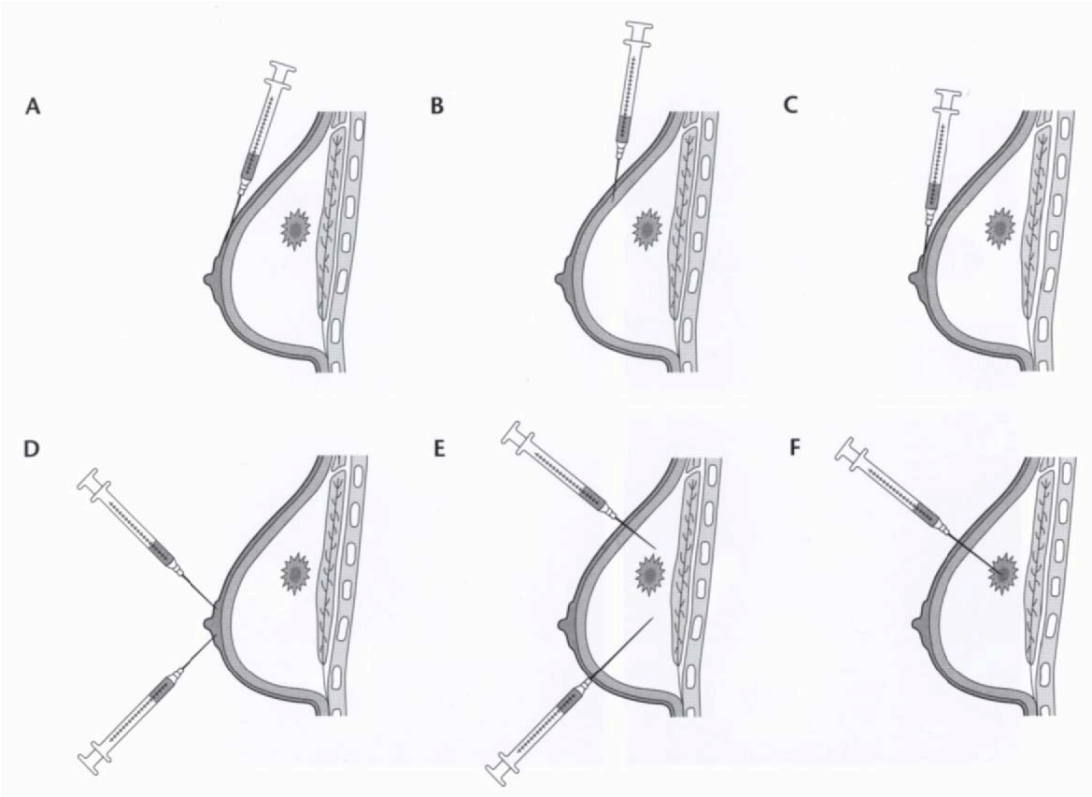
Diese Tatsache spricht für die intradermale und periareoläre Injetktionstechnik gegenüber anderen Injektionstechniken, insbesondere bei nicht palpablen Tumoren[62,63,64,65]. Gleichzeitig erscheint die intradermale Injektion leichter zu erlernen

als andere Techniken[62]. Gegenüber der peritumoralen, intraparenchymalen Injektion entfällt die Notwendigkeit einer sonographischen Tumordarstellung.

Technisch vorteilhaft und einfach ist die subareoläre oder retroareoläre Injektionstechnik, die in verschiedenen Studien gute Ergebnisse bezüglich Sensitivität und Detektionsrate aufweisen konnte[89,90,91]. Im Rahmen unserer Studie wurde der Marker bei palpablen Tumoren immer peritumoral und subdermal über dem Tumor injiziert. Bei nicht palpablen Tumoren erfolgte die Injektion zu Beginn der Studie unter Ultraschallkontrolle, später als subareoläre Injektion in radiärer Ausrichtung zum Tumor hin.

Diese Graphik soll die verschiedenen Injektionsorte veranschaulichen:

Abbildung 5:Injektionsort, nach: Markus Essler: Das Sentinel-Lymphknoten-Konzept (mit freundlicher Genehmigung)



A=intradermal, B=subkutan, C=subareolär, D=periareolär, E=peritumoral, F=intratumoral

2.4.2 Die histopathologische Untersuchung der Lymphknoten

Zunächst wurden sowohl SLN als auch Non-SLN gleichermaßen routinemäßig aufgearbeitet:

Dabei wurden Lymphknoten mit einem Durchmesser bis zu 10 mm halbiert, größere Lymphknoten in 2 bis 3 mm dünne Scheiben geschnitten und in Paraffinblöcken aufbereitet.

Nach Färbung der Schnitte mit Hematoxylin und Eosin (H&E) erfolgte die Begutachtung durch den Pathologen. Zeigten sich dabei keine Metastasen folgte die schrittweise und vollständige Aufarbeitung der SLN durch Stufenschnitte von 250 _m Abstand.

An jeder Stufe wurden im weiteren Verlauf Serienschnitte von 5 _m Schichtdicke angefertigt, wobei von mindestens 3 Stufen je ein Serienschnitt einer immunhistochemischen Untersuchung zugeführt wurde (Pan-Zytokeratin-Antikörper MNF 116, DAKO, Germany).

Auf diese Weise konnten Metastasen mit einer maximalen Größe von 0,25mm mit einer Wahrscheinlichkeit von 100 % und Metastasen mit einer Maximalgröße von 0,1mm mit einer Wahrscheinlichkeit von 50 % identifiziert werden.

Für die Studienauswertung wurden SLN mit Makrometastasen (größer als 2mm) und Mikrometastasen (>0,2mm, aber <2mm) als positiv, SLN mit isolierten Tumorzellen (kleiner als 0,2 mm) als negativ bewertet.

2.4.3 Datenerfassung, Statistik und Auswertung

Relevante Patientendaten wie Alter, Größe, Geschlecht und Gewicht, Einzelheiten bezüglich Injektionstechnik, Szintigraphie, operative Technik und verwendetes Material sowie detaillierte Angaben zum histopathologischen Untersuchungsergebnis wurden prospektiv in einer auf Access (Microsoft, USA) basierenden Datei erfasst.

Für die statistische Auswertung wurden die Daten in eine SPSS Datei überführt (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

Die statistischen Berechnungen wurden mit Hilfe des SPSS Statistik Software Programms durchgeführt. Dabei wurden Berechnungen hinsichtlich Detektion und Sensitivität für kategoriale Werte mittels univariater Kreuztabellen und der Chi-Quadrat

Testung durchgeführt. Bei metrischen Parametern wurde der Mann-Whitney-Test angewandt.

Anschließend führten wir mit Parametern, welche nach univariater Analyse einen signifikanten Einfluss zeigten, eine logistische Regressionsanalyse durch.

Für signifikante metrische Parameter (Patientenalter, BMI, Tumorgröße) wurden sog. „Cut-Points“ berechnet, welche das Kollektiv hinsichtlich Detektionsrate/Sensitivität/FNR mit dem größten Unterschied teilen. Die Bestimmung des „Cut-Points“ erfolgte mit Hilfe der ROC- (Receiver Operating Characteristics-) Kurve, anschließend wurden die erhaltenen Daten mit Hilfe des Chi-Quadrat Tests überprüft.

$p < 0,05$ wurde als statistisch signifikant angesehen.

3 Ergebnisse

3.1 Allgemeine Daten und Häufigkeitsverteilungen

Tabelle 2: Allgemeine Patientendaten und Häufigkeitsverteilungen

Anzahl Patienten mit initiierter SLNB	455
SLNB mit Axilladissektion	366
SLNB ohne Axilladissektion	89
Patientenalter zum Zeitpunkt der OP	
Median	59
Minimum – Maximum	27-96
BMI	
Median	26,1
Minimum – Maximum	16,2–42,1
Anzahl der Vor- OPs der betroffenen Brust	
0	373 (81,8%)
1	49 (10,7%)
2	7 (1,5%)
3	25 (5,5%)
Methode	
Anzahl SLNB mit Radiokolloidmethode	407
Anzahl SLNB mit Kombination aus Radiokolloid- und Farbstoffmethode	48
Anzahl detektierter SLN pro Patient	
0	86 (18,9%)
1	263 (57,7%)
2	76 (16,7%)
3	19 (4,2%)
4	9 (2,0%)
5	2 (0,4%)

3.2 Histopathologische Befunde

Tabelle 3: Histopathologische Befunde

Histologie Primärtumor	
Invasiv duktal	310 (67,9%)
Invasiv lobulär	68 (9,9%)
Andere	78 (22,2%)
pT Klassifikation	
p T1	252 (55,3%)
p T2	148 (32,5%)
p T3	17 (3,7%)
p T4	7 (1,7%)
Fehlende Angabe	32 (7,1%)
Tumordifferenzierungsgrad	
G1	115 (25,2%)
G2	182 (39,9%)
G3	131 (28,7%)
Fehlende Angabe	28 (6,2%)
Tumorbefall der Lymphgefäße	
L0 histologisch kein Nachweis von Lymphangioinvasion	297 (65,1%)
L1 histologisch Nachweis von Lymphangioinvasion	110 (24,1%)
Fehlende Angabe	49 (10,7%)
Tumorbefall der venösen Gefäße	
V0 histologisch kein Nachweis von Veneninvasion	373 (81,8%)
V1 histologisch Nachweis von Veneninvasion	26 (5,7%)
Fehlende Angabe	57 (12,5%)
Tumorwachstumsmuster	
Unifokaler Tumor	354 (77,8%)
Bifokaler Tumor	34 (7,5%)
Multifokaler Tumor	36 (7,9%)
Multizentrischer Tumor	31 (6,8%)
Anzahl befallener Lymphknoten	
N0 0 LK befallen	265 (58,1%)
N1 1-2LK befallen	132 (28,9%)
N2 $\geq$ 3LK befallen	58 (12,7%)
Anzahl untersuchter Lymphknoten nach Axilladissektion	
Mittel	18
Minimum – Maximum	0-54

Tabelle 4 zeigt, welche Ergebnisse die intensivierte Aufarbeitung des SLN durch Stufenschnitte, Serienschnitte und Immunhistochemie erbrachte.

Tabelle 4: Zusätzliche Befunde durch intensivierte SLN- Aufarbeitung

N0 nach Routine-Aufarbeitung	SLN mit Mikrometastasen (% von N0)	SLN mit ITC (% von N0)	Upstaging (%)
226	23 (10%)	24 (11%)	47/226 (21%)

3.3 Detektionsrate und Einflussfaktoren

Insgesamt konnte(n) bei 380 von 455 Fällen (84%) ein oder mehrere SLN detektiert werden (Median: n=1, range: 0-5), in 75 Fällen gelang keine SLN-Detektion. Bei 60 dieser 75 Patienten ohne detektierbaren SLN, konnte schon in der Szintigraphie kein Lymphknoten detektiert werden (80%), bei 15 (20%) Patienten konnte der SLN intraoperativ trotz einer positiven Lymphszintigraphie nicht dargestellt werden.

Zur Ermittlung des Einflusses auf die Detektionsrate wurden die Parameter Tumorgrading, Tumorklassifikation, Tumorinvasion der Lymphgefäße sowie der venösen Gefäße, Tumorwachstumsmuster, Vor-OP`s der betroffenen Brust, Anzahl tumorbefallener Lymphknoten, extranodaler Tumorbefall bei Non SN Lymphknoten sowie palpable axilläre Lymphknoten durch den Chi- Quadrat- Test univariat getestet. Patientenalter zum Zeitpunkt der OP, BMI, Tumorgröße wurden mittels des nicht-parametrischen Mann-Whitney-Tests geprüft.

Tabelle 5 zeigt in der Übersicht den Einfluss verschiedener Faktoren auf die Detektionsrate nach univariater Chi-Quadrat Testung.

Bei nicht-kategorialen Parametern wie Tumorgröße, BMI und Patientenalter zum Zeitpunkt der OP wurde der nicht parametrische Mann-Whitney-Test angewandt.

Tabelle 5: Einflussfaktoren hinsichtlich Detektionsrate

Parameter	Detektionsrate in (%)	p- Wert
pT-Klassifikation	(n=424)	
pT1/2	86 (342/400)	
pT3/4	58 (14/24))	**0,002**
Tumorgröße	Variabel	**0,034**
Patientenalter zum OP–Zeitpunkt(27-97Jahre)	Variabel	**0,019**
Anzahl befallener Lymphknoten	(n=424)	
1	86%(221/264)	
1-2	87%(115/132)	
≥3	67%(39/58)	**0,009**
BMI	Variabel	**0,001**
Extranodaler Tumorbefall bei Non SLN	(n=438)	
Tumorfreier SLN oder intranodaler Tumorbefall	86 (341/397)	
Extranodaler Tumorbefall bei Non-SLN	67 (39/58)	<**0,0001**
Palpable axilläre LK	(n=435)	
Vorhanden	72 (48/67)	
Nicht vorhanden	85 (314/371)	0,057
Tumorwachstumsmuster	(n=455)	
Unifokales Wachstum	85 (288/339)	
Bifokal, multifokal u. multizentrisches Wachstum	79 (92/116)	0,191
Tumordifferenzierungsgrad	(n=427)	
G 1	87 (100/115)	
G 2	80 (145/182)	
G 3	86 (112/130)	0,168
Tumorbefall der Lymphgefäße L	(n=407)	
L0	86 (256/297)	
L1	90 (99/110)	0,214
Tumorbefall der venösen Gefäße	(n=331)	
V0	92 (282/305)	
V1	77 (20/26)	0,260
Anzahl Vor -OP der betroffenen Brust	(n=453)	
0	84 (314/373)	
1-3	80 (64/80)	0,821

Diagramm 1: Tumorklassifikation und Detektionsrate

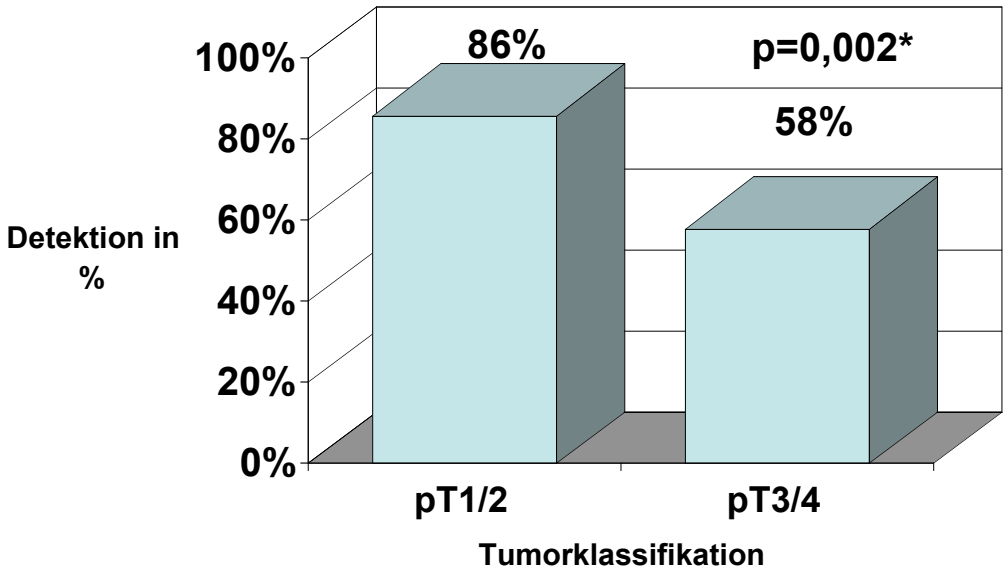
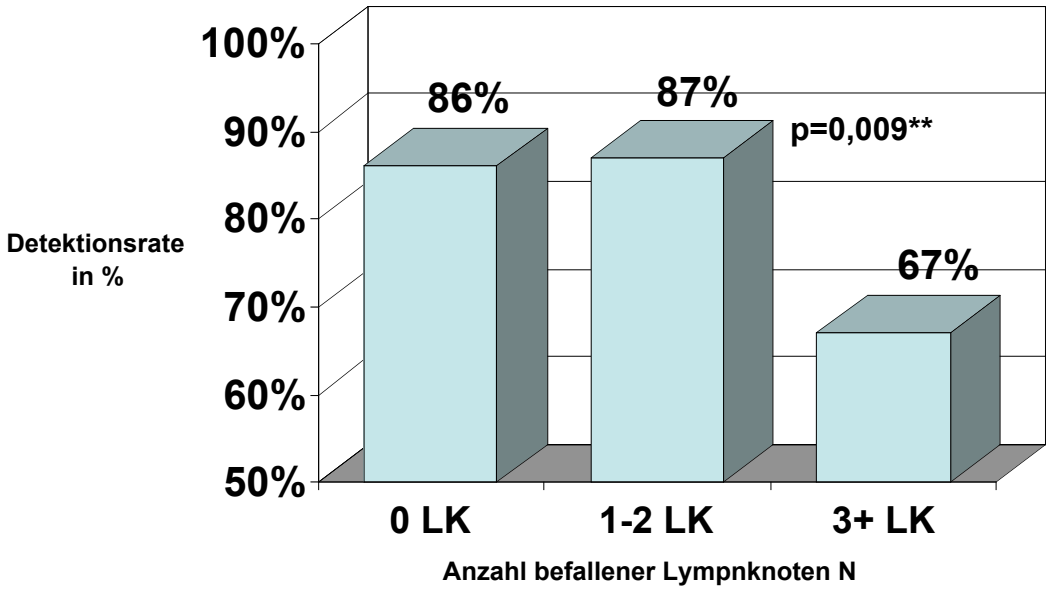


Diagramm 2: Anzahl befallener Lymphknoten und Detektionsrate



Parameter, welche nach univariater Analyse einen signifikanten Einfluss auf die Detektionsrate zeigten, wurden multivariat getestet. Dabei erwiesen sich BMI, Anzahl befallener Lymphknoten, pT- Klassifizierung und Tumorgröße als unabhängige, signifikante Einflussfaktoren.

Tabelle 6: logistische Regressionsanalyse mit statistisch signifikanten Parametern nach univariater Analyse.

Parameter	Ergebnis logistische Regression
BMI	0,001
Anzahl befallener Lymphknoten N	0,001
pT 1/2 vs. 3/4 (gruppiert)	0,002
Tumorgröße (metrisch)	0,006
Patientenalter	0,056

Die Bestimmung eines „Cut-Points“ für BMI, Alter und Tumorgröße welcher das Patientenkollektiv mit der höchsten Signifikanz trennt, ergab folgende Befunde (Tabelle 7).

Tabelle 7: Cut- point- Berechnung Detektionsrate

Parameter	Cut-Point	p-Wert
BMI	**26 kg/m_** 89% (<26kg/m_) versus 78% (>26kg/m_)	**0,003**
Tumorgröße	**3cm** 86% (≤ 3,0 cm) versus 71% (≥3,0 cm)	**0,004**
Patientenalter	**59 Jahre** 88% für Pat. ≤59 J. vs. 79% für Pat. >59 J.	**0,004**

Entsprechend ergab sich eine Detektionsrate von 89% bei einem BMI bis zu 26kg/m_ gegenüber einer Detektionsrate von 78% für einen BMI größer 26kg/m_ (p=0,003). Hinsichtlich der Tumorgröße ergab sich 3 cm als Cut-Point, entsprechend einer Detektionsrate von 87% für Patienten mit Tumoren bis zu 3 cm und 71 % für Patienten mit Tumoren kleineren Durchmessers (p=0,001). Ebenso berechneten wir ein Alter von 59 Jahren als Cut-Point, entsprechend einer Detektionsrate von 88% für Patienten bis zu 59 Jahren und 79% für Patienten älter als 59 Jahren (p=0,007).

3.3.1 Zusammenfassung Detektionsrate

Unter Einbeziehung aller Patienten, unabhängig von Tumorgröße, Anwesenheit oder Abwesenheit von palpablen axillären Lymphknoten etc., betrug die Detektionsrate 84% (380/455). Nach multivariater Analyse erwiesen sich der BMI, die Anzahl befallener Lymphknoten und die Tumorgröße als unabhängige, signifikante Einflussfaktoren auf die Detektionsrate. Andere Faktoren, darunter multifokales/ -zentrisches Tumorwachstum und eine stattgehabte Voroperation der betroffenen Brust zeigten keinen Einfluss.

3.4 FNR/ Sensitivität und Einflussfaktoren

Für die Berechnung der Sensitivität kamen alle 366 Patienten in Betracht, bei denen im Anschluss an die SLNB eine komplette Axilladissektion durchgeführt wurde. 131 dieser 366 Patienten (36%) wurden als nodal positiv eingestuft. Bei 113 dieser Patienten (87%) wurden Tumorzellen im SLN gefunden. Bei sieben dieser 113 Patienten handelte es sich um Isolierte Tumorzellen (ITC). Diese wurden entsprechend der Definition als falsch-negativ eingestuft.

Insgesamt betrug daher die Sensitivität zur Identifizierung von nodal positiven Patienten 82% (106/131), die FNR entsprechend 18% (24/131).

Tabelle 8 zeigt in der Übersicht den Einfluss verschiedener Faktoren auf die Sensitivität.

[1] = inverse Korrelation.

Tabelle 8: Ergebnisse Einflussfaktoren auf Sensitivität und FNR

Parameter	Sensitivität	FNR	P
pT Klassifikation	(n=131)		
pT1	90% (45/50)	10% (5/50)	
pT2	81% (55/68)	19% (13/68)	
pT3/4	54% (7/13)	46% (6/13)	**0,005**
Tumorgröße (metrisch)	(n=131)		
	Variabel	Variabel	**0,042**[1]
Tumordifferenzierungsgrad	(n=130)		
G1	88% (23/26)	12% (3/26)	
G2	85% (53/62)	15% (9/62)	
G3	71% (30/42)	39% (12/42)	**0,020**[1]
Palpable axilläre Lymphknoten	(n=124)		
Vorhanden	67% (16/24)	16% (16/100)	
Nicht vorhanden	84% (84/100)	33% (8/24)	**0,054**[1]
Anzahl erhaltener SLN	Variabel	Variabel	0,292
BMI	(n=127)		
	Variabel	Variabel	0,105
Alter	(n=131)		
27- 97 Jahre	Variabel	Variabel	0,756
Anzahl befallener Lymphknoten	(n=131)		
1	80% (74/92)	20% (18/92)	
>1	85% (33/39)	15% (6/39)	0,572
Größe der Non- SN Metastasen	(n=131)		
Tumorfreier LK/ nodaler Tumorbefall	84% (77/92)	16% (15/92)	
Extranodaler Tumorbefall	77% (30/39)	23% (9/39)	0,459
Vor-Operation der betroffenen Brust	(n=130)		
Ja	73% (11/15)	27% (4/15)	
Nein	83% (95/115)	17% (20/115)	0,762
Tumorwachstumsmuster	(n=131)		
Unifokal	81% (80/99)	19% (19/99)	0,795
Multifokal/Multizentrisch	84% (27/32)	16% (5/32)	
Lymphatischer Tumorbefall (L)	(n=124)		
L0	84% (52/62)	16% (10/62)	
L1	79% (49/62)	21% (13/62)	0,654
Venöser Tumorbefall	(n=122)		
V0	80% (87/109)	20% (22/109)	
V1	92% (12/13)	8% (1/13)	0,458

Die univariate Analyse zeigte, dass sich die Sensitivität/ FNR in Abhängigkeit von pT-Klassifikation (p=0,009), mit zunehmender Tumorgröße (p=0,042) und mit abnehmendem Differenzierungsgrad (p=0,020) signifikant verändert. Je höher die pT-Klassifikation, bzw. je größer der Tumor und der Tumordifferenzierungsgrad, desto weniger sensitiv ist die SLN- Methode.

Für das Vorhandensein von palpablen axillären Lymphknoten konnte ein Zusammenhang zur Sensitivität/ FNR festgestellt werden, welcher allerdings knapp oberhalb des Signifikanzniveaus lag (p=0,054); Andere Parameter zeigten keinen signifikanten Einfluss auf die Sensitivität.

In der multivariaten Analyse der nach univariater Testung signifikanten Parameter konnte für die pT- Kategorie, die Tumorgröße und den Tumordifferenzierungsgrad ein unabhängiger signifikanter Einfluss nachgewiesen werden.

Tabelle 9: Logistische Regressionsanalyse Sensitivität

Parameter	Ergebnis logistische Regression
pT 1/2 versus 3/4 (gruppiert)	0,001
Tumorgröße	0,042
Tumordifferenzierungsgrad	0,040

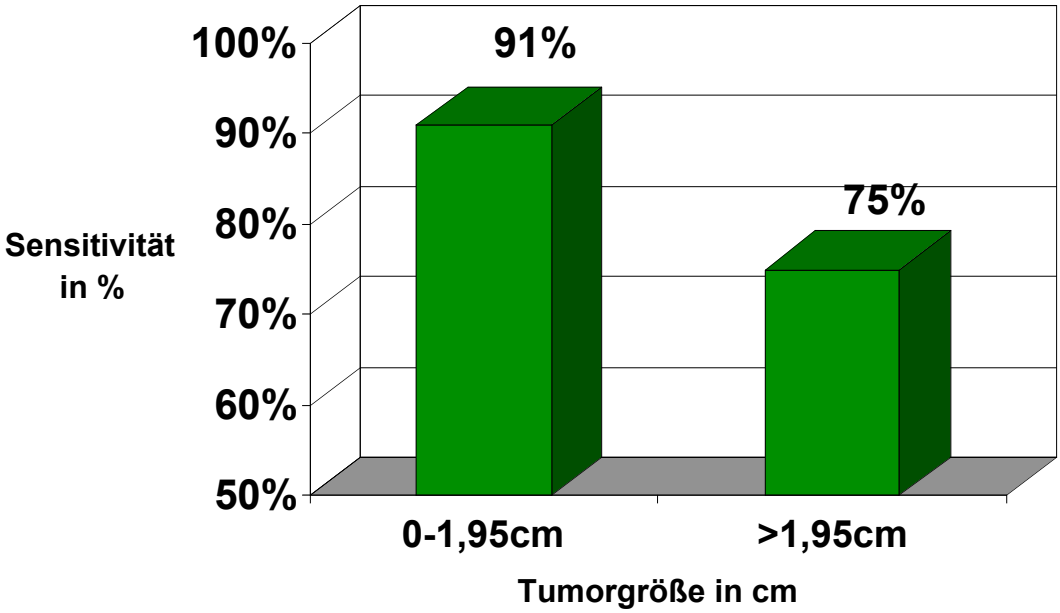
Die Bestimmung eines Cut-Points für die Tumorgröße welcher das Patientenkollektiv mit der höchsten Signifikanz trennt, ergab folgenden Befund (Tabelle 10).

Tabelle 10: Cut-Point- Berechnung Sensitivität

Parameter	Schnittpunkt	P
Tumorgröße	**2,0 cm** 91% (≤1,95cm) versus 75% (>1,95cm)	0,004

Entsprechend ergab sich eine Sensitivität von 91% bei einer Tumorgröße bis 1,95cm gegenüber einer Sensitivität von 75% für Tumore größer 1,95cm:

Diagramm 4: Tumorgröße und Sensitivität



3.4.1 Zusammenfassung Sensitivität

Unter Einbeziehung aller Patienten, unabhängig von Tumorgröße, Anwesenheit oder Abwesenheit von palpablen axillären Lymphknoten etc., betrug die Sensitivität 82%. Nach multivariater Analyse erwies sich die pT- Klassifikation bzw. die Tumorgröße (metrisch) wie auch der Tumordifferenzierungsgrad als unabhängige, signifikante Einflussfaktoren auf die Sensitivität/ FNR. Andere Faktoren, darunter multifokales/ multizentrisches Tumorwachstum und eine stattgehabte Voroperation der betroffenen Brust zeigten keinen Einfluss.

4 Diskussion

Bei der vorliegenden Studie handelte es sich um eine Single-Center Studie mit einer für diese Art von Studie kompetitiv hohen Fallzahl. Als Single-Center Studie bietet diese Studie den Vorteil, dass technisch-organisatorische Abläufe histopathologische Untersuchungstechniken sowie Datenerhebung und statistische Auswertung für alle Patienten in weitgehend identischer Art und Weise durchgeführt wurden. Damit wird der ungewollte und schlecht kalkulierbare Einfluss fehlender technisch-organisatorischer Standardisierung minimiert und damit die Aussagekraft der Untersuchung krankheits- und patienten-immanenter Einflussfaktoren erhöht.

Auf den ersten Blick erscheint die Gesamtdetektionsrate unserer Studie vergleichsweise niedrig (84%), dagegen die Gesamt-Falsch-Negativ-Rate (FNR) vergleichsweise hoch (18%). Diese Ergebnisse sind jedoch Ausdruck besonderer Voraussetzungen, unter denen die vorliegende Studie zu Stande kam:

Ein wesentlicher Umstand war die Tatsache, dass das Patientengut unserer Studie weitgehend unselektiert war, um möglichst viele Patienten unterschiedlicher Krankheitsstadien in die Studie aufnehmen zu können. So wurden u. a. auch Patienten mit lokal fortgeschrittener Erkrankung (z. B. T3-Tumore, palpable Lymphknoten) eingeschlossen, um beispielsweise die Hypothesen einer verringerten Aussagekraft der SLNB bei diesem Patientengut zu überprüfen. In bisherigen Studien dagegen wurde meist bereits im Voraus eine Patientenselektion diesbezüglich vorgenommen und Patienten mit T2/3-Tumoren, palpablen axillären Lymphknoten[92], fortgeschrittenem Alter und Voroperationen an der betroffenen Brust ausgeschlossen. Betrachtet man frühe Studien zur SLNB, welche ein ähnlich breites Patientengut untersuchten wie die vorliegende Studie, so findet man ähnliche Ergebnisse hinsichtlich Detektionsrate und Sensitivität[93'94'95].

Zudem wurden SLN mit isolierten Tumorzellen (ITC, Tumormanifestation <0.2mm) im SLN als negativ klassifiziert, da ITC derzeit als N0 gelten[60'61'96] und es Ziel dieser Studie war, die Sensitivität der SLNB- Methode zur Identifizierung von nodal positiven Patienten zu evaluieren. Daher wurden Patienten mit ITC in den SLN, aber Makrometastasen in Non-SLN als falsch-negativ gewertet. Würde man in unserer Studie die Fälle mit ITC in den SLN als tumorpositiv betrachten, so würde die FNR um 5% geringer im Bereich anderer, größerer Studien liegen[97'98'99].

Die vorliegende Studie zeigte insgesamt eine breite Anwendbarkeit der SLNB beim Mammakarzinom. Auch Patienten mit multifokalen Tumoren oder Vor-OP`s der betroffenen Brust (dazu zählend: plastisch chirurgische Eingriffe oder Eingriffe im Rahmen benigner Veränderungen der Brust, Exzisionsbiopsien) können ohne Einschränkung der Aussagekraft einer SLNB unterzogen werden.

Entscheidenden Einfluss auf die Ergebnisqualität der Methode nehmen Faktoren, welche mit einer aggressiven Tumorerkrankung und daraus resultierenden funktionell-morphologischen Veränderungen einhergehen. Im Folgenden sollen die relevanten Einflussfaktoren auf die Sensitivität/ FNR und die Detektionsrate im Detail und im Vergleich mit der Literatur diskutiert werden.

4.1 Sensitivität

Die Sensitivität bzw. die damit verknüpfte FNR ist derjenige Parameter, welcher die Sicherheit der Methode am besten widerspiegelt. Da die Sensitivität/FNR ausschließlich anhand der nodal positiven Patienten errechnet wird, ist in dieser Hinsicht nicht allein die Fallzahl der Patienten, sondern vor allem die Prävalenz der nodal positiven Patienten entscheidend für die Aussagekraft einer Studie. Zudem ist für die Sensitivitäts-/FNR-Bestimmung die Untersuchung der Non-SLN erforderlich, so dass nur diejenigen Patienten in die Auswertung eingehen, bei denen im Anschluss an die SLNB eine Axilladissektion durchgeführt wurde. Vielerorts war dies aber im Zuge der relativ raschen Einführung der SLNB nicht mehr erfolgt, so dass die Datenlage zur Sensitivität/FNR limitiert war. Die vorliegende Studie weist hier im Vergleich zu anderen, vergleichbaren Studien ein großes Patientenkollektiv auf.

Dabei fand sich, dass Tumorklassifikation, Tumorgröße und Tumorgrading unabhängige, statistisch signifikante Einflussfaktoren der Sensitivität/FNR sind. Zunehmende Primärtumorgröße, hohe pT- Klassifikation und niedrige Tumordifferenzierung führten zu vermehrt falsch-negativen Ergebnissen. Auch das Vorhandensein palpabler axillärer Lymphknoten zeigte einen Zusammenhang mit der Sensitivität/FNR, wenngleich dieser Zusammenhang sehr knapp das statistische Signifikanzniveau verfehlte. Insgesamt scheinen also unsere Ergebnisse die klinische Vermutung zu bestätigen, dass sich fortgeschrittene Tumorlast negativ auf die Aussagekraft der SLNB auswirkt.

Dagegen wurde für Faktoren wie BMI, Patientenalter zum Zeitpunkt der OP, Tumorwachstumsmuster, und Voroperationen wegen benigner Erkrankungen an der betroffenen Brust kein Einfluss auf die Sensitivität/FNR festgestellt. Die Tatsache, dass für diese Faktoren teilweise ein Zusammenhang zur Detektionsrate festgestellt wurde (siehe 4.2), bedeutet daher lediglich, dass bei Vorliegen eines hohen BMI oder hohen Alters die Detektion erschwert ist, nach Auffinden des SLN aber kein erhöhtes Risiko für ein falsch-negatives Ergebnis besteht. Auch in der Zusammenschau der Tabelle 11 über die relativ limitierte Datenlage zu Einflussfaktoren auf die Sensitivität/FNR wird deutlich, dass bisher nur sehr wenige Einflussfaktoren identifiziert werden konnten. Wenn dies der Fall war, so betraf dies –in Übereinstimmung mit unseren Ergebnissen- meist ebenfalls die Tumorgröße. Unsere eigene Cut-Point Berechnung zur Tumorgröße fand einen Wert von 1,95cm als Cut-Point, d. h. eine Sensitivität/FNR von 91%/9% für Patienten mit Tumoren bis zu 1,95 cm Durchmesser bzw. eine Sensitivität/FNR von 75%/25% für Patienten mit Tumoren über 1,95 cm Durchmesser. Auch wenn der Cut-Point lediglich eine rechnerische Größe ist und die Zunahme der FNR mit steigender Tumorgröße in der Realität fließend, muss bei Patienten mit einem Tumordurchmesser größer als 2cm besondere Vorsicht geübt werden. Letztlich kann daraus abgeleitet werden, dass außerhalb klinischer Studien, Patienten mit Tumoren >2cm eine Axilladissektion empfohlen werden sollte.

Selbstverständlich kann zur Optimierung des Stagings bei jeder Tumorgröße die SLNB zusätzlich zur geplanten Axilladissektion versucht werden. Dies kann ggf. dann auch ex-vivo erfolgen, um den Operationssitus nicht unnötig zu kompromittieren.

Tabelle 11: Übersicht über Studien zu Einflussfaktoren auf die Sensitivität

Studie	N	BMI	Alter	Tumor größe	Extra-nodaler Tumor befall	Wachs tums-Muster	Vor-OP	Palpable axilläre LK
Martin RCG 2005[100]	1439	Ø	Nein	Ja_	Ø	Ø	Nein	Ø
Wong S 2002[101]	697	Ø	Ø	Ø	Nein	Ø	Ø	Ø
Kuehn T. 2004[102]	414	Ø	Nein	Nein	Ø	Ø	Ø	Ø
Wong S 2001[103]	388	Ø	Nein	Nein	Ø	Ø	Ø	Ø
Goyal A. 2006[104]	276	Nein	Nein	Nein	Ø	Nein	Ø	Ø
Bergvist L 2005[105]	271	Ø	Nein	Nein	Ø	Ja_	Ø	Ø
Mc Masters K 2000[70]	264	Ø	Nein	Nein	Ø	Ø	Nein	Ø
Goyal A. 2005[106]	223	Ø	Ø	Ø	Nein	Ø	Ø	Ja_
Lelievre L 2007[107]	99	Ø	Ø	Nein	Ø	Ø	Ø	Ø
Olson J A 2000[108]	92	Ø	Nein	Nein	Nein	Ø	Nein	Ø
Schüle J 2007[109]	64	Ø	Ø	Ja[5]	Ø	Ø	Ø	Ø
Ozmen V 2002[78]	62	Ø	Nein	Ja	Ø	Ja[4]	Nein	Ø
Hughes M 2004[110]	50	Nein	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
Tousimis E 2003[111]	38	Ø	Ø	Ø	Ø	Nein	Ø	Ø
Eigene Studie	131	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein	Ja

nein: kein Einfluss auf Sensitivität; **ja**: signifikanter Einfluss auf Sensitivität;
[1]Anzahl positiver axillärer LK, [2]FNR_ bei Tumoren <2,5 cm, [3]Bei multifokalem Tumorwachstumsmuster,
[4]bei multifokalem Tumorwachstumsmuster, [5]Tumor>3cm + multifokales Wachstumsmuster

Als Erklärung für die potentiell schlechtere Sensitivität der Methode bei großen Tumoren könnte dienen, dass große Tumoren die Brust als „biologische Einheit“[88] funktionell stören, indem sie die umgebenden Lymphgefäße in ihrem Verlauf ändern und neue, aberrante Lymphgefäßverbindungen bilden. Ebenso wird eine Lymphgefäßobstruktion bei ausgedehntem Lymphknotenbefall[106] als Ursache für fehlende Tracer- Anreicherung und damit falsch-negative Ergebnisse vermutet. Das Risiko hierfür nimmt mit steigender Tumorgröße zu. Als weitere Ursache kommen Sklerosierungsreaktionen in Frage, die im Umfeld großer Tumoren entstehen und zu signifikanten Veränderungen des Lymphabflusses führen können.

Unabhängig von Einfluss großer Tumoren auf die Sensitivität ist das theoretische Risiko, ein falsch-negatives Ergebnis zu erhalten abhängig von der Anzahl vorhandener axillärer Lymphknotenmetastasen. Mit zunehmender Tumorgröße nimmt die Wahrscheinlichkeit dafür zu[112,113,114].

Wie aus Tabelle 11 hervorgeht, gab es auch einige Studien, welche keinen Einfluss der Tumorgröße auf Sensitivität/FNR fanden. Einer der Gründe dafür könnte sein, dass Patienten mit Tumoren größer als 2-3cm oft von prospektiven Studien ausgeschlossen werden[50,115,116] und insgesamt nur wenige Studien konsequent eine back-up-Axilladissektion an einem größeren Kollektiv zur Qualitätssicherung durchgeführt hatten. Verfügbare Ergebnisse kleinerer Studien sind dagegen teilweise widersprüchlich[117,118,119,120] oder von fraglicher Glaubwürdigkeit wegen ungewöhnlich niedriger Sensitivitäten für pT1Tumoren[70,121]. Eine im Jahr 2005 veröffentlichte Studie, bei der 213.292 Patientendaten mit Hilfe eines Bayesischen Nomogramms analysiert wurden, lieferte dagegen als Ergebnis ebenfalls ein eindeutig erhöhtes Risiko für Patienten mit größeren Tumoren und unterstreicht damit das Resultat unserer Studie[122].

Darüber hinaus fand sich in unserem Patientenkollektiv auch ein Zusammenhang zwischen dem Tumordifferenzierungsgrad („Grading“) und der FNR. Je schlechter der Tumordifferenzierungsgrad, desto niedriger scheint die Wahrscheinlichkeit für ein akkurates Ergebnis der SLNB. Die erhöhte FNR könnte dabei mit der Umgestaltung des lymphatischen Gewebes bei schlecht differenzierten, schnell wachsenden Tumoren und der damit einhergehenden rapiden Lymphangiogenese[123] in Zusammenhang stehen. Der Tumordifferenzierungsgrad stellte sich jedoch im Vergleich zu Tumorgröße/pT-Kategorie in der multivariaten Analyse als weniger einflussreich dar. Aus diesem Grund

ist die klinisch-praktische Relevanz dieses Parameters als niedrig einzuschätzen und wird die Entscheidung für oder gegen eine SLNB nicht maßgeblich beeinflussen.

Hinsichtlich des Einflusses von multifokalem/multizentrischem Tumorwachstum decken sich unsere Ergebnisse -d. h. kein Einfluss auf Sensitivität/FNR- mit neueren Studien[104,102,124,125] wie auch den aktuellen Richtlinien der ASCO und der GSS. Lediglich eine ältere Studie mit geringer Fallzahl beschrieb diesbezüglich widersprüchliche Ergebnisse[78]. Multifokale Tumoren werden auf verschieden Weise definiert, besonders häufige Anwendung findet folgende Definition von Silverstein[126]: Multifokale Tumoren haben neben dem Primärherd mehrere separate Foci, welche von diesem mehr als 2cm entfernt liegen. Multizentrische Tumoren wiederum haben unabhängig und separat voneinander liegende Foci in verschiedenen Quadranten. Bisher wurde von einer SLNB bei multifokalen/ multizentrischen Tumoren eher abgeraten. Man befürchtete relevante SLN zu übersehen. So gaben Veronesi et al[127] zu bedenken, dass multifokale Tumoren möglicherweise unterschiedliche Abflusswege zu den axillären Lymphknoten besitzen und damit das Risiko für sog. falsch-negative Befunde erhöht sein könnte. Die eigenen Ergebnisse wie auch die aktuelle Datenlage sprechen jedoch dagegen.

Im Hinblick auf die Tumorgröße wie auch auf die meisten anderen Faktoren stehen unsere Ergebnisse in Konkordanz mit den aktuellen Richtlinien der DGS[60], welche ab einem Tumordurchmesser größer als 2 cm eine Axilladissektion empfehlen. Im Gegensatz dazu befürworteten die letzten ASCO Richtlinien den Einsatz der SLNB bis zu einem Tumordurchmesser von 5 cm[61] (Tabelle 12).

Zusammenfassend zeigt unsere Studie einen signifikanten Einfluss von fortgeschrittenem Tumorwachstum auf die Sensitivität, charakterisiert durch Tumorgröße, Tumorklassifikation, Tumorgrad und Vorhandensein von palpablen axillären Lymphknoten. Keinen Einfluss auf die Sensitivität nehmen Faktoren wie BMI, Patientenalter, Vor-OP der betroffenen Brust oder Tumorwachstumsmuster. Unsere Ergebnisse legen dabei nahe, die im Rahmen der DGS- Empfehlung[60] empirisch angenommene maximale Tumorgröße von 2cm beim klinischen Einsatz der SLNB nicht wesentlich zu überschreiten.

Tabelle 12: Vergleich eigener Studienergebnisse mit den aktuellen Richtlinien der Deutschen Gesellschaft für Senologie (DGS) und der American Society of Oncology (ASCO)

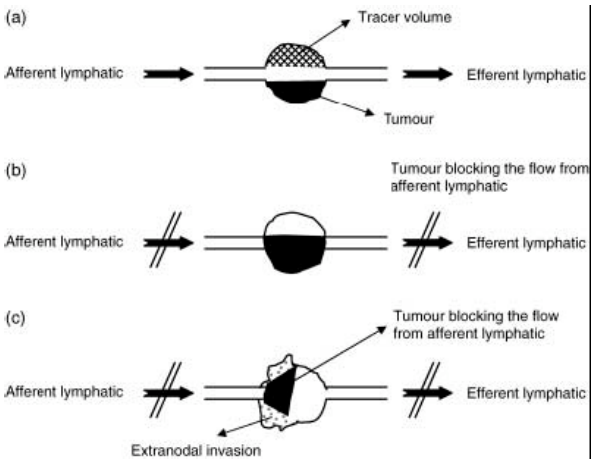
Parameter	ASCO 2005	GSS 2005	Eigene Ergebnisse
Maximaler Tumordurchmesser	≤ 5,0 cm	≤ 2,0 cm	≤ 2,0-2,5 cm
Vor-Operation der Brust	Keine Kontraindikation (Exzisionsbiopsie)	Keine Kontraindikation (Exzisionsbiopsie)	Keine Kontraindikation (Exzisionsbiopsie)
Multifokaler/ multizentrischer Tumor	Keine Kontraindikation	Optional	Keine Kontraindikation
Adipositas	Keine Kontraindikation	Keine Angabe	Keine Kontraindikation (jedoch erwartungsgemäß niedrigere Detektionsrate)
Fortgeschrittenes Alter	Keine Kontraindikation	Keine Angabe	Keine Kontraindikation (jedoch erwartungsgemäß niedrigere Detektionsrate)
Palpable axilläre Lymphknoten	Kontraindikation	Kontraindikation	Kontraindikation

4.2 Detektionsrate

Ähnlich wie bei unseren Untersuchungen zur Sensitivität/FNR fand sich zunächst auch bei der Detektionsrate ein signifikanter und negativer Einfluss von Parametern, welche eine hohe biologische Tumoraggressivität und/oder ein fortgeschrittenes Tumorstadium repräsentieren. Uni- wie multivariat waren pT-Klassifikation bzw. metrische Tumorgröße ebenso von signifikanter Bedeutung wie die Anzahl befallener Lymphknoten. Die Anzahl tumorbefallener Lymphknoten kann zusammen mit dem extranodalen Tumorbefall als Merkmal fortgeschrittenen Tumorbefalls betrachtet werden. Wir fanden im eigenen Patientengut eine signifikante Abnahme der Detektionsrate bei Befall von mehr als drei axillären Lymphknoten. Wong et al[101] errechneten dieselbe Anzahl an Lymphknoten. In diesem Zusammenhang ist eine durch Tumorzellen verursachte Lymphgefäßobstruktion mit Rarifizierung der Lymphgefäße als Ursache zu erwägen, begleitend könnten auch perinodale Entzündungsreaktionen eine Rolle spielen. Obwohl die Phagozytoseleistung im Laufe der immunologischen Reaktion auf das Tumorantigen zunächst gesteigert ist, reduziert sich diese mit zunehmendem Tumorbefall des Lymphknotens wieder und Tracer oder Farbstoff werden kaum noch aufgenommen[128].

In einer Veröffentlichung von Amit Goyal[106] aus dem Jahr 2005 wird modellhaft vorgestellt, welche Folgen der zunehmende Befall eines Lymphknotens auf den Abfluss der Lymphe und damit den Abfluss des injizierten Tracers hat.

Abbildung 6: Lymphknotenbefall und Lymphabfluss bzw. Tracer uptake
Nach: Amit Goyal, “Effect of Lymphatic Tumor burden on Sentinel Lymph Node Biopsy in Breast Cancer" 2005. Mit freundlicher Genehmigung.



(a) Mit zunehmender Verdrängung von Lymphknotengewebe durch den Tumor sinkt das für den Tracer zugängliche Gewebe.

(b) Je mehr Lymphknoten durch Tumorgewebe ersetzt worden ist, desto weniger Tracer kann aufgenommen und gespeichert werden. Entscheidend ist dabei laut Goyal et al. der prozentuale Anteil des Tumorbefalls, nicht die Metastasengröße an sich.

(c) Bei extranodalem Tumorbefall erscheint die Traceranreicherung im Lymphknoten darüber hinaus auch unabhängig von der Anzahl der befallenen LK nachhaltig blockiert.

Schwierigkeiten bei der Visualisierung der SLN können demnach ein Indikator für das Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen, insbesondere auch extranodalen Metastasen sein[129,130,131]. Mit Hinblick auf diese Ergebnisse sollte, entsprechend den GSS und ASCO Richtlinien, vor Beendigung der SLNB eine digitale Palpation der Axilla durchgeführt werden. Eine erfolglose SLN-Detektion sollte selbstverständlich die Indikation für eine Axilladissektion darstellen.

Darüber hinaus fand sich für die Detektionsrate auch ein besonders ausgeprägter, negativer Einfluss eines steigenden BMI und –bei allerdings multivariat nachgeordneter Bedeutung- auch eines steigenden Patientenalters.

Adipositas und ihre allgemein nachteiligen Einflüsse auf Gesundheit und Lebensdauer sind in vielen Studien beschrieben worden. Auch für die Inzidenz von Brustkrebs scheint ein überdurchschnittlicher Brustumfang ein erhöhtes Risiko mit sich zu bringen[132,133]. Als Ursache vermutet man eine verstärkte Östrogenproduktion der in der adipösen Brust vermehrt angesiedelten Fettzellen[134,135]. Aufgrund der schlechteren Palpabilität von Tumoren in einer fettgewebsreichen Mamma[136] werden hier bei Erstdiagnose zudem häufiger große Tumordurchmesser diagnostiziert. Des Weiteren scheint es einen Zusammenhang zu geben zwischen Adipositas, einem erhöhtem Risiko gegenüber Rezidiven und postoperativem Lymphödem nach Axilladissektion[137,138,139].

In unserer Studie verschlechterte sich die Detektionsrate signifikant ab einem BMI über 26kg/m_. Wie in Tabelle 16 ersichtlich, deckt sich unser Ergebnis mit dem Ergebnis der meisten anderen Studien[104,76].

Als Gründe für die geringeren Erfolge bei der Detektion von SLN von adipösen Patienten vermutet man verschiedene Ursachen:

- Durch das Fettgewebe, in welches die axillären Lymphknoten eingebettet sind, kann der Tracer an seinem Abfluss gehindert werden.
- Die Lymphknoten unterliegen bei starker Adipositas einer Fettdegeneration was schließlich verhindert, dass sich der Tracer in dem Lymphknoten anreichern kann[100].
- Es ist zugleich aufwändiger als auch in der Handhabung schwieriger, die SLN in einer fettgewebsreichen Axilla zu detektieren und intraoperativ zu präparieren.

In einer Studie von Cox et al mit 1356 Patienten kam der Autor zu dem Ergebnis, dass sich pro Zunahme einer Einheit auf der BMI-Skala und mit jedem Alterszuwachs von einem Jahr, das Risiko einer erfolglosen SLN- Detektion um jeweils 5% erhöht[75]. In einer anderen Studie wurden die jeweils ersten Operationen ungeübter Operateure nicht berücksichtigt und Berechnungen allein anhand von Daten der OP`s erfahrener Chirurgen durchgeführt. Selbst in diesem speziellen Fall war die Detektionsrate bei den adipösen Patienten immer noch vergleichsweise niedrig[76]. Trotz der Nachteile im Hinblick auf die Detektionsrate und trotz der schwierigen Visualisierung der Lymphknoten in einer fettgewebsreichen Axilla, zeigte sich in unserer Studie kein Einfluss auf die FNR. Daher kann auch eine ausgeprägte Adipositas nicht als Kontraindikation für eine SLNB gelten. Im Falle einer erfolglosen Detektion sollte dem Patienten selbstverständlich die komplette Axilladissektion angeboten werden.

In engem Zusammenhang mit der erschwerten Detektion bei Adipositas steht das Alter der Patientin. In der Menopause kommt es unter Östrogenmangel zur Involution vieler Lobuli und deren Ersatz durch Fettgewebe. Dies führt dann sowohl zu einer Abnahme des Lymphgefäßdurchmessers als auch zu einer Rarifizierung der Lymphgefäße[76,77,78,140,141,142,143]. In unserer Studie zeigte sich ebenfalls ein signifikanter inverser Zusammenhang zwischen Alter und Detektionsrate, wohingegen wir wiederum keinen Einfluss auf die Sensitivität nachweisen konnten. In der Cut-Point Analyse errechneten wir ein Alter von 58,9 Jahren als signifikanten Umschlagspunkt. Unser Ergebnis deckt sich mit dem Ergebnis anderer Studien, auch wenn die Werte für das Alter, ab dem sich die Detektionsrate signifikant verschlechtert, d.h. die jeweiligen Cut-

Points leicht voneinander abweichen. Alle Cut-Points liegen jedoch in etwa im Bereich zwischen dem 50. und 60. Lebensjahr. In neueren Studien wurde darüber hinaus gefunden, dass die Verknüpfung der Faktoren „Alter über 60 Jahre“ und „nicht palpabler Tumor“ das Risiko einer erfolglosen Detektion stark erhöhen[144] oder dass sich die Sentinel- Detektion am erfolgreichsten durchführen lässt bei Patientinnen unter 60 Jahren und zwar immer dann, wenn Farbstoff- und Radiokolloidmethode in Kombination verwendet werden[145]. In einer Studie von Cox et al. konnte zudem gezeigt werden, dass sich die messbaren Counts der SLN umgekehrt proportional zum Alter verhalten[75].

Tabelle 13: Übersicht über Studien zu Einflussfaktoren auf die Detektionsrate

Studie	N	BMI	Alter	Tumor - Größe	Extranodaler Befall	Wachstums-muster	Vor-OP
Chagpar AB 2005[144]	4131	Ø	Ja	Ja	Ø	Ø	Ø
Derossis A 2003[76]	2495	Ja	Ja	Ø	Ø	Ø	Ø
Wong SL 2002[101]	2206	Ø	Ja	Nein	Ja_	Ø	Ø
Wong SL 2001[86]	2148	Ø	Ø	Nein	Ø	Ø	Ø
Cox C E 2002[75]	1356	Ja	Ja_	Ø	Ø	Ø	Ø
Kuehn T 2004[103]	1124	Ø	Ø	Nein	Nein	Nein	Ja
Goyal A 2006[104]	842	Ja	Nein	Nein	Ø	Nein	Ø
McMasters K 2000[70]	806	Ø	Ja	Nein	Nein	Ø	Nein
Straalman K 2007[146]	748	Ja	Ja	Nein	Ø	Ø	Ø
Bergvist L 2005[105]	675	Ø	Ja	Nein	Ø	Ø	Ø
Goyal A. 2005[106]	618	Ø	Ø	Ø	Nein	Ø	Ø
Tafra L 2001[121]	529	Ø	Ja	Nein	Ja__	Ø	Nein
Hill A 1999[147]	500	Ø	Ø	Nein	Ø	Nein	Nein
Chakera A 2005[148]	442	Ja	Ja	Ø	Ø	Ø	Ø
Leppänen E 2002[149]	290	Ja	Ja	Ø	Ø	Ø	Ø
Pelosi E 2005[77]	246	Ø	Ø	Ø	Ja	Ø	Ø
Hughes M 2004[110]	174	Nein	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
Motomura K 2002[150]	154	Ø	Ja	Nein	Nein	Ø	Nein
Lelievre L 2007[107]	152	Ø	Ø	Nein	Ø	Ø	Ø
Borgstein P 1998[128]	139	Ø	Ø	Ø	Ja	Ø	Ja
Ozmen V 2002[78]	122	Ø	Nein	Ja	Ø	Ja	Nein
Eigene Ergebnisse	455	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein

nein: keine Einfluss auf Detektionsrate; **ja**: signifikanter Einfluss auf Detektionsrate;
_ Nicht signifikant, __ > 5 befallene axilläre LK, _Traceransammlung in LK

Weder für stattgehabte Voroperationen an der betroffenen Brust noch für das Vorliegen anderer potentiell beeinträchtigender Faktoren wie multifokal-/multizentrisches Tumorwachstum konnte eine Beeinträchtigung der Detektionsrate festgestellt werden. Dieses Ergebnis spricht für eine funktionelle Integrität des lymphatischen Systems, welche durch limitierte operative Eingriffe nicht signifikant gestört wird und in der Lage ist, sich rasch wieder zu regenerieren. Mit Ausnahme sehr umfangreicher Eingriffe und Biopsien (d.h. mit Probeentnahmen von über 7 cm Durchmesser) wurde das Resultat unserer Studie in anderen Studien bestätigt[108,151,152].

Zusammenfassend fanden sich Beeinträchtigungen der Detektionsrate durch lokal fortgeschrittenes Tumorwachstum wie auch durch einen hohen BMI und fortgeschrittenes Alter. Alle anderen Faktoren, wie z B. Voroperationen oder multifokales/-zentrisches Tumorwachstum zeigten keinen Zusammenhang zur Detektionsrate.

5 Zusammenfassung

Die Sentinel-Lymphknoten Technik als diagnostische Methode zur Klärung der Notwendigkeit einer Axilladissektion und zur Optimierung des Lymphknotenstagings wird mittlerweile bei der Behandlung des Mammakarzinoms routinemäßig eingesetzt. Um die Ergebnisqualität der Methode zu sichern, wurden in den letzten Jahren Richtlinien zur Implementierung und Anwendung der Methode formuliert. In Ermangelung entsprechender Daten basierten bisher einige dieser Richtlinien auf empirischen Beobachtungen und indirekten Schlussfolgerungen. Ziel dieser Arbeit war, die erstellten Hypothesen hinsichtlich des Einflusses krankheits- und patientenspezifischer Faktoren auf die SLNB wissenschaftlich zu untersuchen.

In einer Datenbank wurden 455 Patienten, welche sich wegen eines Mammakarzinoms einer SLNB unterzogen, konsekutiv-prospektiv erfasst. Bei allen Patienten kam die Radiokolloidmethode zur Anwendung. Bei 366 Patienten erfolgte unabhängig von einem Befall des SLN eine back up Axilladissektion. Relevante patientenspezifische Daten wie Alter und BMI, klinische Befunde und detaillierte histopathologische Untersuchungsbefunde wurden dokumentiert. Um ein möglichst breites Datenspektrum zu erfassen, wurden lediglich Patienten mit inflammatorischem Karzinom, neoadjuvanter Vorbehandlung und bulky-disease der Axilla ausgeschlossen.

Die Detektionsrate zeigte sich durch steigenden BMI, zunehmende Anzahl befallener Lymphknoten, und zunehmende Tumorgröße unabhängig signifikant beeinflusst. Die Tumorgröße war auch der wichtigste, signifikante Einflussfaktor auf die Sensitivität/FNR, wobei sich eine Tumorgröße von ca. 2cm als Cut-Point eines deutlich zunehmenden Risikos für falsch-negative Resultate erwies. Kein Einfluss auf die Ergebnisqualität fand sich u. a. für stattgehabte Voroperationen der betroffenen Brust oder das Vorliegen eines multi-fokalen/ -zentrischen Tumorwachstums.

Die SLNB kann bei einem breitgefächerten Patientenspektrum gefahrlos eingesetzt werden. Lediglich große Tumore mit deutlich fortgeschrittener lokoregionärer Tumorlast scheinen die Sicherheit der Anwendung einzuschränken. Daher sollten Patienten mit einem Tumordurchmesser >2cm außerhalb von Studien einer Axilladissektion unterzogen werden. Dagegen ist bei adipösen wie auch älteren Patienten mit einer erschwerten SLN-Detektion zu rechnen, die Aussagekraft der SLNB erscheint jedoch

nicht beeinträchtigt. Unsere Ergebnisse bestätigen im Wesentlichen die aktuellen Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Senologie.

6 Literaturverzeichnis

[1] Fisher ER, Sass R, Fisher B. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Project for Breast Cancers (protocol no. 4). X. Discriminants for tenth year treatment failure. Cancer. 1984 Feb 1;53(3 Suppl):712-23

[2] Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. Cancer 1989 Jan 1;63(1):181-7

[3] Lin PP, Allison DC, Wainstock J, et al. Impact of axillary lymph node dissection on the therapy of breast cancer patients. J Clin Oncol 1993 Aug;11(8):1536-44

[4] Bonadonna G, Valagussa P, Moliterni A, et al. Adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in node-positive breast cancer: the results of 20 years of follow-up. N Engl J Med 1995 Apr 6;332(14):901-6

[5] Fisher ER, Anderson S, Redmond C, et al. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project protocol B-06. 10-year pathologic and clinical prognostic discriminants. Cancer 1993 Apr 15;71(8):2507-14

[6] Harbeck N., Eiermann W., Engel J., et al. Prognostische und prädiktive Faktoren beim Mammacarcinom. Manual Mammacarcinome, Tumorzentrum München, Zuckschwerdt Verlag, 9. Auflage 2003, pp: 67-71

[7] Engel J, Hölzel D, Kerr J, et al. Epidemiologie Manual Mammacarzinom, Tumorzentrum München, Zuckerschwerdt Verlag. Auflage 2003. pp:1-11

[8] Cody HS 3rd.The impact of mammography in 1096 consecutive patients with breast cancer, 1979-1993: equal value for patients younger and older than age 50 years. Cancer 1995; Nov 1;76(9):1579-84

[9] Duffy SW, Tabár L, Chen HH, et al. The impact of organized mammography service screening on breast carcinoma mortality in seven Swedish counties. Cancer 2002; Aug 1;95(3):458-69

[10] Tabar L, Yen MF, Vitak B, et al. Mammography service screening and mortality in breast cancer patients: 20-year follow-up before and after introduction of screening. Lancet 2003; Apr 26;361(9367):1405-10

[11] Eiermann W, Bauerfeind I, Baumeister RGH, et al. Operative Therapie des primären Mammacarcinoms. Manual Mammacarcinome, Tumorzentrum München, Zuckschwerdt Verlag, 9. Auflage 2003, pp: 82-88

[12] Shetty MR, Reimann HM. Tumor size and axillary metastasis, a correlative occurence in 1244 cases of breast cancer between 1980 and 1995.
Eur J surg Oncol 1997 ; 23 (2): 139-141

[13] Carter C.L., Allen C., Henson D.E. Relation of tumor size, lymph node status and survival in 24.740 breast cancer cases. Cancer 1998; 63: 181-87

[14]Ostertag H, Eidtmann H, Jonat W Neuere Operationstechniken in der Axilla bei Patientinnen mit Mammacarcinom. Gynäkologe 2000; 33: 246-254

[15] Kirsten Noreen Hörig. Evaluierung sonographischer Dignitätskriterien axillärer Lymphknoten beim Mammakarzinom unter Verwendung des dreidimensionalen Ultraschalls der Medizinischen Fakultät der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg i.Br. Vorgelegt 2005

[16] De Boer R, Hillen HFP, Roumen RMH, et al. Detection, treatment and outcome of axillary recurrence after axillary clearance for invasive breast cancer. Br J Surg 2001; 88: 118-122

[17] Fisher B, Wolmark N, Bauer M, et al. The accuracy of clinical nodal staging and limited axillary dissection as a determinant of histologic node status in carcinoma of the breast. Surg Gynecol Obstet 1981; 152: 765- 772

[18] Winchester DJ, Menck HR, Winchester DP. The National Cancer Data Base report on the results of a large nonrandomized comparison of breast preservation and modified radical mastectomy. Cancer 1997; Jul 1;80(1):162-7

[19] Du Xianglin, Freeman JL, Nattinger AB, et al. Survival of women after breast conserving surgery for early stage breast cancer. Breast Cancer Res Treat. 2002; Mar 72(1):23-31

[20] Orr RK. The impact of prophylactic axillary node dissection on breast cancer survival--a Bayesian meta-analysis. Ann Surg Oncol 1999; Jan-Feb;6(1):109-16

[21] Fisher B., Wolmark N., Redmond C., et al.
Findings from NSABP Protocol No. B-04: comparison of radical mastectomy with alternative treatments. II. The clinical and biologic significance of medial- central breast cancers. Cancer 1981; 48: 1863- 1872

[22] Bland KI, Scott-Conner CE, Menck H, et al.
Axillary dissection in breast-conserving surgery for stage I and II breast cancer: a National Cancer Data Base study of patterns of omission and implications for survival. J Am Coll Surg 1999; Jun;188(6):586-95; discussion 595-6

[23] Joseph N, Sigurdson E, Hanlon A, et al. Accuracy of determining nodal negativity in colorectal cancer on the basis of the number of nodes retrieved on resection. Annals of Surgical Oncology 2003; 10[3], 213-218

[24] LeVoyer TE, Sigurdson ER, Hanlon AR, et al. Colon cancer survival is associated with increasing number of lymph nodes analyzed: a secondary survey of intergroup trial INT-0089. J Clin Oncol 2003; 21, 2912-2919

[25] Tepper JE, O´Connell MJ, Niedzwiecki D, et al. Impact of number of lymph nodes retrieved on outcome in patients with rectal cancer. J Clin Oncol 2001; 19, 157-163

[26] Prandi M, Lionetto R, Bini A, et al. Prognostic evaluation of Dukes B colon cancer patients is improved by an adaquate lymphadenectomy. Annals of Surgery 2002; 234[4], 458-463

[27] Weir L, Speers C, D´yachkova Y, et al. Prognostic significance of the number of axillary lymph nodes removed in patients with node-negative breast cancer. J Clin Oncol 2002; 20, 1793-1799

[28] Kirikuta JC, Warszawski N, Tausch J, et al. Incomplete axillary dissection in early breast cancer and the risk of erroneous staging. Oncology reports 1994; 1: 661-666

[29] Mathiesen O, Carl J, Bonderup O, et al. Axillary sampling and the risk of erroneous staging of breast cancer. An analysis of 960 consecutive patients. Acta Oncol 1990; 29: 721-725

[30] Sobin LH, Wittekind C. TNM classification of malignant tumors. New York: Wiley-Liss; 2005

[31] Kaufmann M, Jonat W, v. Minckwitz G. Primäre Therapie operabler Mammacarcinome. Ergebnisse der 9. Internationalen Konferenz in St. Gallen. Dtsch Ärzteblatt 2005; 22:1341-1342

[32] International (Ludwig)Breast Cancer Group. Prognostic importance of occult axillary lymph node micrometastases from breast cancers. International (Ludwig) Breast Cancer Study Group. Lancet 1990 ; Jun 30;335(8705):1565-8

[33] Cote RJ, Peterson HF, Chaiwun B, et al. Role of immunohistochemical detection of lymph-node metastases in management of breast cancer. International Breast Cancer Study Group. Lancet 1999; Sep 11;354(9182):896-900.

[34] Husted Madsen A, Haugaard K, Soerensen J, et al. Arm morbidity following sentinel lymph node biopsy or axillary lymph node dissection: A study from the Danish Breast Cancer Cooperative Group. Breast 2007; Oct 8

[35]Del Bianco P, Zavagno G, Burelli P, et al. on behalf of GIVOM. Morbidity comparison of sentinel lymph node biopsy versus conventional axillary lymph node dissection for breast cancer patients: Results of the sentinella-GIVOM Italian randomised clinical trial. Eur J Surg Oncol 2007; Jul 5

[36] Peintinger F, Reitsamer R, Stranzl H, et al. Comparison of quality of life and arm complaints after axillary lymph node dissection vs sentinel lymph node biopsy in breast cancer patients. Br J Cancer 2003; Aug 18;89(4):648-52

[37]Rietman JS, Geertzen JH, Hoekstra HJ, et al. Long term treatment related upper limb morbidity and quality of life after sentinel lymph node biopsy for stage I or II breast cancer. Eur J Surg Oncol 2006; Mar;32(2):148-52.

[38] Langer I, Guller U, Berclaz G, et al. Morbidity of sentinel lymph node biopsy (SLN) alone versus SLN and completion axillary lymph node dissection after breast cancer surgery: a prospective Swiss multicenter study on 659 patients. Ann Surg. 2007 Mar;245(3):452-61

[39] Naik AM, Fey J, Gemignani M, et al. The risk of axillary relapse after sentinel lymph node biopsy for breast cancer is comparable with that of axillary lymph node dissection: a follow-up study of 4008 procedures. Ann Surg 2004 Sep;240(3):462-8; discussion 468-71

[40] Marrazzo A, Taormina P, Gebbiab V, et al. Is sentinel lymph node biopsy more accurate than axillary dissection for staging nodal involvement in breast cancer patients? Chir Ital 2007; Sep-Oct;59(5):693-9

[41] Takei H, Suemasu K, Kurosumi M, et al. Recurrence after sentinel lymph node biopsy with or without axillary lymph node dissection in patients with breast cancer. Breast Cancer 2007;14(1):16-24

[42] Veronesi U, Paganelli G, Viale G, et al. A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. N Engl J Med 2003; Aug 7;349(6):546-53

[43] Kühn Th. Verbesserung des Tumorstagings beim Mammacarcinom unter besonderer Berücksichtigung von Lebensqualität und neuen operativen Techniken zum Management der Lymphabflusswege. Habilitationsschrift an der Medizinischen Fakultät der Universität Ulm, 2001

[44] Hack TF, Cohen L, Katz J, et al. Physical and physological morbidity after axillary lymph node dissection for breast cancer. J Clin Oncol 1999; 17: 143-149

[45] Ivens D, Hoe AL, Podd TJ, et al. Assessment of morbidity from complete axillary dissection. Br J Cancer 1992; 66: 136-138

[46] Ververs JM, Roumen RM, Vingerhoets AJ, et al. Risk, severity and predictors of physical and psychological morbidity after axillary lymph node dissection for breast cancer. Eur J Cancer; 2001 May;37(8):991-9

[47] Petrek JA, Pressman PI, Smith RA. Lymphedema: current issues in research and management. CA Cancer J Clin 2000; Sep-Oct;50(5):292-307

[48] I. Langer, O.R. Köchli, G. Berclaz, et al. Vergleich der Morbidität zwischen der alleinigen Sentinel Lymphknoten (SN) Biopsie versus SN + axilläre Lymphknotendissektion beim Mammakarzinom: Eine prospektive Schweizerische Multizenterstudie an 659 Patientinnen123. Kongress der Deutschen Gesellschaft für ChirurgieDeutsche Gesellschaft für Chirurgie. 02. bis 05.05.2006, Berlin

[49] Kühn Th., Klauss W., Darsow M., et al. Long-term-morbidity following axillary dissection in breast cancer patients- clinical assessment, significance for life quality and the impact of demographic, oncologic and therapeutic factors. Breast cancer Res Treat 2000; 64: 275-286

[50] Schulze T, Mucke J, Markwardt J, et al. Long-term morbidity of patients with early breast cancer after sentinel lymph node biopsy compared to axillary lymph node dissection. J Surg Oncol 2006; Feb 1;93(2):109-19

[51] Jamieson JK, Dobson JF. The lymphatic system of the caecum and appendix. The Lancet 1907;1137-1142

[52] Jamieson JK, Dobson JF. The lymphatic system of the stomach. The Lancet 1907;1061-1066

[53] Weinberg J, Greaney EM. Identification of regional lymph nodes by means of a vital staining dye during surgery of gastric cancer. Surg Gynecol Obstet 1950; 90:561-567

[54] Grant RN, Tabah EJ, Adair FE. The surgical significance of the subareolar lymph plexus in cancer of the breast. Surgery 1952; 33:71-78

[55] Gould EA, Winship Th, Philibin PH et al. Observations on a " sentinel node " in cancer of the parotid. Cancer 1960; 13:77-78

[56] Cabanas RM. A new approach for the treatment of penile carcinoma. Cancer 1977;39:456-466

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

[58] Krag DN, Weaver DL, Alex JC et al. Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe. Surg Oncol 1993; 2:335-340

[59] Giuliano AE, Dale PS, Turner RR et al. Improved axillary staging of breast cancer with sentinel lymphadenectomy. Ann Surg 1995; 222:994-401

[60] Kuehn T, Bembenek A, Decker T, et al. Consensus Committee of the German Society of Senology. Concept for the clinical implementation of sentinel lymph node biopsy in patients with breast carcinoma with special regard to quality assurance. Cancer 2005; Feb 1;103(3):451-61

[61] Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR, et al. American Society of Clinical Oncology. AmericanSociety of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. J Clin Oncol 2005; Oct 20;23(30):7703-20

[62]McMasters KM, Wong SL, Martin RC 2nd, et al. University of Louisville Breast Cancer Study Group. Dermal injection of radioactive colloid is superior to peritumoral injection for breast cancer sentinel lymph node biopsy: results of a multiinstitutional study. Ann Surg 2001; May;233(5):676-87

[63] Borgstein PJ, Meijer S, Pijpers R. Intradermal blue dye to identify sentinel lymph-node in breast cancer. Lancet 1997; Jun 7;349(9066):1668-9

[64] Martin RC, Derossis AM, Fey J, et al. Intradermal isotope injection is superior to intramammary in sentinel node biopsy for breast cancer. Surgery 2001; Sep;130(3):432-8

[65] Boolbol SK, Fey JV, Borgen PI, et al. Intradermal isotope injection: a highly accurate method of lymphatic mapping in breast carcinoma. Ann Surg Oncol 2001; Jan-Feb;8(1):20-4

[66] Lin K.M., MD, FACS, Patel T.H., MD, Ray A., MD, Ota M.et al. Intradermal Radioisotope Is Superior to peritumoral Blue Dye or Radioisotope in Identifying Breast Cancer Sentinel Nodes." Journal the american college of surgeons 2004; 199: 561-566

[67] Vijayakumar V., Boerner P.S., Jani A.B., et al. A critical review of variables affecting the accuracy and false-negative rate of sentinel node biopsy procedures in early breast cancer.” Nuclear medicine communications 2005; 26(5): 395-405

[68] Torrenga H, Fabry H, van der Sijp JR et al. Omitting axillary lymph node dissection in sentinel node negative breast cancer patients is safe: a long term follow-up analysis.” Journal of surgical oncology 2004; 88(1): 4-7

[69] Zavagno G, Rubello D, Franchini Z, et al. Axillary sentinel lymph nodes in breast cancer: a single lymphatic pathway drains the entire mammary gland. European journal of surgical oncology 2005; 31: 479-484

[70] McMasters KM, Tuttle TM, Carlson DJ, et al. Sentinel lymph node biopsy for breast cancer: a suitable alternative to routine axillary dissection in multi-institutional practice when optimal technique is used. J Clin Oncol 2000; Jul;18(13):2560-6

[71] Radovanovic Z, Golubovic A, Plzak A, et al. Blue dye versus combined blue dye-radioactive tracer technique in detection of sentinel lymph node in breast cancer. Eur J Surg Oncol 2004; Nov;30(9):913-7

[72]Sardi A, Spiegler E, Colandrea J, et al. The benefit of using two techniques for sentinel lymph node mapping in breast cancer. Am Surg 2002; Jan;68(1):24-8

[73] Cserni G, Rajtár M, Boross G, et al. Comparison of vital dye-guided lymphatic mapping and dye plus gamma probe-guided sentinel node biopsy in breast cancer. World J Surg 2002; May;26(5):592-7.

[74] Motomura K, Inaji H, Komoike Y, et al. Combination technique is superior to dye alone in identification of the sentinel node in breast cancer patients. J Surg Oncol 2001; Feb;76(2):95-9

[75] Cox CE, Dupont E, Whitehead GF, et al. Age and body mass index may increase the chance of failure in sentinel lymph node biopsy for women with breast cancer. Breast J. 2002; Mar-Apr;8(2):88-91

[76] Derossis AM, Fey JV, Cody HS 3rd, et al. Obesity influences outcome of sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. J Am Coll Surg 2003; Dec;197(6):896-901

[77]Pelosi E, Ala A, Bellò M, Douroukas A, et al. Impact of axillary nodal metastases on lymphatic mapping and sentinel lymph node identification rate in patients with early stage breast cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2005; Aug;32(8):937-42

[78] Ozmen V, Muslumanoglu M, Cabioglu N, et al. Increased false negative rates in sentinel lymph node biopsies in patients with multi-focal breast cancer.
Breast Cancer Res Treat. 2002; Dec;76(3):237-44.

[79] Schlag PM. Sentinel Lymphknoten Biopsie. Landsberg: ecomed Verlagsgesellschaft; 2001.

[80] Mcmasters KM, Wong SL, Chao C, et al. Defining the optimal surgeon experience for breast cancer sentinel node biopsy: a model for implementation of new surgical techniques. Ann Surg 2001; 234:292-300

[81]de Mascarel I, Bonichon F, Coindre JM, et al. Prognostic significance of breast cancer axillary lymph node micrometastases assessed by two special techniques: reevaluation with longer follow-up. Br J Cancer 1992; Sep;66(3):523-7

[82] Silverstein MJ, Skinner KA, Lomis TJ. Predicting axillary nodal positivity in 2282 patients with breast carcinoma. World J Surg 2001; Jun;25(6):767-72.

[83] Fein DA, Fowble BL, Hanlon AL, et al. Identification of women with T1-T2 breast cancer at low risk of positive axillary nodes. J Surg Oncol 1997; May;65(1):34-9

[84] Tafra L, Essner R, Brenner RJ, et al. Nonpalpable versus palpable invasive breast tumors treated with breast-conserving surgical management. Am Surg 1996 May;62(5):395-9

[85] Skinner KA, Silberman H, Sposto R, et al. Palpable breast cancers are inherently different from nonpalpable breast cancers. Ann Surg Oncol 2001; Oct;8(9):705-10

[86] Wong SL, Chao C, Edwards MJ, et al. Masters KM. Accuracy of sentinel lymph node biopsy for patients with T2 and T3 breast cancers. Am Surg 2001; Jun;67(6):522-6; discussion 527-8.

[87] Donegan WL, Spratt JS. Gross anatomy of the breast. In: Cancer of the breast. Philadelphia: WB Saunders, 1995:36-42

[88] Borgstein PJ, Meijer S, Pijpers RJ, et al. Functional lymphatic anatomy for sentinel node biopsy in breast cancer: echoes from the past and the periareolar blue method. Ann Surg 2000; Jul;232(1):81-9

[89] Reitsamer R, Peintinger F, Rettenbacher L, et al. Subareolar subcutaneous injection of blue dye versus peritumoral injection of technetium-labeled human albumin to identify sentinel lymph nodes in breast cancer patients. World J Surg 2003; Dec;27(12):1291-4.

[90] Kern KA. Concordance and validation study of sentinel lymph node biopsy for breast cancer using subareolar injection of blue dye and technetium 99m sulfur colloid. J Am Coll Surg 2002; Oct;195(4):467-75

[91] Klimberg VS, Rubio IT, Henry R, et al. Subareolar versus peritumoral injection for location of the sentinel lymph node. Ann Surg 1999 Jun;229(6):860-4; discussion 864-5

[92] Mansel RE, Fallowfield L, Kissin M, et al. Randomized multicenter trial of sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in operable breast cancer: the ALMANAC Trial. J Natl Cancer Inst. 2006; May 3;98(9):599-609.

[93] O´Hea Bj, Hill AD, El-Shirbiny AM, et al. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: initial experience at Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. Engl J Med. 2003; Aug 7;349(6):546-53

[94] Schirrmeister H, Kotzerke J, Vogel F, et al Prospective evaluation of factors influencing success rates of sentinel node biopsy in 814 breast cancer patients. Cancer Biother Radiopharm 2004; 19(6): 784-790

[95] Berkvist L, Frisell J, Liljegren G, et al. Multicentre study of detection and false negative rates in sentinel node biopsy for breast cancer . Br J Surg 2001; 88:1644-1648

[96]Cserni G. Nodal staging of colorectal carcinomas and sentinel nodes.
J Clin Pathol 2003; May;56(5):327-35

[97] Kuehn T, Vogl FD, Helms G, et al. Sentienl-node biopsy for axillary staging in breast cancer: results from a larg prospective German multi-institutional trial. Eur J Oncol 2004;30:252-25

[98] Berger AV, Davis DW, Tellez C, et al. Automated quantitative analysis of activator protein-2 alpha subcellular expression in melanoma tissue microarrays correlates with survival prediction. Cancer Res 2005;65(23):11185-11192

[99] Tanis PJ, Niewg OE, Olmos RAV, et al. Anatomy and physiology of lymphatic drainage of the breast from the perspsctive of sentinel node biopsy. J Am Coll surg 2001;192(3):399-409

[100] Martin RC 2nd, Chagpar A, Scoggins CR, et al. University of Louisville Breast Cancer Sentinel Lymph Node Study. Clinicopathologic factors associated with false-negative sentinel lymph-node biopsy in breast cancer. Ann Surg. 2005; Jun;241(6):1005-12; discussion 1012-5

[101] Wong SL, Edwards MJ, Chao C, et al. The effect of lymphatic tumor burden on sentinel lymph node biopsy results. Breast J. 2002; Jul-Aug;8(4):192-8

[102] Kuehn T, Vogl FD, Helms G, et al. 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; Apr;30(3):252-9

[103]Wong SL, Edwards MJ, Chao C, et al. 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; Jun;192(6):684-9; discussion 689-91

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

[105] Bergkvist L, Frisell J; Swedish Breast Cancer Group; Swedish Society of Breast Surgeons. Multicentre validation study of sentinel node biopsy for staging in breast cancer. Br J Surg. 2005; Oct;92(10):1221-4

[106]Goyal A, Douglas-Jones AG, Newcombe RG, et al. Effect of lymphatic tumor burden on sentinel lymph node biopsy in breast cancer. Breast J. 2005; May-Jun;11(3):188-94.

[107] Lelievre L, Houvenaeghel G, Buttarelli M, et al. Value of the sentinel lymph node procedure in patients with large size breast cancer. Ann Surg Oncol 2007; Feb;14(2):621-6.

[108] Olson JA Jr, Fey J, Winawer J, et al. Sentinel lymphadenectomy accurately predicts nodal status in T2 breast cancer. J Am Coll Surg 2000; Dec;191(6):593-9

[109] Schüle J, Frisell J, Ingvar C, Bergkvist L. Sentinel node biopsy for breast cancer larger than 3 cm in diameter. Br J Surg 2007 Aug;94(8):948-51.

[110] Hughes M, Goffman TG, Perry RR, Laronga C. Obesity and lymphatic mapping with sentinel lymph node biopsy in breast cancer. Am J Surg 2004 Jan;187(1):52-7

[111] Tousimis E, Van Zee KJ, Fey JV, et al. The accuracy of sentinel lymph node biopsy in multicentric and multifocal invasive breast cancers. J Am Coll Surg 2003; 197: 529-35

[112] Bader AA, Tio J, Petru E, et al. T1 breast cancer: identification of patients at low risk of axillary lymph node metastases. Breast Cancer Res Treat 2002; Nov;76(1):11-7

[113] Gajdos C, Tartter PI, Bleiweiss IJ. Lymphatic invasion, tumor size, and age are independent predictors of axillary lymph node metastases in women with T1 breast cancers. Ann Surg 1999; Nov;230(5):692-6

[114] Rivadeneira DE, Simmons RM, Christos PJ, et al. Predictive factors associated with axillary lymph node metastases in T1a and T1b breast carcinomas: analysis in more than 900 patients. J Am Coll Surg 2000; Jul;191(1):1-6; discussion 6-8

[115] Giuliano AE, Haigh PI, Brennan MB, et al. Prospective observational study of sentinel lymphadenectomy without further axillary dissection in patients with sentinel node negative breast cancer. J Clin Oncol 2000; 18 (13):2553-2559

[116] Krag DN, Weaver DL, Ashikaga T, et al. The sentinel node in breast cancer . N Engl J Med 1998;339(14):941-946

[117] O´hea BJ, Hill AD, El-shirbiny AM, et al .Sentinel Lymph node biopsy in breast cancer :initial experience at Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. J Am Coll Surg 1998;186:432-427

[118] Bedrosian I, Reynolds C, Mick R, et al .Acccuracy of sentinel Lymoh Node Biopsyin patients with large primary breast tumors. Cancer 2000;88:2540-2545

[119] Chung MH, Ye W, Giuliano AE. Role of sentinel lymph node dissection in the managment of large (>5 cm) invasive breast cancer. Ann Surg Oncol 2001; 8(9):688-629.

[120] Leidenius MH, Krogerus LA, Toivonen TS, et al. node biopsy is not sensible in breast cancer patients with large primary tumours.Eur J Surg Oncol 2005; May;31(4):364-8.

[121] Tafra L, Lannin DR, Swanson MS, et al. Multicenter trial of sentinel node biopsy for breast cancer using both technetium sulfur colloid and isosulfan blue dye. Ann Surg 2001; Jan;233(1):51-9

[122] Barone JE, Tucker JB, Perez JM, et al. Evidence-based medicine applied to sentinel lymph node biopsy in patients with breast cancer. Am Surg 2005; Jan;71(1):66-70.

[123] Nakamura Y, Yasuoka H, Tsujimoto M, et al. Lymph vessel density correlates with nodal status, VEGF-C expression, and prognosis in breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2005; May;91(2):125-32.

[124] Kumar R, Jana s, heiba SI, et al. Retrospective analysis of Sentinel node localization in multifocal, multicentric palpable or nonpalpable breast cancer. J Nucl Med 2002;44(1):7-10

[125] Kumar R, Potenta S, Alavi A..Sentinel lymph node biopsy in multifocal and multicentric breast cancer. J Am Coll surg 2004;198(4):674-676

[126] Silverstein MJ, Cohlan BF, Gierson ED, et al. Duct carcinoma in situ: 277 cases without microinvasion. Eur J Cancer. 1992; 28: 630-634.

[127] Veronesi U, Paganelli G, Galimberti V, et al. Sentinel-node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph-nodes.
Lancet. 1997; Jun 28;349(9069):1864-7.

[128] Borgstein PJ, Pijpers R, Comans EF, et al. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: guidelines and pitfalls of lymphoscintigraphy and gamma probe detection.
J Am Coll Surg. 1998 Mar;186(3):275-83.

[129] Guenther JM. Axillary dissection after unsuccessful sentinel lymphadenectomy for breast cancer. Am Surg. 1999 Oct;65(10):991-4)

[130] Hsueh EC, Turner RR, Glass EC, et al. Sentinel node biopsy in breast cancer. J Am Coll Surg 1999; Aug;189(2):207-13.

[131] Martin R C G, Edwards MJ, Wong SL, et al. Practical guidelines for optimal gamma probe detection of sentinel lymph nodes in breast cancer: results of a multi-institutional study. For the University of Louisville Breast Cancer Study Group. Surgery. 2000 Aug;128(2):139-44

[132]Ahn J, Schatzkin A, Lacey JV Jr, et al. Adiposity, adult weight change, and postmenopausal breast cancer risk.Arch Intern Med. 2007; Oct 22;167(19):2091-102.

[133] Krebs EE, Taylor BC, Cauley JA, et al. Measures of adiposity and risk of breast cancer in older postmenopausal women. J Am Geriatr Soc 2006; Jan;54(1):63-9.

[134] Ingram D, Nottage E, Ng S, et al. Obesity and breast disease.The role of female sex hormons. Cancer 1989; 64:1049-1053.

[135] Trentham-Dietz A, Newcomb PA, Egan KM, et al. Weight change and risk of postmenopausal breast cancer (United States). Cancer Causes Control 2000; Jul;11(6):533-42.

[136] Ingram DM, Huang HY, Catchpole BN, et al. Do big breasts disadvantage women with breast cancer? Aust N Z J Surg 1989; Feb;59(2):115-7.

[137] Hebert JR, Augustine A, Barone J, et al. Weight, height and body mass index in the prognosis of breast cancer: early results of a prospective study. Int J Cancer 1988 Sep 15;42(3):315-8.

[138] Larson D, Weinstein M, Goldberg I, et al. Edema of the arm as a function of the extent of axillary surgery in patients with stage I-II carcinoma of the breast treated with primary radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1986; Sep;12(9):1575-82;

[139] Petrek JA, Senie RT, Peters M, et al. Lymphedema in a cohort of breast carcinoma survivors 29 years after diagnosis. Cancer. 2001 Sep 15;92(6):1368-77

[140]Arcan P, Ibis E, Aras G, et al.Identification of sentinel lymph node in stage I-II breast cancer with lymphoscintigraphy and surgical gamma probe: comparison of Tc-99m MIBI and Tc-99m sulfur colloid. Clin Nucl Med. 2005; May;30(5):317-21

[141] Meyer JS. Sentinel lymph node biopsy: strategies for pathologic examination of the specimen. J Surg Oncol. 1998 Dec;69(4):212-8.

[142] Sobin LH, Hermanek P, Hutter RV. TNM classification of malignant tumors. A comparison between the new (1987) and the old editions. Cancer 1988; Jun 1;61(11):2310-4

[143] Agresti A. Categorial data analysis. New York, Wiley, 1990

[144] Chagpar AB, Martin RC, Scoggins CR, et al. Factors predicting failure to identify a sentinel lymph node in breast cancer. Surgery 2005; Jul;138(1):56-63

[145] Cody HS 3 rd , Fey J, Akhurst T, et al: complementary of blue dye and isotope in sentinel node localization for breast Cancer : Univariate and multivariate analysis of 966 procedures. Ann surg Oncol 2002, 9 :272-277

[146] Straalman K, Kristoffersen US, Galatius H, et al. Factors influencing sentinel lymph node identification failure in breast cancer surgery. Breast 2007; Oct 12;

[147] Hill AD, Tran KN, Akhurst T, et al. Lessons learned from 500 cases of lymphatic mapping for breast cancer. Ann Surg 1999; Apr;229(4):528-35.

[148] Chakera AH, Friis E, Hesse U, et al. Factors of importance for scintigraphic non-visualisation of sentinel nodes in breast cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2005; Mar;32(3):286-93.

[149] Leppänen E, Leidenius M, Krogerus L, et al. The effect of patient and tumour characteristics on visualization of sentinel nodes after a single intratumoural injection of Tc 99m labelled human albumin colloid in breast cancer. Eur J Surg Oncol. 2002; Dec;28(8):821-6

[150] Motomura K, Komoike Y, Inaji H, et al. Patient age affects identification rate of sentinel nodes in breast cancer.Biomed Pharmacother 2002; 56 Suppl 1:209s-212s

[151] Wong SL , Edwards MJ, Chao C, et al . The effect of prior breast biopsy method and concurrent definitive breast procedure on success and accuracy of Sentinel lymph node biopsy. Ann Surg Oncol 2002;9(3):272-277

[152] Feldmann SM, Krag DN, McNally RK, et al. Limitation in gamma probe localization of the sentinel node in breast cancer patients with large excisional biopsy. J Am Coll Surg 1999;188:248-254

7 Selbständigkeitserklärung

Erklärung

„Ich, Esther Kemnitz erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Überprüfung von Einflussfaktoren für den Einsatz der Sentinel -Lymphknotenbiopsie beim Mammakarzinom selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Datum Unterschrift

8 Lebenslauf

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

9 Publikation

Impact of patient`s and disease specific factors on SLNB in breast cancer patients. Are current guidelines justified?

Bembenek A., Albrecht H., Kemnitz E., Gretschel S., Schneider U., Dresel S., Fischer J., Schlag P. M.

Worrld J Surg 2006; 31: 267-275

Danksagung

Ganz besonders danken möchte ich PD Dr. med. Andreas Bembenek, für die Hilfe bei der Fertigstellung der Dissertation. Herr Dr. Bembenek hat mit wertvollen Anregungen diese Doktorarbeit begleitet und stets mit unermüdlicher Geduld und Ausdauer meine Fragen beantwortet.

Mein Dank gilt ebenfalls Prof. Dr. med. Peter M. Schlag für die sehr freundliche Unterstützung und die Möglichkeit der Durchführung der Dissertation.

Danken möchte ich auch meinen Eltern für Ihre ständige liebevolle Unterstützung und Motivation, ohne die diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.