

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Frauenklinik und Poliklinik der Technischen Universität München

**„Sentinel-Lymphknoten-Biopsie beim lokal fortgeschrittenen Mammakarzinom
nach primär systemischer Therapie“**

Caroline Jasmin Horn

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität
München zur Erlangung des akademischen Grades eines

Doktors der Medizin

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender:	Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier
Prüfer der Dissertation:	1. Hon.-Prof. Dr. C. Höß
	2. Univ.-Prof. Dr. B. Schmalfeldt

Die Dissertation wurde am 20.04.2011 bei der Technischen Universität München eingereicht
und durch die Fakultät für Medizin am 28.09.2011 angenommen.

Meiner Familie

I. Einleitung	S. 1
II. Fragestellung	S. 6
III. Material und Methoden	
III. 1. Studiendesign, Patientinnenkollektiv	S. 9
III. 2. Primär systemische Therapie	S. 12
III. 3. Markierungstechnik und Sentinel-Lymphknoten-Biopsie	S. 15
III. 4. Operationsmethoden	S. 18
III. 5. Histologische Untersuchung	S. 20
III. 6. Statistische Auswertung	S. 21
IV. Ergebnisse	
IV. 1. Patientinnenkollektiv	S. 22
IV. 2. Primär systemische Therapie	
IV. 2. 1. Einteilung Chemotherapieschemata	S. 24
IV. 2. 2. Verlauf von Tumor- und Nodalstatus	S. 25
IV. 3. Sentinel-Lymphknoten-Biopsie	
IV. 3. 1. Detektionsrate	S. 28
IV. 3. 2. Auflistung der Patientinnen mit erfolglos detektiertem SN	S. 29
IV. 3. 3. Korrelation der Detektionsrate mit weiteren Merkmalen	S. 32
IV. 3. 4. Lymphknotenbefall	S. 34
IV. 3. 5. Falsch-Negativ-Rate	S. 36
IV. 3. 6. Auflistung der Patientinnen mit falsch negativen Ergebnissen	S. 40
IV. 3. 7. Korrelation der FNR mit weiteren Merkmalen	S. 42
IV. 4. Operation	
IV. 4. 1. Timing der Operation	S. 43
IV. 4. 2. Art der Mammachirurgie	S. 44
IV. 4. 3. Axilladisektion	S. 45
IV. 4. 4. Einfluss der Operateure	S. 47
IV. 5. Histologie	
VI. 5. 1. Tumor- und Nodalstatus	S. 48
VI. 5. 2. weitere histopathologische Untersuchungen	S. 51

V. Diskussion:

- V. 1. Zur Methode _____ S. 54
- V. 2. Detektionsrate nach primärer Chemotherapie _____ S. 55
- V. 3. Falsch-Negativ-Rate nach primärer Chemotherapie _____ S. 61
- V. 4. Detektionsrate und Falsch-Negativ-Rate als Qualitätskriterien für die
Sentinel-Lymphknoten-Biopsie _____ S. 67

VI. Ausblick _____ S. 69

VII. Zusammenfassung _____ S. 70

VIII. Anlagen _____ S. 72

IX. Literaturverzeichnis _____ S. 74

Abkürzungsverzeichnis:

AGO	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie
ALND	axilläre Lymphonodektomie
ASCO	American Society of Clinical Oncology
BET	brusterhaltende Therapie
BMI	Body-Mass-Index
bzw.	beziehungsweise
c	klinisch
ca.	circa
CH	Charrière
CMF	Cyclophosphamid, Methotrexat, 5-Fluorouracil
CPS	Counts per Second
CTx	Chemotherapie
DGS	Deutsche Gesellschaft für Senologie
EC	Epirubicin, Cyclophosphamid
ET	Epirubicin, Taxane
et al.	et alii bzw. aliae
evtl.	eventuell
FNR	Falsch-Negativ-Rate
G	Grading
G-CSF	Granulozyten-Kolonie stimulierender Faktor
HE	Hämatoxylin-Eosin-Färbung
histol.	histologisch
inkl.	inklusive
inv. dukt.	invasiv duktal
i. s.	in situ
i. v.	intravenös
k. A.	keine Angabe
k. Det.	keine Detektion
KG	Körpergewicht
klin.	klinisch
LK	Lymphknoten
MaCa	Mammakarzinom

MRT	Magnetresonanztomographie
N.	Nervus
neg.	negativ
NPW	negativ prädiktiver Wert
OP	Operation
Pat.	Patientin
PB	Patentblau
pos.	positiv
PST	primär systemische Therapie
s. Abb.	siehe Abbildung
s. o.	siehe oben
SLNB	Sentinel-Lymphknoten-Biopsie
SN	Sentinel-Lymphknoten
Tab.	Tabelle
TC	Technetium
TNM-System	Tumorklassifikation nach Tumorgroße, Lymphknotenbefall, Metastasen
u. a.	unter anderem
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
V.	Vena
y	Zustand nach Chemotherapie
yp	histopathologisches Ergebnis nach PST
z. B.	zum Beispiel
Z. n.	Zustand nach
zw.	zwischen

I. Einleitung

Das Mammakarzinom ist mit über einer Million Neuerkrankungen pro Jahr weltweit der am häufigsten auftretende bösartige Tumor der Frau.

Allein in Deutschland treten jährlich knapp 60.000 Neuerkrankungen auf. ^{Engel, J, 2009 (S. 3)}

Die Therapie des Mammakarzinoms unterlag in den letzten Jahrzehnten einem Paradigmenwechsel: Da trotz lokalen Tumorgeschehens bereits im Frühstadium der Erkrankung Tumorzellen in die Lymph- und Blutzirkulation disseminieren können, ist heute eine systemische Therapie des Mammakarzinoms im Allgemeinen indiziert. ^{Harbeck, N, 2007 (S. 157)}

Im Gegenzug hat sich die lokale Therapie von maximaler Radikalität mit hoher Morbidität zu minimaler Invasivität der Primäroperation entwickelt.

Bei der operativen Therapie des Mammakarzinoms soll die histologische Diagnose präoperativ durch eine Stanzbiopsie gesichert werden. Eine brusterhaltende Therapie bzw. eine Mastektomie schließen sich an. ^{Albert, US, 2008 (S. 44f.)}

Um das Tumorstadium vollständig zu bestimmen, wird der Befall der axillären Lymphknoten geklärt, da der axilläre Status einer der wichtigsten prognostischen Faktoren für Patientinnen mit Mammakarzinom ist. ^{Lyman, G, 2005 (S.7703)} Viele Jahrzehnte wurde deshalb die komplette axilläre Lymphonodektomie neben der Resektion des Primärtumors als Standard durchgeführt.

Wohl durch Einführung der Mammographie als Vorsorgemaßnahme und erhöhter öffentlicher Aufmerksamkeit für das Thema Brustkrebs werden heute immer mehr Tumoren schon in früheren Stadien entdeckt, somit besteht bei der Primärdiagnose ein geringeres Risiko für den Befall von Lymphknoten. ^{Lyman, G, 2005 (S. 7704)}

Aufgrund dieser heute meist frühzeitigen Diagnosestellung zeigt sich bei ca. 65% der Patientinnen mit Mammakarzinom die Axilla tumorfrei. ^{Funke, I, 2007 (S. 107)} Eine routinemäßige vollständige Axilladisektion für alle Patientinnen ist definitiv eine Übertherapie für die axillär nicht betroffenen Patientinnen.

Alternativ zur radikalen axillären Lymphonodektomie hat sich in den letzten zehn Jahren die Sentinel-Lymphknoten-Biopsie (SLNB) etabliert, die bei negativem Ergebnis (tumorfremie Lymphknoten) eine komplette Axilladisektion entbehrlich macht.

Bei der SLNB wird/ werden selektiv der oder die erst-drainierenden Achsel-Lymphknoten („Sentinel“-, Synonym „Wächterlymphknoten“) im lymphatischen Drainagegebiet eines Mammakarzinoms mit einer Gammasonde oder mithilfe von Patentblau identifiziert und operativ entnommen. Sie basiert auf der Annahme, dass der Lymphabfluss eines Tumors zuerst einen Wächterlymphknoten erreicht, welcher dann eine Aussage über den Status des restlichen Lymphabflusses bezüglich eines tumorösen Befalls zulässt. Lyman, G, 2005 (S. 7704)

Von 2000 bis 2005 zeigen die Zahlen des Europäischen Instituts für Onkologie eine deutliche Steigerung durchgeführter Sentinel-Biopsien von 46% auf 77%. Die Anzahl primärer axillärer Lymphonodektomien war rückläufig von 54% in 2000 auf 23% in 2005. Intra, M, 2007 (S. 4)

Bei diesem minimal-invasiven Operationsverfahren ist eine interdisziplinäre Zusammenarbeit von Operateur, Radiologen, Nuklearmediziner und Pathologen erforderlich, die Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS) hat hierzu Leitlinien publiziert. Kühn, T, 2003 (S. 835-840)

Von Bedeutung für mögliche Konsequenzen der Ergebnisse einer Studie über diese Thematik ist der Begriff der Falsch-Negativ-Rate (FNR) der Sentinellymphknotenbeurteilung. Diese berechnet sich aus dem Quotienten aller SN-negativen *und* gleichzeitig Non-SN-positiven Patientinnen durch die Anzahl aller Patientinnen, die einen positiven axillären Befund vorweisen. Sie gibt die Anzahl derer an, bei denen mit einer ausschließlichen Sentineldetektion mit falsch-negativem Resultat bei Verzicht auf eine komplette Axilladisektion unerkannt Resttumor in der Axilla verbleiben würde - und eventuell weitere Therapieentscheidungen unter falschen Voraussetzungen getroffen werden würden.

Von Interesse ist außerdem die Detektionsrate (DR), welche sich aus dem Quotienten der Patienten mit identifizierten Wächterlymphknoten durch die Gesamtanzahl aller Patientinnen, bei denen eine SLNB versucht wurde, berechnet. Die Detektionsrate gibt einen Hinweis auf die Anzahl derer, bei denen die SLNB trotz einwandfreier Durchführung nicht aussagekräftig war, weil sich aus unterschiedlichsten Gründen weder mit Patentblau noch mit Technetium ein Wächterlymphknoten anreichern ließ.

Es wird eine Detektionsrate von $> 90\%$, eine Falsch-Negativ-Rate $< 10\%$, axilläre Rezidive $< 2\%$, Durchführung und Dokumentation nach DGS-Standard und Erfahrung des Operateurs mit mindestens 20 Sentinel-Operationen pro Operateur und Jahr sowie 50 Mammakarzinom-Operationen pro Operateur und Jahr in den Leitlinien angestrebt. Kühn, T, 2003 (S. 835ff.) Die „Amerikanische Gesellschaft der Brustoperateure“ gibt zwar nur eine Detektionsrate von

mindestens 85% an, schreibt aber sogar eine Falsch-Negativ-Rate von 5% oder weniger vor, wenn eine axilläre Dissektion vermieden werden soll. ^{Lyman, G, 2005 (S. 7711)}

In Studien hat sich als entscheidend herausgestellt, dass das Unterlassen der kompletten axillären Lymphknotendissektion bei Sentinel-negativen Patientinnen weder das Gesamtüberleben noch die lokale Rezidivrate beeinflusst. ^{Torenga, H, 2003 (S. 5)}

Axilläre Rezidive sind sogar seltener als nach klassischer Axilladissektion, die axilläre Rezidivrate nach SLNB liegt deutlich unter 1%. ^{Kühn, T, 2007 (S. 6)}

Der Vorteil der SLNB besteht vor allem in der Senkung der Morbidität, welche sich nach einer kompletten Axilladissektion in Form von Lymphödemen, Schmerzen, Schultersteifheit, Armschwäche oder gar Nervenverletzungen äußert. ^{Knauer, M, 2006 (S. 3374); Lyman, G, 2005 (S. 7704)}

Auch ist mithilfe der exakten histologischen Aufarbeitung und immunhistochemischen Untersuchung des Sentinel-Lymphknotens ein noch genaueres Verfahren zur Untersuchung dieses wichtigsten Lymphknotens als bei der üblicherweise einfacheren histologischen Untersuchung aller axillären Lymphknoten möglich, die durch Zeit- und Kostenfaktoren limitiert ist. ^{Knauer, M, 2006 (S. 3376)}

Zumindest seit der 9. Internationalen Konferenz in St. Gallen, im Januar 2005, ist die Sentinel-Lymphonodektomie als Standard für die Beurteilung des Lymphknotenstatus akzeptiert. ^{Goldhirsch, A, 2005 (S. 1573)}

Bis zum Jahre 2005 war die SLNB bei ausschließlich unifokalen Karzinomen bis zu einer Größe von 2cm und klinisch sowie sonographisch tumorfreier Axilla indiziert. ^{Kühn, T, 2005 (S. 454)}

Inzwischen wird die Indikation in der Klinik auf große Tumoren erweitert. Im Manual der Projektgruppe Mammakarzinom des Tumorzentrums München ist bereits 2007 selbst bei T3/ T4 Tumoren die Indikation zur SLNB als mögliche Alternative angegeben. ^{Funke, I, 2007 (S. 108)}

Nach primär systemischer Therapie (PST), beim multizentrischen und multifokalen Mammakarzinom, beim Vorliegen eines ipsilateralen Zweitkarzinoms sowie nach vorangegangener Mammaoperation war die SLNB im Jahr 2005 dort nur unter Studienbedingungen empfohlen worden. ^{Gabka, CJ, 2005 (S. 99)} In den Empfehlungen 2007 war eine SLNB auch bei Multifokalität und Multizentrität möglich. Eine Indikation nach neoadjuvanter Chemotherapie war noch immer Studien vorbehalten. ^{Funke, I, 2007 (S. 108)}

Ein weiteres Thema ist aus der heutigen Therapie des Mammakarzinoms nicht mehr weg zu denken: die primär systemische Therapie (PST).

Eine PST ist heute Standard bei Tumoren, die weit fortgeschritten sind, primär nicht (brusterhaltend) operiert werden können ^{Reitsamer, R, 2003 (S. 63); Newman, E, 2007 (S. 2949); Cox, CE, 2006 (S. 483)} bzw. bei allen histologisch gesicherten Karzinomen, bei denen auch eine postoperative Chemotherapie indiziert wäre, bei Hormonrezeptor- und HER-2/neu-negativen Tumoren, bei G3-Tumoren und bei Patientinnen, die jünger als 40 Jahre sind. ^{Bauerfeind, I, 2007 (S. 129)}

Selbst bei großen Tumoren kann der Anteil an brusterhaltender Therapie durch eine PST erhöht werden. Trotz der erhöhten Rate an brusterhaltenden Operationen liegt kein höheres Risiko für ein lokoregionäres Rezidiv vor, im Vergleich von primärer zu postoperativer Chemotherapie. ^{Gianni, L, 2002 (S. 1); Gianni, L, 2005, (S. 8715)}

Ein weiterer Vorteil der primären Chemotherapie liegt in der unmittelbaren Beurteilbarkeit des Therapieansprechens, sichtbar an der Tumorreduktion. Bei Nichtansprechen ist ein umgehender Wechsel auf ein anderes Zytostatikum möglich. ^{Newman, E, 2007 (S. 2949)}

Wie oben dargelegt ist nach PST die komplette Axilladisektion operativer Standard. Bei klinischem Befall der axillären Lymphknoten erscheint dies gerechtfertigt. Jedoch wird häufig auch aus anderen Gründen die Indikation zur PST gestellt, beispielsweise um eine brusterhaltende Operation zu ermöglichen. In diesen Fällen ist die Aussagekraft der SLNB zwar nicht nachgewiesen, jedoch könnte sie durchaus einen wichtigen Beitrag leisten. ^{Cox, C, 2006 (S. 484)}

Aus der Literatur ergibt sich, dass je nach primärer Tumorgröße ca. 55% aller Mammakarzinompatientinnen, die eine präoperative Chemotherapie erhalten, bereits primär klinisch einen nodalnegativen Befund aufweisen und somit Kandidatinnen für eine Sentinel-Lymphknoten-Biopsie wären. ^{Bauerfeind, I, 2007 (S. 23)}

Zwischen 20% ^{Gianni, L, 2005 (S. 8718)} und 36% ^{Wolmark, N, 2001 (S. 98)} aller Patienten, die klinisch primär nodalpositiv gewesen waren, weisen nach PST auch histologisch einen negativen Lymphknotenstatus auf. Die bisher als Standard angewandte komplette axilläre Lymphknotenexstirpation wäre eine Übertherapie.

Sollte die Aussagekraft des Wächterlymphknotens für die Gesamtaxilla auch nach PST gelten, würde eine ausschließliche Sentinel-Lymphknoten-Biopsie einen Großteil der Morbidität verhindern.

Nachdem die Indikation zur primären systemischen Therapie grundsätzlich bei jeder Patientin gestellt werden kann, die postoperativ die gleiche Chemotherapie erhalten würde, haben zahlreiche nodalnegative Patientinnen bisher nicht von der SLNB profitieren können, weil es zu wenige Studien zu diesem Thema gibt. Wolmark, N, 2001 (S. 100)

Da sowohl das Patientengut, das mit PST therapiert wird, als auch die Anzahl der Patientinnen, die eine SLNB erhalten, immer breiter wird und sich zunehmend überlappt, bekommt diese Fragestellung immer mehr Aktualität.

Die Vorteile, welche für geeignete Patientinnen aus der Kombination von primärer Chemotherapie einschließlich Sentinellymphknotenbiopsie entstehen könnten, sind enorm. Daher ist es von großer Relevanz, die Durchführbarkeit und Aussagekraft der SLNB auch nach primär systemischer Therapie zu validieren.

II. Fragestellung:

Beim Mammakarzinom steigt sowohl die Zahl der Patientinnen, die primär systemisch therapiert werden, als auch die Zahl derer, für die eine Sentinel-Lymphknoten-Biopsie (SLNB) wegweisendes diagnostisches Potential hat, an.

Da eine zunehmende Schnittmenge dieser beiden Patientenkollektive auffällt, wird immer mehr die Fragestellung relevant, ob man mit einer Kombination dieser beiden Verfahren die operative Radikalität und damit die Morbidität drastisch senken kann. Während nämlich die SLNB mittlerweile zur Standardtherapie beim frühen Mammakarzinom gehört, ist ihre Rolle bei Patientinnen, die eine primär systemische Therapie (PST) erhalten haben, nicht geklärt.

Trotz der steigenden Anzahl an Durchführungen sowohl von Sentinel-Lymphknoten-Biopsien als auch von primär systemischer Therapie bei Patientinnen mit Mammakarzinom sind die Erkenntnisse über die Durchführbarkeit und Genauigkeit einer SLNB im Anschluss an eine PST noch eingeschränkt.

Anhand bestehender Studienergebnisse kann festgehalten werden, dass die Sentinel-Lymphknoten-Biopsie nach primärer Chemotherapie technisch durchführbar ist, aber die Ergebnisse der erhaltenen Detektionsraten oder Falsch-Negativ-Raten kontrovers diskutiert werden. Brady, EW, 2002 (S. 97); Breslin, TM, 2000 (S. 3480); Gimbergues, P, 2008 (S. 1318)

In einer großen Metaanalyse der Autoren Kim, Giuliano und Lyman von 2006 mit über 10.000 Mammakarzinompatientinnen mit den Tumorstadien I und II ohne primär systemische Therapie ergab sich aus allen 69 beinhalteten Artikeln eine SN-Detektionsrate von 96,35%.

Kim, T, 2006 (S. 4) Die Leitlinien besagen, dass die Detektionsrate mindestens 90% betragen soll, um der Sentinellymphonodektomie eine tragende Rolle in der Therapie des Mammakarzinoms einräumen zu können. Es ist noch unklar, ob diese Standards nach primär systemischer Therapie auch eingehalten werden können.

Es stehen für die Sentinelbiopsie zwei Methoden zur Verfügung: die Injektion von Patentblau und Technetium ^{99m}, wobei Technetium heute als Standard gilt und durch Patentblau ergänzt werden kann. Der Injektionsort, der genaue Injektionszeitpunkt vor der OP, Größe und Typ des Radiokolloids können von Bedeutung sein. Es gilt zu untersuchen, ob eine präoperative Chemotherapie hier Relevanz hat.

Durch die systemische Therapie können eventuelle Tumorherde in den axillären Lymphknoten eradiziert werden, und Kritiker befürchten, dass durch diesen möglichen

Verlust prognostischer Information die Bedeutung von negativen Befunden im Sentinel-Lymphknoten nach präoperativer Therapie weniger aussagekräftig werden kann. ^{Lyman, G, 2005 (S. 7704)} Sie sehen die Gefahr darin, dass der Wächterlymphknoten zwar nicht mehr, weitere Lymphknoten aber wohl noch tumorbefallen sein könnten.

Die Leitlinien betrachten eine Falsch-Negativ-Rate (FNR) <10% bei Primäroperation als wünschenswert. ^{Kühn, T, 2003 (S. 835)} In der oben genannten Metaanalyse aus 2006 ohne primäre Chemotherapie schwankt die FNR zwischen 0 – 29,4%. ^{Kim, T, 2006 (S. 4)} Es muss geklärt werden, wie sich die FNR nach PST verhält. Darüber hinaus ist nach Gründen für eine falsch-negative Detektion zu suchen.

Die SLNB wird derzeit auch bei Tumoren mit einer Größe von über zwei Zentimetern herangezogen, um den Nodalstatus zu klären, da in verschiedenen Veröffentlichungen zumindest die Sentineldetektionsrate als unabhängig von der Größe des Primärtumors genannt wird. ^{Straalman, K, 2008, (S. 171)} Dies ist für Patientinnen nach primärer Chemotherapie noch nicht geklärt.

Unklar ist, welchen Einfluss eine PST auf den Lymphabfluss bzw. die Regressionsmuster axillär befallener Lymphknoten hat. In oben genannter Studie von 2006 wurden bei der Primäroperation im Durchschnitt 1,92 (1,0 – 4,1) Sentinel-Lymphknoten detektiert und entfernt. Die Komplettierung der Axilladisektion erbrachte durchschnittlich weitere 15,9 Lymphknoten. ^{Kim, T, 2006 (S. 7)} Es wäre von Interesse zu klären, ob nach primär systemischer Therapie eine ähnliche Anzahl von Sentinel- und Non-Sentinel-Lymphknoten gefunden werden kann.

Nachdem gegen die Durchführung einer Sentinel-Lymphonodektomie vor primär systemischer Therapie nach derzeitigem Kenntnisstand nichts spricht, ^{Cox, C, 2006 (S. 483)} erscheint die Frage nach einer Sentinel-Lymphonodektomie nach primär systemischer Therapie aktuell, um vielen Patientinnen Morbidität zu ersparen.

Somit ergeben sich für die vorliegende Arbeit folgende Fragestellungen:

1. Sind nach primärer systemischer Therapie Sentinel-Lymphknoten detektierbar? Besteht ein Unterschied in der Detektionsrate bezüglich der nuklearmedizinischen und der Methode mit Färbung durch Patentblau?
2. Kann man auch nach einer systemischen Therapie vom Status des Sentinel-Lymphknotens auf den Status der gesamten Axilla schließen? Wie hoch ist die Falsch-Negativ-Rate?
3. Hat die Tumorgröße vor und/ oder nach primär systemischer Therapie Einfluss auf Ergebnisse der Sentinel-Node-Biopsie?
4. Entspricht die durchschnittliche Anzahl der detektierbaren Sentinel-Lymphknoten und/ oder die Zahl der präparierbaren Lymphknoten in der Axilla insgesamt nach primär systemischer Therapie der bei primär operierten Patientinnen? Welche Gründe gibt es gegebenenfalls hierfür?

III. Material und Methoden

III. 1. Studiendesign, Patientinnenkollektiv

Die vorliegende Querschnittsstudie untersucht die Wertigkeit der Sentinel-Lymphknoten-Biopsie beim Mammakarzinom im Rahmen neoadjuvanter Therapiekonzepte.

An der vorliegenden multizentrischen Studie waren Patientinnen aus der Frauenklinik des Universitätsklinikums Großhadern (Direktor: Prof. Dr. med. Klaus Friese), der Abteilung für Gynäkologie und Geburtshilfe der Kreisklinik Ebersberg (Leiterin: Prof. Dr. med. Cornelia Höß) und der Abteilung für Gynäkologie und Geburtshilfe des Kreiskrankenhauses Gifhorn (damaliger Leiter: Prof. Dr. med. Thorsten Kühn) beteiligt.

Die Patientinnen wurden vor der Aufnahme in die Studie ausführlich über die aktuelle Datenlage, Nebenwirkungen und Risiken der Therapie aufgeklärt und gaben schriftlich ihre Einwilligung.

Die Tumorklassifikation erfolgte nach der TNM-Klassifikation maligner Tumoren der UICC (Union Internationale Contre le Cancer). Es wurden ausschließlich Patientinnen integriert, bei denen ein Mammakarzinom im Stadium T2 (>2cm) oder höher diagnostiziert worden war. (TNM – Klassifikation siehe Tab. 1)

Aufnahmekriterien waren neben dem histologisch gesicherten Mammakarzinom das Fehlen von Voroperationen in der Axilla und eine präoperativ durchgeführte Chemotherapie, nach welcher in den Axillae sowohl palpatorisch als auch sonographisch keine suspekten Lymphknoten (mehr) darstellbar sein sollten.

Vor Therapiebeginn und nach PST wurden die Befunde palpatorisch, mit Hilfe von Sonographie der Mamma und der Axilla, unter Einbeziehung von Mammographie und ggf. MRT erhoben.

Neben einer Sentinel-Lymphknoten-Biopsie und anschließender Axilladisektion wurde bei allen Patientinnen eine Entfernung des Primärtumors, entweder in Form einer Mastektomie oder einer brusterhaltenden Operation, durchgeführt.

Tabelle 1

pTNM Klassifikation des Mamakarzinoms Wittekind, C, 2010 (S. 169ff.)

pTX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
pT0	kein Anhalt für einen Primärtumor
pTis	Tis (DCIS): duktales Carcinoma in situ Tis (LCIS): lobuläres Carcinoma in situ Tis (Paget): Paget-Erkrankung der Mamille ohne nachweisbaren Tumor
pT1	Tumor 2 cm oder weniger in größter Ausdehnung
pT1mi	Mikroinvasion 0,1cm oder weniger in größter Ausdehnung
pT1a	mehr als 0,1cm, aber nicht mehr als 0,5cm in größter Ausdehnung
pT1b	mehr als 0,5 cm, aber nicht mehr als 1 cm in größter Ausdehnung
pT1c	mehr als 1 cm, aber nicht mehr als 2 cm in größter Ausdehnung
pT2	Tumor mehr als 2 cm, aber nicht mehr als 5 cm in größter Ausdehnung
pT3	Tumor mehr als 5 cm in größter Ausdehnung
pT4	Tumor jeder Grösse mit direkter Ausdehnung auf die Brustwand oder Haut.
pT4a	Tumor jeder Grösse mit direkter Ausdehnung auf die Brustwand.
pT4b	Tumor jeder Grösse mit Ödem (einschliesslich "Apfelsinenhaut", "Orangenhaut") oder Ulzeration der Brusthaut oder Satellitenmetastasen der Haut der gleichen Brust.
pT4c	Kriterien 4a und 4b gemeinsam.
pT4d	Entzündliches (inflammatorisches) Karzinom.

pNX	Regionäre LK können nicht beurteilt werden (zur Untersuchung nicht entnommen oder bereits früher entfernt)
pN0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
pN1	Mikrometastasen; Metastase(n) in 1-3 ipsilateralen axillären LK und/ oder ipsilaterale LK entlang der A. mammaria interna mit mikroskopischer (en) Metastase(n) nachgewiesen durch Untersuchung des Schildwächterlymphknotens, aber nicht klinisch erkennbar
pN1mi	Mikrometastase(n) (größer als 0,2mm und/ oder mehr als 200 Tumorzellen, aber nicht größer als 0,2cm)
pN1a	Metastase(n) in 1-3 axillären LK, zumindest eine Metastase mehr als 0,2cm in größter Ausdehnung
pN1b	LK entlang der A. mammaria interna mit mikroskopischer(en) Metastase(n), nachgewiesen durch Untersuchung des SN, aber nicht klinisch erkennbar
pN1c	Metastasen in 1-3 axillären LK und LK entlang der A. mammaria interna mit mikroskopisch(en) Metastase(n), nachgewiesen durch Untersuchung des SN, aber nicht klinisch erkennbar
pN2	Metastase(n) in 4-9 axillären LK oder in klinisch erkennbaren LK entlang der A. mammaria interna ohne axilläre Lymphknotenmetastasen
pN2a	Metastasen in 4-9 axillären LK, zumindest eine Metastase mehr als 0,2cm in größter Ausdehnung
pN2b	Metastasen in klinisch erkennbaren LK entlang der A. mammaria interna ohne axilläre Lymphknotenmetastasen

pN3	Metastasen wie nachfolgend beschrieben:
pN3a	Metastase(n) in 10 oder mehr ipsilateralen axillären LK (zumindest eine größer als 0,2cm) <i>oder</i> in ipsilateralen infraklavikulären Lymphknoten
pN3b	Metastasen in klinisch erkennbaren Lymphknoten entlang der A. Mammaria interna mit mindestens einer axillären Lymphknotenmetastase <i>oder</i> mehr als 3 axilläre Lymphknotenmetastasen und in LK entlang der A. Mammaria interna, nachgewiesen durch Untersuchung des/ der SN, aber nicht klinisch erkennbar
pN3c	Metastasen in ipsilateralen supraklavikulären Lymphknoten
M0 bzw. pM0	Keine Fernmetastasen.
M1 bzw. pM1	Fernmetastasen nachweisbar. Wurden Fernmetastasen festgestellt, werden diese wie folgt spezifiziert: PUL für Lunge, MAR für Knochenmark, OSS für Knochen, PLE für Pleura, HEP für Leber, PER für Peritoneum, BRA für Gehirn, SKI für Haut, LYM für Lymphknoten, OTH für andere Organe.

Es wurde angestrebt, mindestens zehn axilläre Lymphknoten zu entfernen und eine R0-Resektion an der Brust durchzuführen.

Es wurde erfasst, ob der/ die Wächterlymphknoten nach primär systemischer Therapie detektierbar waren. Der Status der Sentinel-Lymphknoten wurde mit dem Status der axillären Lymphknoten verglichen und die Falsch-Negativ-Rate berechnet. Weiter wurden Tumor- und Nodalstatus vor und nach PST verglichen, um Aussagen über eine eventuelle Regression machen zu können. Werte aus der Literatur wurden zum Vergleich mit Ergebnissen der vorliegenden Studie herangezogen, um eine Antwort auf die Fragestellungen zu finden.

III. 2. Primär systemische Therapie

Eine primär systemische Chemotherapie (PST) wird vor der geplanten operativen Sanierung einer Tumorerkrankung verabreicht, um eine verbesserte Ausgangssituation für die Operation zu erreichen und häufiger (brusterhaltend) operieren zu können.

In der vorliegenden Arbeit erhielten die Patientinnen eine präoperative Chemotherapie im Rahmen der Studien „TECHNO“ (s. Abb. 1), „PREPARE“ (s. Abb. 2) [Studienleitung in beiden Erhebungen: PD Dr. Michael Untch, damals Frauenklinik Klinikum Großhadern, Ludwig-Maximilians-Universität München], „Gepar Quattro“ (s. Abb. 3) [Studienleitung PD Dr. G. von Minckwitz, Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, Universitätsklinikum Frankfurt] und nach anderen kliniküblichen Standard-Chemotherapie-Schemata.

Patientinnen mit HER-2-neu-überexprimierendem Mammakarzinom wurden der „TECHNO“-Studie (Abb. 1) zugeteilt. Diese besteht aus vier Zyklen Epirubicin/ Cyclophosphamid, gefolgt von vier Zyklen Paclitaxel/ Trastuzumab, gefolgt von postoperativer Therapie mit Herceptin.

TECHNO (Her-2 überexprimierendes MaCA)

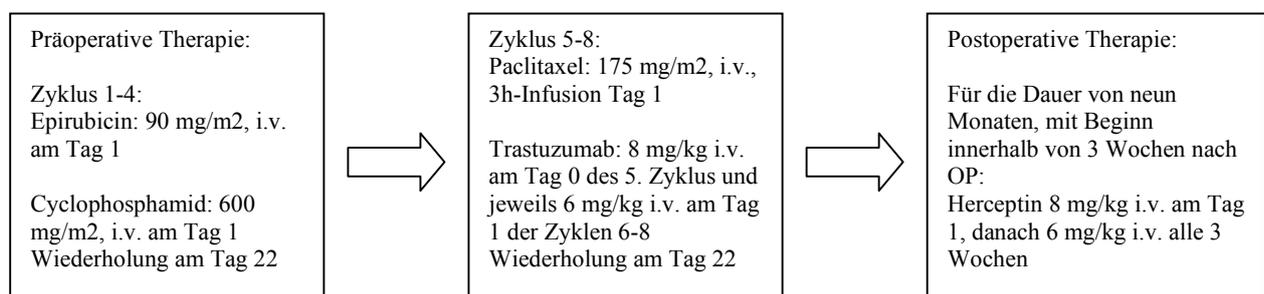


Abbildung 1: Schema der TECHNO-Studie

Teilnehmerinnen der „PREPARE“-Studie (Abb. 2) erhielten präoperativ dosisintensiviert, intervallverkürzt, sequenziell Epirubicin, Paclitaxel und Cyclophosphamid/ Methotrexat/ 5-Fluorouracil (CMF) +/- Darbopoetin alfa versus sequenziell Epirubicin und Cyclophosphamid gefolgt von Paclitaxel in Standarddosierung +/- Darbopoetin alfa.

PREPARE:

Arm A:

sequentielle Therapie in Standarddosis

Epirubicin (90 mg/m²) /
Cyclophosphamid (600 mg/m²) d1,
q21d - 4x gefolgt von Paclitaxel
(175 mg/m²) d1, q21d - 4x



Neupogen sollte im Standardarm
als Sekundärprophylaxe nach
febriler Neutropenie eingesetzt
werden, ausnahmsweise auch nach
schwerer febriler Neutropenie, die
zu einer Therapieverschiebung um
mehr als 1 Woche zwang.



± Darbepoetin alfa 1x 4,5 µg/kg
KG alle 2 Wochen mit Beginn der
ersten Epirubicingabe (Tag1) bis
14 Tage nach letzter Paclitaxel-
Gabe

Arm B:

sequentielle dosisintensivierte, intervallverkürzte Therapie

Epirubicin (150 mg/m²) d1, q14d -
3x gefolgt von Paclitaxel (225
mg/m²) d1, q14d -3x, gefolgt von
CMF (600/40/600 mg/m²) d1/d8,
q28d - 3x



obligat G-CSF (Neupogen) nach
Epirubicin bzw. Paclitaxel: 5
mg/kg/Tag, subkutane Injektion an
den Tagen 3-10
Nach CMF sollte Neupogen
sekundär prophylaktisch eingesetzt
werden.



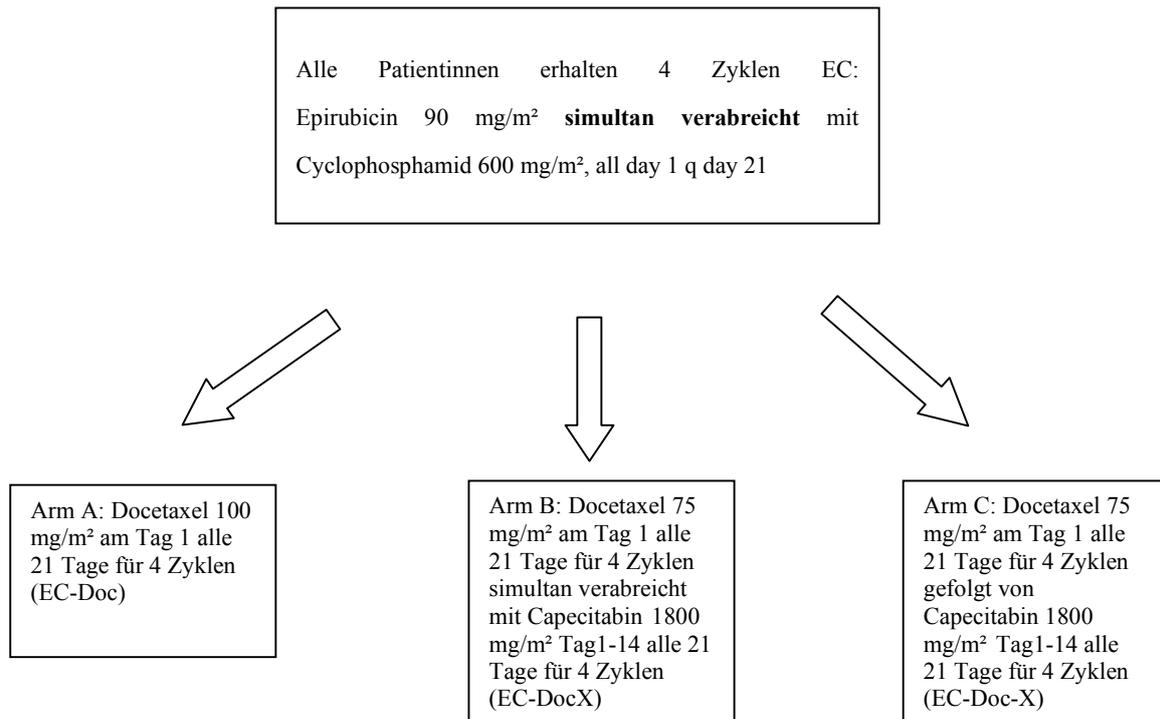
± Darbepoetin alfa 1x 4,5 µg/kg
KG alle 2 Wochen mit Beginn der
ersten Epirubicingabe (Tag1) bis
14 Tage nach letzter CMF-Gabe

Ad Arm A+B: Tägliche orale Aufnahme von 200 mg Eisen, falls es nicht bei der Einnahme zu Komplikationen kommt

Abbildung 2: Schema der PREPARE-Studie

Je nach Indikation wurden Patientinnen im Rahmen der „Gepar Quattro“-Studie neoadjuvant chemotherapiert. Sie erhielten Capecitabine und Epirubicin-Docetaxel +/- Trastuzumab simultan bzw. sequentiell.

GEPAR QUATTRO:



Patientinnen mit HER-2/neu positiven Tumoren erhalten Trastuzumab 6 mg/kg i.v. alle 3 Wochen begleitend zur zytotoxischen Behandlung, beginnend mit einer loading dose von 8 mg/kg i.v. an Tag 1 des ersten EC-Zyklus. Insgesamt werden 8 (im EC-Doc und EC-DocX Arm) oder 12 (im EC-Doc-X Arm) Infusionen präoperativ verabreicht.

Abbildung 3: Schema der GEPAR QUATTRO-Studie

Patientinnen, die nicht an einer der oben genannten Studien teilnahmen, erhielten präoperativ Epirubicin und Cyclophosphamid (EC), die Kombination aus EC und Paclitaxel bzw. Epirubicin, Paclitaxel, Cyclophosphamid, Methotrexat und 5-Fluorouracil.

III. 3. Markierungstechnik und Sentinel-Lymphknoten-Biopsie

Im Rahmen der Sentinel-Lymphknoten-Biopsien wurden selektiv der oder die ersten Achsel-Lymphknoten („Sentinel-“ bzw. „Wächterlymphknoten“) im lymphatischen Drainagegebiet des Mammakarzinoms mit ^{99m}Tc Technetium bzw. Patentblau markiert und mit einer Gammasonde oder anhand der Blaufärbung identifiziert und operativ entnommen. Es wurde nach dem interdisziplinär abgestimmten Konsensus der Deutschen Gesellschaft für Senologie gearbeitet. ^{Kühn, T., 2003 (S. 838)}

Sentineldarstellung mit radioaktivem Isotop:

In eine Insulinspritze wurden am Tag vor der Operation 150 -160 MBq ^{99m}Tc Technetium mit der Trägersubstanz Nanocoll (Nanocoll, AMERSHAM SORIN, 13040 Saluggia, Vercelli, Italy) aufgezogen (Volumen 0,4 - 0,5ml) und in vier Injektionen subdermal um den tastbaren Tumor gespritzt. Die Einstichstellen wurden mit einem Pflaster überdeckt, auf welchem deren Lage markiert wurde. Unter der einköpfigen Gamma-Kamera „Gamma Diagnost“ (Philips, Eindhoven, Niederlande) wurde in der Kreisklinik Ebersberg (äquivalente Geräte wurden in Gifhorn und Großhadern benutzt) eine Perfusionsstudie über 30 Minuten mit 5min./ Bild festgehalten, wobei eine Bleiabdeckung über den Einstichstellen als Schutz vor Überstrahlung und einer besseren Orientierung auf dem Bildschirm diente. Am Monitor erschienen der oder die Lymphknoten, die das Technetium in der Axilla speicherten. Diese erkennbaren Lymphknoten wurden am Bildschirm markiert.

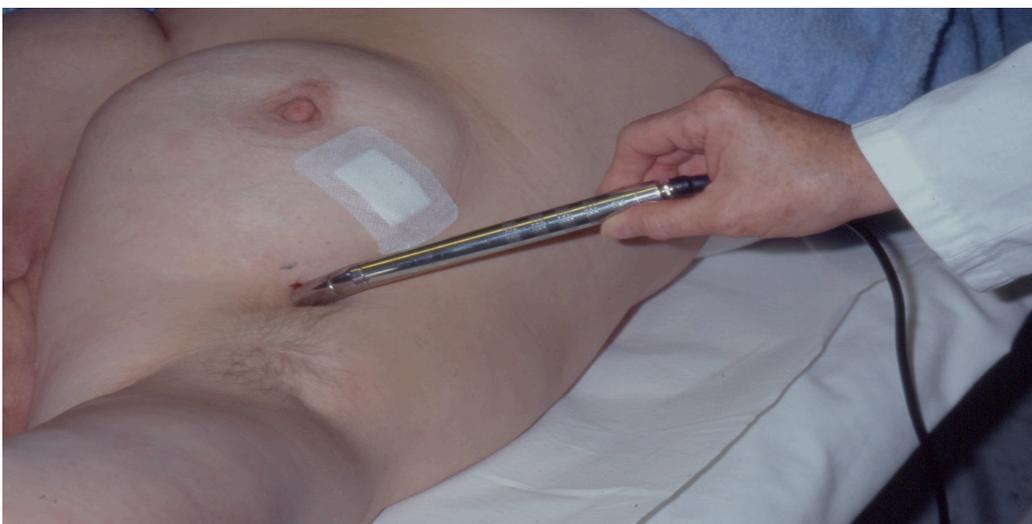


Abbildung 4: präoperative Aktivitätsmessung mit der Gammasonde nach Injektion von Technetium

Die Lage der radioaktiven Lymphknoten am Patienten wurde mithilfe der Restaktivität in der Spritze in Übereinstimmung mit den gekennzeichneten Arealen am Bildschirm gebracht und mit wasserfestem Filzstift auf der Haut kenntlich gemacht.

Nach 24 Stunden wurde kurz vor der Operation die Lage und Anzahl der Lymphknoten erneut mittels Sonde kontrolliert (beispielhaft auf Abb. 4 gezeigt). Es wurde festgehalten, wie viele Lymphknoten Technetium anreicherten, damit bei der Operation tatsächlich alle entfernt werden konnten.



*Abb. 5: Lymphabflussszintigraphie mit Tc-99m Kolloid:
Darstellung der Lymphabflussbahnen sowie zweier Wächterlymphknoten.*

Sentinel-Darstellung mit Farbstoff:

Im OP wurde kurz nach steriler Abdeckung der Patientin und Narkoseeinwirkung vor der Hautinzision tumornah 1 - 4ml Patentblau in einem Einstich in alle vier Quadranten des Drüsenkörpers injiziert und für mindestens fünf Minuten einmassiert.

Beim Großteil der Patientinnen wurde der Sentinel sowohl mit Farbstoff als auch mit radioaktivem Isotop dargestellt.

Nach Hautschnitt im Bereich einer zur Axilladissektion geeigneten Schnittführung (z. B. am Vorderrand der Axillabehaarung oder bei Mastektomie nach Inzision im laterokranielen Bereich der geplanten Schnittführung) wurde nach Lymphknoten gesucht: Mit Hilfe einer Gammasonde und anhand der Blaufärbung der Lymphbahnen und Lymphknoten wurden der oder die Sentinel-Lymphknoten identifiziert. Die radioaktiven Signale wurden von der Gammakamera aufgenommen und in digitale und akustische Signale umgewandelt. Die

Intensität und Häufigkeit des gehörten Signals war dabei direkt proportional zu der gemessenen Radioaktivität.

Alle blau gefärbten und/ oder alle Technetium speichernden Sentinel-Lymphknoten wurden isoliert entnommen und gemessen. Für jeden Lymphknoten wurde separat die jeweilige Aktivität in Counts per second (cps) dokumentiert.

Es folgten die Messung der Restaktivität der Axilla zur Sicherstellung der vollständigen Entnahme aller Sentinel-Lymphknoten und der Vergleich mit der Anzahl der nachgewiesenen Lymphknoten im Szintigramm. Nachfolgend wurde die Axilladisektion vervollständigt und der Primärtumor entweder durch Segmentexzision an der Brust oder eine Ablatio mammae entfernt.

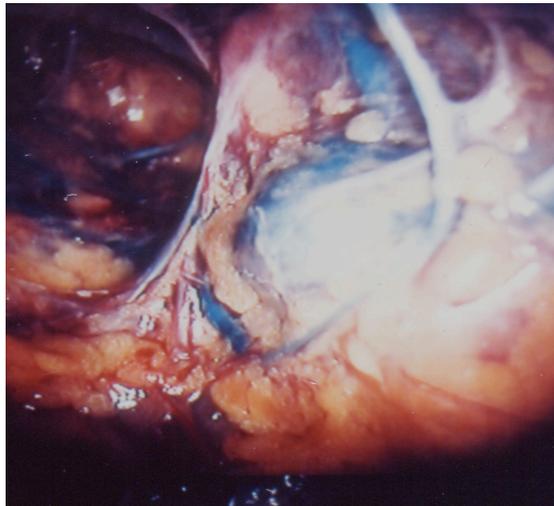


Abb. 6: blau gefärbte Lymphbahnen intraoperativ

Unabhängig vom Ergebnis der pathologischen Aufarbeitung des Sentinel-Lymphknotens wurde bei allen Patientinnen dieser Studie, mit wenigen, im Einzelfall z. B. mit dem Willen der Patientin begründeten Ausnahmen, die komplette Axilladisektion durchgeführt. Diese Ausnahmefälle haben somit nur eine Aussagekraft hinsichtlich der Detektionsrate und keine Bedeutung bei der Berechnung der Falsch-Negativ-Rate.

III. 4. Operationsmethoden

Die Operationen wurden von mehreren Operateuren an den drei teilnehmenden Kliniken durchgeführt. Dabei wurden in allen Häusern vergleichbare Methoden angewandt.

Allgemeine OP-Vorbereitung:

Nach der Lagerung der Patientin wurde im vorliegenden Kollektiv vor jeder Operation die Haut um das Operationsfeld großflächig desinfiziert und mit sterilen Tüchern abgedeckt. Es erfolgte eine antibiotische Prophylaxe.

Primärtumoroperation:

Die Schnittführung an der Brust wurde bei den meisten Patientinnen bogenförmig, nicht radiär geführt, Schnitte im Dekolleté wurden vermieden.

Nach ausreichender subkutaner Mobilisation wurde der Tumor mit einem meist spindelförmigen Drüsenanteil reseziert, wobei versucht wurde, das gesamte Drüsengewebe eines Segmentes von der Subkutis bis auf die Pektoralisfaszie zu entfernen.

Für die histologische Untersuchung wurde das Präparat mit jeweils einem langen bzw. kurzen Faden kranial bzw. ventral markiert und zur Schnellschnittuntersuchung auf Eis an die jeweilige Pathologie gesandt.

Sorgfältige Blutstillung und Spülung der Wundhöhle erfolgten. Zur Gewährleistung eines ästhetisch ansprechenden Ergebnisses wurde häufig eine subkutane Drüsenkörperverschiebeplastik durchgeführt: dabei wurde der Brustdrüsenkörper von der Subkutis mobilisiert, in den Defekt geschwenkt, und die Drüsenkörpereränder wurden mit Einzelknopfnähten aneinander adaptiert.

Konventionelle Axilladisektion:

Bei brusterhaltender Therapie wurde der axilläre Eingriff über einen separaten Schnitt durchgeführt. Bei Ablationen erfolgte der Zugang zur Achselhöhle über den Primärschnitt.

Nach der Tumorexstirpation und der Sentinel-Lymphknoten-Entfernung wurde die Axilla nach klassischer Methode im Level I und II disseziert.

Hierbei unterscheidet man drei verschiedene Level der axillären Lymphknoten (s. Abb. 7).

Wittekind, C, 2010 (S. 170)

Axilläre (ipsilaterale) Lymphknoten: interpektorale (Rotter-) Lymphknoten und Lymphknoten entlang der V. axillaris und ihrer Äste können in folgende Level unterteilt werden:

Level I (untere Axilla):

LK lateral des lateralen Randes
des M. pectoralis minor

Level II (mittlere Axilla):

LK zwischen dem medialen und
lateralen Rand des M. pectoralis minor
und interpektorale (Rotter-) Lymphknoten

Level III (apikale Axilla):

Apikale LK und LK medial des
medialen Randes des M. pectoralis
minor ausschließlich der als sub-
oder infraklavikulär bezeichneten LK

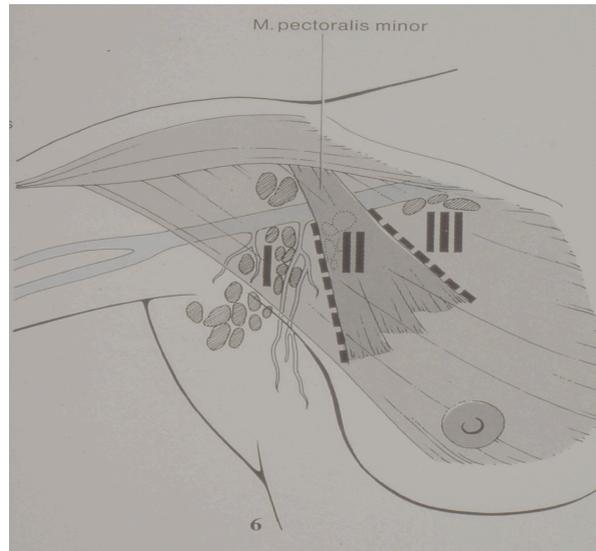


Abb. 7: Einteilung der regionären Lymphknoten nach der UICC

Der laterale Rand der Mm. pectorales major und minor wurde aufgesucht. Als obere Begrenzung der Achselhöhle wurde die V. axillaris mit ihren kaudalen und dorsalen Abgängen identifiziert. Nach sorgfältiger Darstellung des thorakodorsalen Gefäßnervenbündels wurde die laterale Thoraxwand unter Schonung des N. thoracicus longus frei präpariert. Von kaudal nach kranio-medial und lateral wurde das axilläre Lymphknotenfettgewebe entfernt und getrennt nach Leveln I-II zur histologischen Untersuchung in die Pathologie geschickt. Selten wurde Gewebe aus dem Level III entfernt, da dies nicht dem Standard entspricht. In die Wundhöhle wurde eine Redondrainage der Größe 10 Charrière (CH) gelegt, die Haut wurde subkutan adaptiert und intrakutan verschlossen.

Einige Patientinnen im Universitätsklinikum Großhadern erhielten ein „axilläres Sampling“, was bedeutet, dass nur eine Stichprobe aus der Axilla entfernt und nicht die komplette Achselhöhle ausgeräumt wurde.

III. 5. Histologische Untersuchung

Die entnommenen Präparate der Studienpatientinnen wurden in den Pathologischen Instituten des Klinikums Rechts der Isar der Technischen Universität München (Direktor: Univ.-Prof. Dr. Heinz Höfler) für die Kreisklinik Ebersberg, des Klinikums Großhadern der Ludwig-Maximilians-Universität (Direktor: Univ.-Prof. Dr. Thomas Kirchner) und für die Kreisklinik Gifhorn in der Praxis für Pathologie von Herrn Dr. med. Thomas Darnedde, Facharzt für Pathologie, untersucht.

Wie im interdisziplinären Konsensus der Deutschen Gesellschaft für Senologie für die Entdeckung sämtlicher Metastasen ab 2 mm vorausgesetzt, wurden die Lymphknoten vollständig in Paraffin eingebettet und die Ebenen für die histologischen Schnitte gleichmäßig verteilt.

Es wurden ca. 1,5 - 3 mm dicke, entlang der Längsachse geschnittene Scheiben für die makroskopische Untersuchung angefertigt. Die Scheiben wurden bei negativem makroskopischen Befund in 500 µm-Intervallen gleichmäßig histologisch aufgearbeitet und mit der Hämatoxylin-Eosin-Färbung angefärbt, dabei wurden maximal sechs Stufen angefertigt und mikroskopisch beurteilt.

Abbildung 8 zeigt beispielhaft eine histologische Untersuchung eines Mammapräparates vor und nach einer primär systemischen Therapie.

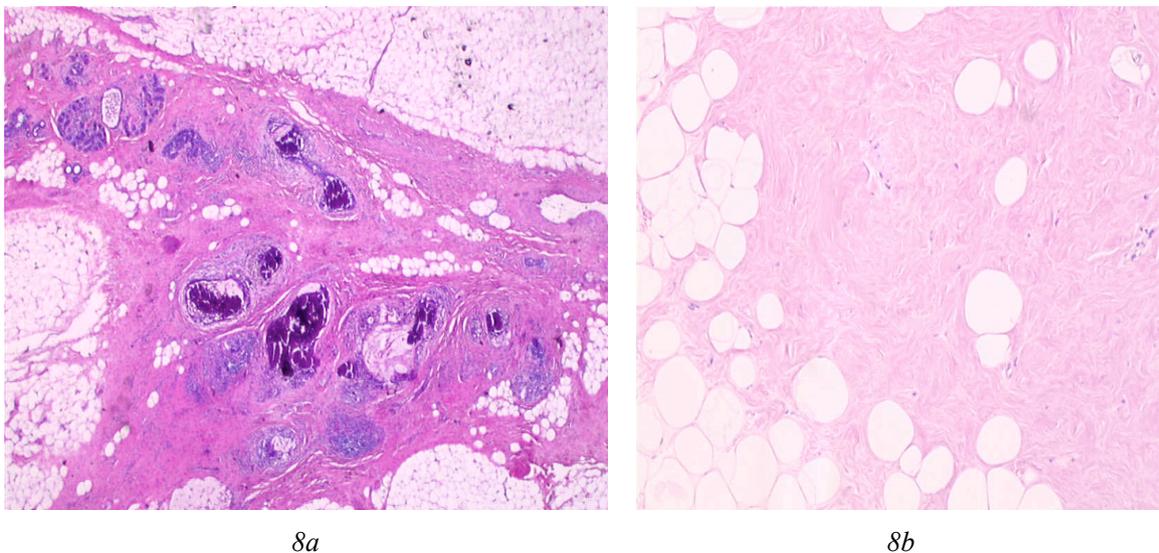


Abb. 8:
46j. Pat. A. M., inv. dukt. Mamma-CA, cT₃ cN₁ M₀; yT₀ yN₀; ypT₀ ypN_{0(0/23)} R₀;
Hormonrezeptor negativ, HER-2-Überexpression
Histologie vor (8a) und nach (8b) primärer Chemotherapie

III. 6. Statistische Auswertung

Die gesammelten Daten wurden computergestützt ausgewertet. Als Datenbank diente das Tabellenkalkulationsprogramm Microsoft Office Excel® 2003, womit alle Daten in beliebiger Korrelation zueinander abgefragt werden konnten.

Es wurde mithilfe des Statistikprogramms SPSS 15.0 für Windows erfasst, ob sich signifikante Zusammenhänge ableiten können. Die Prüfung der statistischen Signifikanz von verschiedenen kategorialen Variablen im Vergleich erfolgte anhand des Chi-Quadrat-Unabhängigkeitstests. Ergebnisse wurden als statistisch signifikant bezeichnet, wenn die Irrtumswahrscheinlichkeit weniger als 5% betrug ($p < 0,05$).

Die statistische Datenanalyse erfolgte in Zusammenarbeit mit dem Institut für Medizinische Statistik und Epidemiologie der Technischen Universität München (Direktor: Univ.-Prof. Dr. Klaus A. Kuhn).

IV. Ergebnisse

IV. 1. Patientinnenkollektiv

Das Patientinnenkollektiv der vorliegenden Studie enthält 88 Patientinnen, von denen 50 in der Frauenklinik des Klinikums Großhadern der Ludwig-Maximilians-Universität München (Klinik I), 22 in der Abteilung für Gynäkologie und Geburtshilfe der Kreisklinik Ebersberg (Klinik II) und 16 in der Abteilung für Gynäkologie und Geburtshilfe des Kreiskrankenhauses Gifhorn (Klinik III) im Zeitraum von März 2002 bis Mai 2006 durch primäre Chemotherapie und anschließende Operation behandelt wurden.

Das Alter der Patientinnen hat eine Spannweite von 22 bis 68 Jahren, der Mittelwert beträgt 48,7 Jahre, der Median liegt bei 49 Jahren.

Tab. 2: Altersverteilung

Alter in Jahren:	Anzahl (n):
22	1
24	1
25	1
29	1
30	1
34	3
35	2
36	1
37	1
38	5
40	3
41	1
42	4
43	1
44	4
45	3
46	3
47	3
49	8

Alter in Jahren:	Anzahl (n):
50	4
51	3
52	3
53	2
54	1
55	1
56	4
57	3
58	1
59	1
60	3
61	2
62	2
63	5
64	3
65	1
66	1
68	1

Die Mehrheit der Patientinnen (n=69) hatte einen klinischen T2-Befund, jeweils eine Patientin wurde laut Akten dem Status cT1c (sonographisch gemessener Tumordurchmesser 15mm, palpatorisch zwischen 1-2cm) bzw. cT1-2 zugeordnet. Diese Patientinnen wurden in die Studie aufgenommen, weil palpatorisch und sonographisch nicht sicher zwischen cT1-2 bzw. cT1c und cT2 differenziert werden kann.

Ein Befund lag zwischen T2 und T3, 15 Patientinnen wiesen einen T3-Tumor auf. Bei einer Patientin wurde ein T4-Tumor diagnostiziert.

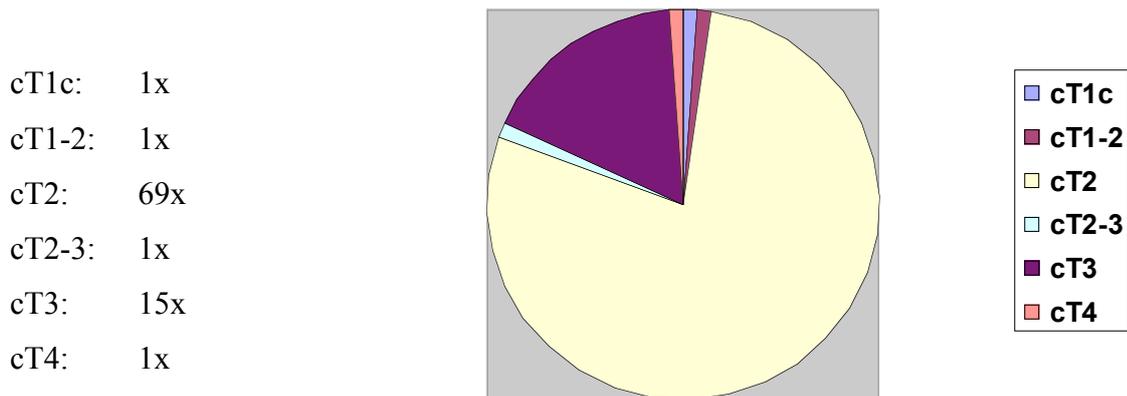


Abb. 9: klinischer Tumorstatus (Palpation und Sonographie) vor jeglicher Behandlung

60 Patientinnen wiesen einen klinisch negativen Nodalstatus vor jeglicher Therapie auf, 27x wurde ein cN1-Status festgestellt und bei einer Patientin wurde ein cN2-Status diagnostiziert.

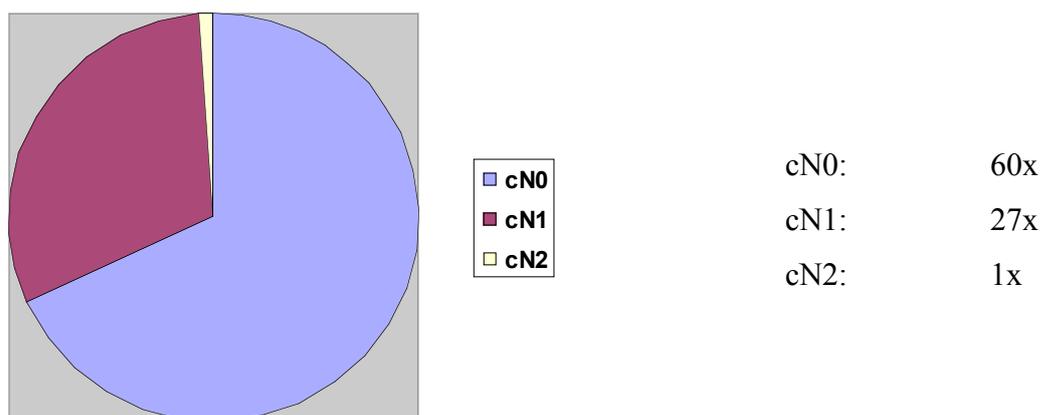


Abb. 10: Klinischer Nodalstatus (Palpation und Sonographie) vor jeglicher Behandlung

IV. 2. Primär systemische Therapie

IV. 2. 1. Einteilung Chemotherapieschemata

Alle Patientinnen erhielten eine primäre Chemotherapie, teilweise im Rahmen von Studien. Dabei waren 21 Patientinnen der TECHNO-Studie zugeordnet, 53 Patientinnen wurden im Rahmen der PREPARE-Studie behandelt. Drei Patientinnen bekamen eine präoperative Chemotherapie innerhalb der Gepar Quattro-Studie.

Tab. 3: Zuordnung der Chemotherapie

21x	TECHNO
53x	PREPARE
3x	Gepar-Quattro
1x	3 Zyklen EC 90/600
1x	4 Zyklen EC 90/600
1x	6 Zyklen EC 90/600
7x	4 Zyklen EC(90/600) und Taxol (175)
1x	ET/CMF

Tab. 4: Verteilung der Chemotherapieschemata in den einzelnen Kliniken

Klinik I:	8	TECHNO
	42	PREPARE
Klinik II:	5	TECHNO
	11	PREPARE
	1	Gepar-Quattro
	1	3 Zyklen EC 90/600
	1	4 Zyklen EC 90/600
	1	6 Zyklen EC 90/600
	1	4 Zyklen EC(90/600) und Taxol (175)
	1	ET/CMF
Klinik III:	8	TECHNO
	2	Gepar-Quattro
	6	4 Zyklen EC(90/600) und Taxol (175)

Einige Patientinnen wurden außerhalb von Studien behandelt und erhielten jeweils drei, vier bzw. sechs Zyklen Epirubicin (EC), eine weitere Patientin die Kombination aus Epirubicin, Paclitaxel (ET) und Cyclophosphamid (CMF) bzw. sieben Patientinnen wurden präoperativ mit Epirubicin (EC) und Taxol behandelt.

Eine Patientin musste die Chemotherapie mit vier Zyklen EC(90/600) und Taxol (175) wegen Neurotoxizität vorzeitig abbrechen, alle anderen Frauen konnte die Therapie zu Ende führen.

IV. 2. 2. Verlauf von Tumor- und Nodalstatus

Nach der jeweiligen Chemotherapie hatten sich die Befunde folgendermaßen verändert.

Bei elf Patientinnen konnte klinisch kein Primärtumor mehr festgestellt werden (ycT0). Weitere 15 Befunde waren nur noch fraglich zu tasten (ycT0-1). Bei 24 Patientinnen hatte sich der Tumor palpatorisch auf weniger als zwei Zentimeter verkleinert (ycT1). 14 Befunde waren nicht sicher zwischen ycT1 und ycT2 zu differenzieren und 19x fand sich ein ycT2-Tumor. Drei Frauen zeigten Befunde zwischen ycT2 und ycT3 und bei zwei Patientinnen war ein Tumor im Stadium ycT3 aufzufinden.

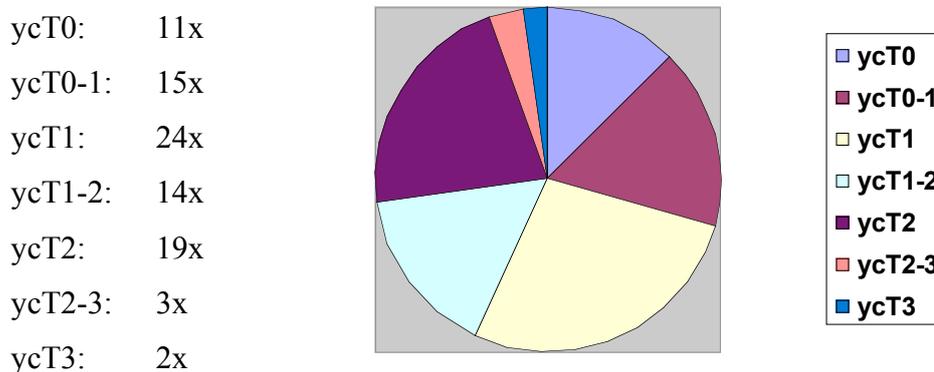


Abb. 11: Tumorstatus nach primär systemischer Therapie:

Damit war es in elf Fällen durch die PST zu einer klinischen Komplettremission des Primärtumors gekommen, in 59 Fällen war der Tumor zumindest kleiner geworden und 18 Patientinnen wiesen einen Status idem auf.

Bei den elf Patientinnen, die außerhalb von Studien chemotherapiert wurden, zeigte sich drei Mal eine klinische Komplettremission (27,3%), sieben Patientinnen zeigten eine partielle Remission (63,6%), einmal lag ein Status idem („stable disease“) vor (9%).

Tabelle 5: Verlauf des Tumorstatus (Tumorgröße)

Primärstatus:	Anzahl:	Status nach CTx:	Anzahl:	Verlauf:
cT1c	1	ycT1	1	Status idem
cT1-2	1	ycT1-2	1	Status idem
cT2	69	ycT0	10	klinische Komplettremission
		ycT0-1	11	partielle Remission
		ycT1	21	partielle Remission
		ycT1-2	13	partielle Remission
		ycT2	14	Status idem
cT2-3	1	ycT1	1	partielle Remission
cT3	15	ycT0	1	klinische Komplettremission
		ycT0-1	4	partielle Remission
		ycT1	1	partielle Remission
		ycT2	4	partielle Remission
		ycT2-3	3	partielle Remission
		ycT3	2	Status idem
cT4	1	ycT2	1	partielle Remission

Der Nodalstatus war bei 82 Frauen nach der präoperativen Chemotherapie klinisch und sonographisch negativ, bei zwei Patientinnen war der behandelnde Arzt unsicher, ob sich palpatorisch noch befallene Lymphknoten darstellten (ycN0-1). Vier Patientinnen wiesen nach der Chemotherapie weiterhin einen positiven Nodalstatus auf (ycN1).

Bei diesen vier Frauen mit positivem Nodalstatus erwies sich der Lymphknotenstatus auch nach der Operation in der histologischen Aufarbeitung als befallen.

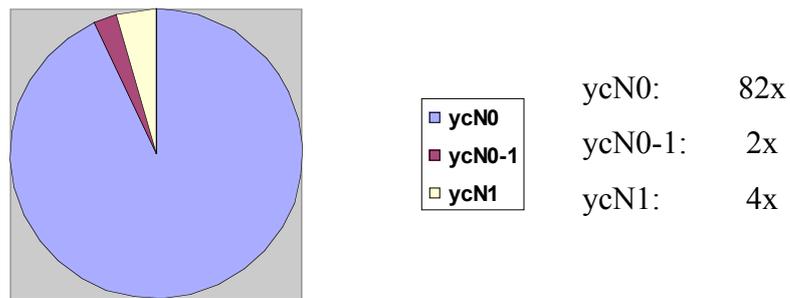


Abb. 12: Nodalstatus nach neoadjuvanter Chemotherapie

Bei der Betrachtung des Lymphknotenstatus ergibt sich nach der PST bei 63 Patientinnen ein Status idem, in 23 Fällen wird klinisch eine Komplettremission bei zuvor befallenen Lymphknoten beobachtet, ein Nodalbefund ist zumindest rückläufig und in einem Fall ist eine fragliche Progression im Vergleich zum primären Lymphknotenbefall festzustellen.

Die Regressionen von Tumor und Axilla verliefen in etwa vergleichbar.

Tab. 6: Verlauf des Nodalstatus

primärer Nodalstatus:	Anzahl (n):	Nodalstatus nach CTx:	Anzahl (n):	Verlauf:
cN0	60	ycN0	59	Status idem
		ycN0-1	1	mögliche Progression
cN1	27	ycN0	22	klinische Komplettremission
		ycN0-1	1	partielle Remission
		ycN1	4	Status idem
cN2	1	ycN0	1	klinische Komplettremission

IV. 3. Sentinel-Lymphknoten-Biopsie

IV. 3. 1. Detektionsrate

Von den insgesamt 88 Patientinnen ist/ sind bei 84 Frauen der oder die Sentinel-Lymphknoten intraoperativ erfolgreich aufgefunden und exstirpiert worden. Somit ergibt sich eine Detektionsrate von 95,5%. Voraussetzung war bei allen eingeschlossenen Patientinnen eine präoperativ durchgeführte Lymphszintigraphie, in welcher sich ein SN darstellen und auf der Haut markieren ließ.

Tab. 7: Detektionsrate und -methode

	Anzahl an Patientinnen
Gesamtanzahl an Patientinnen	88
Detektionsrate	84 (84/88 = 95,5%)
Angewandte Detektionsmethode	
^{99m} Technetium + Patentblau	81 (81/88 = 92%)
^{99m} Technetium	6 (6/88 = 6,8%)
Patentblau	1 (1/88 = 1,1%)

In der Mehrheit der Fälle, nämlich bei 81 Patientinnen, wurde die SLNB sowohl mit Farbstoff als auch mit radioaktivem Kolloid durchgeführt. Sechs Frauen in Klinik I bekamen ausschließlich eine Injektion von Technetium. Bei einer Patientin wurde ebenfalls in Klinik I der Sentinel-Lymphknoten ausschließlich durch Patentblau identifiziert.

Bei den hier untersuchten Patientinnen wurden mit drei Ausnahmen in allen Fällen mindestens die Level I und II der Axilla exstirpiert und untersucht.

Tab. 8: Auswertung zur Durchführung der Sentineldetektion

		erfolgreiche Detektionsrate:
81x	Patentblau und Technetium	95%
6x	nur Technetium	100%
1x	nur Patentblau	100%

IV. 3. 2. Auflistung der Patientinnen mit erfolglos detektiertem Sentinel-Lymphknoten

Tabelle 9 zeigt die Daten der Patientinnen, bei denen der Sentinel-Lymphknoten (SN) nicht gefunden wurde. In allen vier Fällen, bei denen der SN nicht erfolgreich identifiziert werden konnte, war die Methode sowohl mit Patentblau als auch mit ^{99m}Technetium angewandt worden.

Tab. 9: ausführliche Auflistung der Patientinnen mit nicht detektierbarem Sentinel-Lymphknoten

Pat.:	Alter:	histol. Befund:	Lokalisation:	CTx:	vor CTx:	nach CTx:	Histologie:	Axilla-dissektion:
1	50	inv.-duktal	re oben innen	PREPARE	cT2 N1	ycT1 N1	ypT1c N1a G3 R0	Level I+II
2	45	inv.-duktal, inflammat. MaCa	re zentral (2/3 der Brust befallen)	PREPARE	cT3 N1	ycT3 N0	ypT3 N2a G2	Level I+II
3	45	inv.-duktal	re oben außen	TECHNO	cT3 N1	ycT2 N0	ypTis N0 G3 R0	Level I+II
4	66	inv.-lobulär	li oben und unten außen	EC, Taxol	cT3 N0	ycT3 N0	ypT2 N1a G2 R0	Level I+II

Pat.:	Sentinel-methode:	Lymphknotenbefall:	Hormon-Rezeptorstatus:	Her-2-neu:	durchgeführte Operation:	vorherige Eingriffe an der Mamma:
1	TC, PB	2/11	neg.	neg.	BET	-
2	TC, PB	4/14	pos.	neg.	Ablatio	Z. n. Fibroadenom kontralateral
3	TC, PB	0/6	neg.	pos.	BET	Z. n. 2 Exzisionsbiopsien
4	TC, PB	1/10	pos.	neg.	modifiziert radikale Mastektomie	weite Exzision mit zweifacher Nachresektion

Patientin 1:

Die erste Patientin, bei welcher der SN nicht detektierbar war, stellte sich mit einem cT2-Tumor und klinisch suspekter Axilla in der Klinik I vor. Sie wies sowohl mammographisch als auch sonographisch und im MRT eine Befundregression nach PST sowohl bezüglich des Primärtumors als auch der Axilla auf.

Dennoch zeigte sich in der klinischen Untersuchung nach PST eine „fragliche Verdichtungsstruktur im Bereich der rechten Axilla“. Mammographisch zeigte das LK-Konglomerat axillär auch nach der Chemotherapie Mikroverkalkungen.

Nichtsdestotrotz wurde eine SLNB unter Studienbedingungen indiziert. Ein SN ließ sich weder mit Patentblau noch mit Technetium anreichern.

Von den exstirpierten Lymphknoten aus der Axilla waren zwei von elf tumorbefallen.

Patientin 2:

Bei der zweiten Patientin, bei der eine SLNB erfolglos war, waren primär 2/3 der rechten Mamma zentral vom Primärtumor betroffen, die axillären Lymphknoten rechts zeigten sich in der klinischen Untersuchung suspekt. Das inflammatorische Mammakarzinom mit Multizentrität hatte durch die Chemotherapie keine wesentliche Regression gezeigt.

Nach der PST fanden sich die primär tastbaren axillären Lymphknoten nicht mehr. Daher wurde nach PST die Indikation zur Sentinel-Lymphoszintigraphie gestellt, bei der sich ausschließlich ein Sentinel-Lymphknoten auf der kontralateralen Seite (linke vordere Axillarlinie loco typico) zeigt. Auf der ipsilateralen Seite konnten keine sicheren Mehranreicherungen dargestellt werden. Auf der linken Seite war bei der Patientin bei Erstvorstellung sechs Monate vor OP ein Fibroadenom durch Histologie gesichert worden.

Aufgrund der ungewöhnlichen kontralateralen Sentineldarstellung erfolgte der Versuch einer SLNB kontralateral nach peritumorale Blauinjektion, was auch mit dieser Methode misslang. Eine direkt präoperative Sentineldokumentation mit „Frühaufnahme“ erfolgte nicht, es zeigte sich intraoperativ keine Aktivität beidseits. Trotz fehlender Detektion durch die Sentinel-Methode wurde aus dem Level I auf der kontralateralen Seite ein tastbarer LK entnommen, der sich in der histologischen Untersuchung tumorfrei zeigte.

Auf der Seite des Primärherdes (rechts) waren bei primär klinisch tumorbefallener Axilla und nach Chemotherapie unauffälligem axillären Palpationsbefund vier von 13 Lymphknoten von Tumorzellen durchsetzt.

Die histologische Zuordnung pT3 ist nach der 6. Auflage der TNM-Klassifikation aus dem Jahre 2003 getroffen worden, nach heutiger TNM-Klassifikation von 2010 wird jedes inflammatorische Mammakarzinom als pT4d eingestuft (s. Tab. 1 auf S. 10).

Patientin 3:

Die dritte Patientin, bei der die Sentinel-Lymphknotenbiopsie nicht erfolgreich durchgeführt werden konnte, stellte sich mit einem etwa acht Zentimeter großen Tumor und klinisch suspekten axillären LK vor. Nach der primären Chemotherapie zeigte der Tumor eine Teilregression, apparativ diagnostisch waren nur noch minimale Reste des vorbestehenden Karzinoms nachweisbar, klinisch war eine axilläre Komplettremission nach primärer Chemotherapie vorzuweisen.

Fünf Tage vor dem Versuch der SLNB war bei der Patientin eine weite Exzisionsbiopsie nach sonographischer Feinnadelmarkierung durchgeführt worden. Diese ausgeprägte Voroperation mit Quadrantektomie und subkutaner Drüsenkörperverschiebeplastik mag ein Grund für die frustrane Detektion sein, da hier der obere äußere Quadrant bis zum axillären Drüsenkörper miterfasst worden war, was auch die geringe Anzahl von nur sechs entfernten axillären Lymphknoten in der nachfolgenden Axilladisektion erklären mag. Diese zweizeitige Operation ist einerseits auf organisatorische Gründe zurückzuführen, erklärt sich andererseits aber dadurch, dass bei einer eventuellen Ablatio, die vor der primären Tumoroperation nicht ausgeschlossen werden konnte, kein zweiter Hautschnitt für eine SLNB nötig gewesen wäre. Daher wurde zuerst der Herd in der Mamma entfernt.

Am Vortag der SLNB waren nach Injektion von Technetium weder axillär noch lokoregionär Anreicherungen detektierbar. Nach präoperativer Injektion von Patentblau zeigten sich im Verlauf der Operation auch keine blauen Lymphbahnen oder gefärbte Lymphknoten. Die Axilladisektion der Level I und II ergab sechs tumorfreie Lymphknoten.

Auf der linken Seite waren bei der Patientin im ersten Eingriff zwei kernspintomographisch und sonographisch auffällige Herde als Fibroadenom und eine ausgeprägte fibrös-zystische Mastopathie histologisch gesichert worden.

Patientin 4:

Keine erfolgreiche Sentineldetektion ergab sich auch bei einer Patientin mit einem primären T3-Tumor und klinisch negativen axillären Lymphknoten. Zur Ermöglichung einer BET wurde eine PST indiziert, die wegen Neurotoxizität abgebrochen werden musste. Die PST hatte keine wesentliche Befundregression ergeben.

Dennoch wünschte die Patientin den Versuch einer BET, es wurde eine Quadrantektomie durchgeführt, bei der sich im Schnellschnitt nach zweimaliger Nachresektion ein R0-Status ergab, der in der Nachbefundung zum R1-Status revidiert werden musste.

Neun Tage nach Quadrantektomie der linken Mamma mit zweifacher Nachresektion und subkutaner Verschiebeplastik wurde neben einer sekundären modifizierten radikalen Mastektomie ein Versuch der SLNB durchgeführt. Es war kein Wächterlymphknoten erfolgreich zu detektieren, obwohl die Methode sowohl mit dem Farbstoff Patentblau als auch mit dem radioaktiv markierten ^{99m}Techneium durchgeführt wurde. Einer von zehn Lymphknoten zeigte sich im Rahmen der Axilladisektion metastatisch besiedelt. In der rechten Brust war bei der Patientin Mikrokalk aufgefallen, der exzidiert wurde, in der Histologie aber keine Malignität zeigte.

IV. 3. 3. Korrelation der Detektionsrate mit weiteren Merkmalen

Zur kompletten Auswertung wurden weitere Faktoren des gesamten Kollektivs untersucht, ob ein statistisch signifikanter Zusammenhang mit der Detektionsrate besteht.

Dabei ergaben sich folgende Ergebnisse.

Um einen Zusammenhang zwischen dem klinischen Primärtumorstatus und der Detektionsrate zu finden, wurden die Tumorstadien in zwei Gruppen mit einer Größe von bis zu 5cm bzw. darüber hinaus unterschieden. Hierbei zeigte sich folgende Verteilung:

Tab. 10: Zusammenhang zwischen Detektionsrate und Primärtumorgröße vor Chemotherapie:

	keine Detektion:	erfolgreiche Detektion:	n:
≤ cT2	1	70	71
> cT2	3	14	17
n:	4	84	88

Auch wenn die einzelnen Anzahlen keine hohen Werte annehmen, ergibt sich bei einem p-Wert von 0,022 ($p < 0,05$) die statistisch signifikante Aussage, dass bei höherem T-Status die Detektionsrate sinkt.

Bei einem p-Wert von 1,0 war kein Zusammenhang zwischen Detektionsrate und Grading zu erkennen.

Tab. 11: Zusammenhang zwischen Detektionsrate und Regression

	keine Detektion:	erfolgreiche Detektion:	n:
keine Regression:	2	5	7
partielle Regression:	2	60	62
komplette Regression:	0	19	19
n:	4	84	88

Bei einem p-Wert von 0,035 ($p < 0,05$) besteht im vorliegenden Patientengut ein signifikanter Zusammenhang zwischen Regressionsgrad und Detektionsrate: Die Detektion ist erschwert bei fehlender bzw. partieller Regression.

In vorliegender Patientengruppe findet sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem klinischen Nodalstatus und der Detektionsrate. Bei einem p-Wert von 0,093 liegt keine Signifikanz vor.

Weiter liegt keine statistisch signifikante Korrelation zwischen der Detektionsrate und der Lage des Primärtumors vor. In der Unterscheidung bezüglich der Lage im oberen äußeren Quadranten und der Lage in anderen Quadranten errechnet sich ein p-Wert von 1,0, so dass statistisch kein signifikanter Zusammenhang zwischen Detektion und Lage des Primärtumors nachzuweisen ist (bei kleinem Patientengut).

Die vorliegende Arbeit konnte bei einem p-Wert von ebenfalls 1,0 keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen Detektionsrate eines Sentinels und Multifokalität/Multizentrität des Primärtumors in der Brust nachweisen.

Beim Zusammenhang zwischen Detektionsrate und histologisch gesichertem axillären LK-Befall errechnet sich ein p-Wert von 0,146, der aussagt, dass kein signifikanter Zusammenhang zwischen Detektionsrate und axillärem LK-Befall gefunden werden konnte.

IV. 3. 4. Lymphknotenbefall

Ein Tumorbefall zeigte sich in 25 von 84 identifizierten Sentinel-Lymphknoten (29,8%).

In acht von diesen 25 Fällen zeigte sich der Sentinel-Lymphknoten als einziger positiver Lymphknoten.

Tab. 12: Auswertung der SLNB bezüglich Tumorbefall

	Anzahl an Patientinnen:
SN positiv	25 (25/84 = 29,8%)
davon SN als einziger positiver LK	8 (8/25 = 32%)
SN negativ	59 (59/84 = 70,2%)

Abgesehen von einem Fall mit kontralateraler axillärer Anreicherung hatte in keinem der 88 Fälle im präoperativen Szintigramm ein extraaxillärer Lymphknoten angereichert.

Zur Veranschaulichung des Zusammenhangs zwischen klinisch erfasstem Nodalstatus vor PST und histologischem Sentinel-Lymphknoten-Befall nach PST ergibt sich nach Tabelle 13a ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem klinischem Nodalstatus vor und dem Sentinel-Status nach PST ($p = 0,030$).

Daraus bestätigt sich, dass der Sentinel-Lymphknoten nach PST statistisch signifikant häufiger befallen war, wenn der klinische Nodalstatus vor PST einen Lymphknotenbefall vermuten ließ. In der Tabelle sind die vier Patientinnen mit erfolgloser Sentinel-Detektion nicht berücksichtigt.

Tab. 13: Zusammenhang zwischen histologischem Status erfolgreich detektierter Sentinellymphknoten und klinischem Nodalbefall VOR (Tab. 13a) und NACH (Tab. 13b) primär systemischer Therapie

Tab. 13a)

	SN +	SN -	n:
cN +	11 (13%)	14 (16,7%)	25
cN -	14 (16,7%)	45 (53,6%)	59
n:	25	59	84

Tab. 13b)

	SN +	SN -	n:
ycN +	3 (3,6%)	2 (2,4%)	5
ycN -	22 (26,1%)	57 (67,9%)	79
n:	25	59	84

Wie Tabelle 13b veranschaulicht, ist kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen klinischem Nodalstatus nach PST und Sentinelbefall zu erkennen ($p=0,243$). Dies erscheint nachvollziehbar, da die Indikation zur SLND nach PST nur bei klinisch negativer Axilla gestellt werden sollte.

Es findet sich auch kein signifikanter Zusammenhang zwischen axillärem Lymphknotenbefall und Primärtumorgröße, wie Tabelle 14 zeigt, in welcher die zwölf Patientinnen nicht berücksichtigt werden, bei denen keine Axilladisektion durchgeführt wurde.

Tab. 14: Primärtumorgröße in Bezug zu SN- und Non-SN-Befall:

SN+	cT1c:	cT1-2:	cT2:	cT3:	cT4:	n:
neg. Non-SN:			6	2		8
pos. Non-SN:	1		13	1		15
SN-						
neg. Non-SN:		1	36	6	1	44
pos. Non-SN:			4	1		5
SN nicht detektierbar						
neg. Non-SN:				1		1
pos. Non-SN:			1	2		3
n:	1	1	60	13	1	76

IV. 3. 5. Falsch-Negativ-Rate

Tab. 15: Vergleich von Sentinel-Lymphknoten und Nicht-Sentinel-Lymphknoten bezüglich des Tumorbefalls

SN Status	Non-SN Status		
	positiv	negativ	keine Axilladisektion
positiv (n=25)	15	8	2
negativ (n=59)	5	44	10
keine SN Detektion (n=4)	3	1	0
(n=88)	23	53	12

Von allen 88 Patientinnen hatten 25 einen positiven Sentinel-Lymphknotenstatus, davon stellten sich bei 15 Patientinnen auch die restlichen axillären Lymphknoten in der histologischen Untersuchung von Tumorzellen befallen dar. Acht Patientinnen mit tumorbefallenem Sentinel hatten keinen weiteren Nodalbefall vorzuweisen, und bei zweien wurde auf die Axilladisektion auf ausdrücklichen Wunsch der Patientinnen verzichtet, obwohl der Sentinel-Lymphknoten positiv war.

Bei den 59 Patientinnen, die einen negativen Sentinel-Status nach PST aufzeigten, war in fünf Fällen die Axilla befallen. Bei 44 Patientinnen dieser Gruppe wurde der negative Wächterlymphknoten durch eine ebenfalls negative Restaxilla bestätigt und bei zehn Patientinnen, die einen negativen Sentinelbefund aufwiesen, wurde auf die Axilladisektion auf Wunsch der Patientin verzichtet.

In den vier Fällen mit fehlender Detektion wurde bei drei Patientinnen ein positiver Non-Sentinel-Status erhoben, und eine Patientin zeigte in der Axilla keinen Lymphknotenbefall.

Aus diesen Daten berechnen sich eine Falsch-Negativ-Rate (FNR) von 16,7% (fünf Patientinnen mit tumorfreiem Wächterlymphknoten aber axillärem Lymphknotenbefall geteilt durch 30 Patientinnen mit insgesamt positivem Axillastatus) und ein Negativ-Prädiktiver Wert (NPW) von 89,8% (44/49: Anzahl aller Patientinnen mit sowohl axillärem als auch Sentinel-negativem Lymphknotenstatus geteilt durch die Anzahl aller Patientinnen mit negativem Sentinel-Lymphknoten) für alle Krankenhäuser zusammen. Der NPW sagt aus, mit welcher Wahrscheinlichkeit bei einem nicht von Tumorzellen befallenen Sentinellymphknoten von einem komplett negativen axillären Befund auszugehen ist.

Auf die fünf Patientinnen, bei denen der SN falsch negativ gewesen war, wird in einem folgenden Abschnitt genauer eingegangen.

Aus einer Aufgliederung für die einzelnen Krankenhäuser ergeben sich folgende Werte: Klinik I stellte prozentual den größten Anteil an Teilnehmerinnen, nämlich knapp 57 %. Von den 50 Patientinnen zeigten insgesamt 13 einen positiven Sentinel-Lymphknoten-Status, davon wiesen neun auch Metastasen in der Axilla auf und drei zeigten eine nodalnegative Restaxilla. Bei einer Patientin wurde auf deren ausdrücklichen Wunsch trotz positivem Sentinel-Ergebnis auf eine Axilladisektion verzichtet.

Tab. 16: Auswertung des Lymphknotenstatus für Klinik I

SN Status	<u>Non-SN Status</u>			(n)
	positiv	negativ	keine Axilladisektion	
positiv	9	3	1	13
negativ	5	20	10	35
<u>keine SN Detektion</u>	2	-	-	<u>2</u>
	16	23	11	50

Von den 35 Fällen aus Klinik I, in denen der Sentinel keinen Tumorbefall zeigte, waren bei fünf Patientinnen dennoch Lymphknoten aus den anderen Leveln befallen. 20 Frauen wiesen sowohl einen negativen Sentinel- als auch Non-Sentinel-Status auf und bei zehn Patientinnen wurde auf die Axilladisektion verzichtet, nachdem der Sentinel sich als negativ herausgestellt hatte.

In zwei Fällen war es in der Klinik I nicht gelungen, den Sentinel-Lymphknoten zu identifizieren, in der nachfolgend durchgeführten Axilladisektion zeigten sich die Non-Sentinel-Lymphknoten in beiden Fällen tumorbefallen.

Hieraus leitet sich eine FNR von 27,8% (5/18) für Klinik I ab, der NPW ergibt 80% (20/25).

Klinik II stellte mit 22 Patientinnen ein Viertel aller Studienteilnehmerinnen, von denen bei sechs ein positiver Sentinel-Lymphknoten-Status nachzuweisen war. Vier dieser sechs Frauen hatten auch einen positiven Non-Sentinel-Lymphknoten-Status, bei einer Patientin zeigte die Axilladisektion ein negatives Ergebnis, bei einer weiteren wurde die Axilladisektion auf ausdrücklichen Wunsch der Patientin trotz positivem Sentinel-Ergebnis nicht durchgeführt. 14 Patientinnen zeigten sowohl negative Sentinel- als auch Non Sentinel-Lymphknoten. In zwei Fällen war die Sentinel-Lymphknoten-Detektion nicht erfolgreich, in einem dieser beiden Fälle lagen axilläre Non-SN-Metastasen vor.

Tab. 17: Auswertung des Lymphknotenstatus für Klinik II

SN Status	Non-SN Status			(n)
	positiv	negativ	keine Axilladisektion	
positiv	4	1	1	6
negativ	-	14	-	14
<u>keine SN Detektion</u>	1	1	-	2
	5	16	1	22

Aus diesen Ergebnissen ergeben sich für die Klinik II eine FNR von 0% (0/6) und ein NPW von 100% (14/14).

Aus Klinik III wurden 16 Patientinnen (18,2%) in die Studie mit einbezogen. Unter diesen zeigte sich bei sechs ein positives Sentinel-Ergebnis, wovon zwei Patientinnen auch befallene Non-Sentinel-Lymphknoten hatten und vier eine negative Restaxilla aufwiesen. Bei den zehn Tumoren, welche einen negativen Sentinel-Befund ergaben, stellte sich in allen Fällen auch die Restaxilla als nicht von Tumorzellen befallen heraus.

Aus den vorliegenden Daten berechnet sich eine FNR für die Klinik III von 0% (0/6), der NPW liegt bei 100% (10/10), da kein Sentinel einen negativen Befall bei gleichzeitig positivem Non-Sentinel-Befund aufweist.

Tab. 18: Auswertung des Lymphknotenstatus für Klinik III

SN Status	Non-SN Status			(n)
	positiv	negativ	keine Axilladisektion	
positiv	2	4	-	6
negativ	-	10	-	10
<u>keine SN Detektion</u>	-	-	-	-
	2	14	-	16

Die folgende Tabelle 19 veranschaulicht die Relation von Nodalstatus zu primärer Tumorgroße.

Tab. 19a: Vergleich des Lymphknotenstatus der SN und Nicht-SN bezogen auf die TumorgroÙe vor PST

SN Status	$\leq T2$ (n=71)			$\geq T3$ (n=17)			(n)
	Non-SN Status						
	pos.	neg.	keine AD	pos.	neg.	keine AD	
positiv	14	6	1	1	2	1	25
negativ	4	37	8	1	7	2	59
SLNB erfolglos	1	-	-	2	1	-	4
	19	43	9	4	10	3	88

Tab. 19b: Status aller Lymphknoten in Relation zu TumorgroÙe

Lymphknotenstatus	$\leq T2$ (n=71)	$\geq T3$ (n=17)
positiv	26	7
negativ	45	10
	71	17

Von den 71 Patientinnen, die einen Tumor im Stadium $\leq T2$ aufweisen, war bei 21 der Sentinel-Status positiv (29,6%), davon zeigten 14 einen positiven Non-Sentinel-Status (66,6%), sechs wiesen keine Non-Sentinel-Metastasen auf (28,6%) und in einem Fall wurde auf die weitere Axilladisektion verzichtet (4,7%). In 49 Fallen zeigte der Sentinel-Lymphknoten keinen Tumorbefall (69%). Darunter fielen vier Patientinnen mit gleichwohl positivem Non-Sentinel-Lymphknoten-Status (8,2%), 37 mit negativem restaxillaren-Lymphknoten (75,5%) und acht, bei denen auf eine weitere Axillauntersuchung verzichtet wurde (16,3%). In einem Fall war die Sentinel-Lymphknoten-Biopsie erfolglos (1,4%), wobei die Non-Sentinel-Lymphknoten Metastasen aufwiesen.

Von den 17 Tumoren mit einer GroÙe von mehr als 5cm in groÙter Ausdehnung ($\geq T3$) zeigten vier Patientinnen im Sentinel-Lymphknoten Tumorbefall (23,5%), eine davon wies ebenfalls positive Non-Sentinel-Lymphknoten auf (25%), zwei waren in der Restaxilla nicht befallen (50%) und eine verzichtete trotz positivem Sentinel-Ergebnis auf eine weitere Axilladisektion (25%).

Die zehn Sentinel-negativen Patientinnen (58,8%) zeigten einmal einen positiven Non-Sentinel-Lymphknoten-Status (10%), sieben Mal negative Non-Sentinel-Lymphknoten (70%) und zwei Patientinnen verzichteten auf die weitere Untersuchung der Axilla (20%).

In drei Fällen war bei einem Primärtumor $\geq T3$ die Sentinel-Lymphknoten-Biopsie nicht erfolgreich (17,6%), davon war eine Patientin in der Restaxilla nodalnegativ (33,3%) und in zwei Fällen erwiesen sich die Non-Sentinel-Lymphknoten als befallen (66,6%).

IV. 3. 6. Auflistung der Patientinnen mit falsch-negativen Ergebnissen

Die fünf Patientinnen mit falsch-negativem Sentinel-Befund werden hier detailliert aufgelistet.

Das Durchschnittsalter der betroffenen Patientinnen betrug 49,2 Jahre (Median 49). Alle fünf Frauen hatten ein Karzinom vom invasiv-duktalem Typ.

Bei vier Patientinnen lag der Tumor im oberen äußeren Quadranten, nur bei einer Patientin im Bereich des zentralen Drüsenkörpers. Bei vier Frauen war die rechte Mamma befallen, einmal die linke. Alle Frauen wurden nach dem PREPARE Schema chemotherapiert.

Tab. 20: ausführliche Auflistung der Patientinnen mit falsch negativem Sentinel-Lymphknoten

Pat.:	Alter:	histol. Befund:	Lokalisation:	CTx:	vor CTx:	nach CTx:	Histologie:	Axilladissektion:
1	52	inv.- duktal	re oben außen	PREPARE	cT2 N0	ycT1 N0	ypT3 N1 G2 R0	Level I-III
2	49	inv.- duktal	re oben außen	PREPARE	cT2 N1	ycT1-2 N0	ypT2 N1a G2 R0	Level I+II
3	46	inv.- duktal	re oben außen	PREPARE	cT3 N0	ycT2 N0	ypTis N1mi G2 R0	Level I+II
4	50	inv.- duktal	re (zentraler Drüsenkörper)	PREPARE	cT2 N0	ycT1-2 N0	ypT1c N1a G3 R0	Level I+II
5	49	inv.- duktal	li oben außen	PREPARE	cT2 N1	ycT0 N1	ypT1b N1a G2 R0	Level I+II

Pat.:	Sentinel- methode:	pSN:	Rest- axilla:	Gesamt- Axilla:	Hormon- rezeptorstatus:	Her-2- neu:	durchgeführte Operation:
1	TC, PB	0/2	1/13	1/15	pos.	neg.	zunächst BET, sekundäre Ablatio
2	TC, PB	0/2	3/23	3/25	pos.	neg.	BET
3	TC, PB	0/2	2/28	2/30	pos.	neg.	erweiterte Mastektomie
4	TC, PB	0/2	2/30	2/32	pos.	neg.	BET
5	TC	0/3	1/16	1/19	pos.	neg.	BET

Vor PST lag in vier Fällen ein cT2-, in einem ein cT3-Tumor vor.

Drei Frauen waren klinisch nodal negativ. Zwei Patientinnen zeigten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung einen cN+-Befund.

Nach der Chemotherapie waren vier Frauen klinisch nodal negativ, die fünfte Patientin wies palpatorisch weiterhin einen suspekten Nodalbefund auf, der Primärtumor war klinisch und apparativ komplett remittiert.

Alle Tumoren hatten eine gewisse Remission gezeigt, ein Karzinom war nicht mehr festzustellen, zwei bewegten sich zwischen ycT1 und ycT2 Status. Jeweils ein anderer Tumor zeigte sich nach der Chemotherapie als ycT1 bzw. ycT2. Im histopathologischen Endergebnis waren alle fünf Patientinnen nodal positiv: dreimal ypN1a, einmal ypN1 und ein ypN1mi-Befall (Mikrometastasen mit einer Größe von 0,2 bis 2 mm). Die Tumoren wurden in vier Fällen G2 gradet, einmal G3 und jeweils in einem Fall als ypTis, ypT1b, ypT1c, ypT2 bzw. ypT3 histopathologisch eingeteilt.

In vier Fällen wurden Level I und II der Axilla exstirpiert, ein weiteres Mal auch Lymphknoten aus dem Level III.

In vier Fällen wurde die Sentinelmethode sowohl mit Hilfe von radioaktiven ^{99m}Techneium als auch mit dem Farbstoff Patentblau durchgeführt. In einem Fall wurde nur Technetium verwendet.

Der Hormonrezeptorstatus zeigte sich in allen Fällen positiv, der Her-2-neu Befund war einheitlich negativ.

Dreimal wurde eine brusterhaltende Therapie durchgeführt, einmal eine erweiterte Mastektomie und in einem Fall wurde das Vorhaben einer BET zu einer sekundären Ablatio.

Im Durchschnitt wurden 2,2 (Median: 2) SN entfernt, die alle nicht von Tumorzellen befallen waren. In der Restaxilla zeigten sich einer von dreizehn, einer von 16, drei von 23, zwei von 28 bzw. zwei von 30 Lymphknoten befallen.

Hieraus ergibt sich eine Gesamtanzahl von 121 untersuchten Lymphknoten, von denen neun Tumorbefall zeigten.

Bei Patientin eins zeigte sich im histologischen Ergebnis, dass es sich bei dem Tumor um ein multifokales Mammakarzinom mit mehreren Satellitenherden im selben Quadranten handelte. Klinisch war eine komplette Remission, apparativ eine Partialremission durch die Chemotherapie eingetreten.

Auch im zweiten Fall war der Befund anfangs fraglich multifokal, in der Operation fanden sich kaudal des Primärtumors Satellitenherde.

Bei der dritten Patientin, die ein falsch-negatives SN-Ergebnis zeigte, waren im präoperativen MRT weitere kleinere Herde zur Mittellinie im Sinne eines multifokalen Geschehens aufzufinden, die sich in der Histologie nicht bestätigten.

Die beiden anderen Fälle zeigten keine Multifokalität.

IV. 3. 7. Korrelation der Falsch-Negativ-Rate mit weiteren Merkmalen

Mithilfe des Statistikprogramms SPSS wurde getestet, ob eine statistische Signifikanz zwischen der Falsch-Negativ-Rate und verschiedenen anderen Variablen bestand. Dabei fanden sich folgende Ergebnisse.

Bei einem p-Wert von 1,0 ergibt sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Tumorresponse und FNR bzw. zwischen FNR und klinischem Tumorstatus vor Chemotherapie.

Auch zwischen der FNR und dem klinischen Nodalstatus vor Chemotherapie ergibt sich mit einem p-Wert von 0,651 ($>0,05$) keine Signifikanz.

Es besteht innerhalb der vorliegenden Daten bei einem p-Wert von 0,150 kein signifikanter Zusammenhang zwischen der FNR und dem Grading.

Im vorliegenden Kollektiv findet sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Anzahl exstirpierter Sentinel-LK und der FNR ($p=0,333$), zwischen dem Patientenalter und der FNR ($p=0,537$) und der Falsch-Negativ-Rate und der Primärtumorlage ($p=0,645$).

IV. 4. Operation

IV. 4. 1. Timing der Operation

Die Operationen an der Mamma und in der Axilla wurden in 82 Fällen einzeitig durchgeführt. Bei sechs Patientinnen wurde die Axilladissektion in einer Zeitspanne von vier Tagen bis drei Wochen nach der Sentinel-Lymphknoten-Detektion und Primärtumoreroperation durchgeführt, da bei der ersten Operation die Situation bezüglich eventuell befallener Lymphknoten und anschließender Ablatio noch nicht geklärt war.

Tab. 21a: chronologische Reihenfolge der Brusteingriffe:

	einzeitig	zweizeitig	
Axilladissektion → Primärtumoreingriff	32	-	32
Primärtumoreingriff → Axilladissektion	37	6	43
nur SLNB und Operation am Primärtumor	12	-	12
kein Operationsbericht vorhanden	1	-	1
	82	6	88

Tab. 21b: chronologische Reihenfolge der Eingriffe aufgeteilt nach Krankenhäusern

	Klinik I		Klinik II		Klinik III	
	einzeitig	zweizeitig	einzeitig	zweizeitig	einzeitig	zweizeitig
Axilladissektion → Primärtumoreingriff	20	-	2	-	10	-
Primärtumoreingriff → Axilladissektion	16	2	16	3	5	1
nur SLNB und Operation am Primärtumor	11	-	1	-	-	-
Kein OP-Bericht vorhanden	1	-	-	-	-	-

IV. 4. 2. Art der Mammachirurgie

76 Frauen sind brusterhaltend operiert worden, bei sieben Patientinnen wurde - meist auf Wunsch der Patientin - primär eine Mastektomie durchgeführt. Fünf weitere Patientinnen sollten brusterhaltend therapiert werden, was aus unterschiedlichen Gründen wie z. B. bei großem Resttumor oder nach Resektion „non in sano“ nicht möglich war, diese fünf Patientinnen wurden sekundär ablatiert.

Tab. 22: Operative Therapie

76x	BET
7x	Mastektomie primär geplant
5x	BET-Versuch, dann Indikation zur sekund. Ablatio

Die Lage der Tumoren in den Quadranten war individuell sehr verschieden. 52 Tumoren befanden sich in der rechten Mamma (59%), davon lagen drei im oberen inneren Quadranten (3,4%), 29 oben außen (32,9%), jeweils drei rechts unten innen (3,4%), rechts unten außen (3,4%), bei zwei Patientinnen war in der Akte nur die Angabe rechts zu eruieren (2,3%). Fünf Frauen hatten einen bizentrischen Tumor rechts oben und unten außen (5,6%). Jeweils ein Tumor fand sich rechts oben außen und innen (1,1%), rechts unten interquadrantär (1,1%), bzw. rechts innen ohne genauere Angabe des Quadranten (1,1%). Zwei weitere Befunde lagen in der rechten Mamma oben interquadrantär (2,3%) und rechts zentral/ supramamillär (2,3%). In 36 Fällen war die linke Mamma vom Tumor befallen (40,9%), davon bei sechs Frauen der linke obere, innere Quadrant (6,8%). Bei 13 Patientinnen war die linke Brust oben außen betroffen (14,7%). Je einmal lag der Tumor unten innen (1,1%) bzw. unten außen (1,1%). Bei drei Patientinnen gab es keine genauere Angabe als der linken Seite (3,4%). In jeweils zwei Fällen waren der linke obere und untere äußere Quadrant (2,3%), bzw. der linke äußere und innere obere Quadrant betroffen (2,3%). Links oben mittig (4,5%) lag der Tumor bei vier Frauen und links unten mittig einmal (1,1%). Bei einer Patientin trat das Karzinom links zentral/ supramamillär auf (1,1%) und in zwei Fällen bizentrisch im unteren inneren und äußeren Quadranten (2,3%).

Tab. 23: Lage der Tumoren in den Quadranten

links oben innen	6x	rechts oben innen	3x
links oben außen	13x	rechts oben außen	29x
links unten innen	1x	rechts unten innen	3x
links unten außen	1x	rechts unten außen	3x
links (ohne Angabe)	3x	rechts (ohne Angabe)	2x
links oben+unten außen	2x	rechts oben+unten außen	5x
links oben außen+innen	2x	rechts oben außen+innen	1x
links oben mittig/ interquadrantär	4x	rechts oben interquadrantär	2x
links unten mittig/ interquadrantär	1x	rechts unten interquadrantär	1x
links zentral/ supramamillär	1x	rechts zentral/supramamillär	2x
links unten innen+außen	2x	rechts innen	1x

IV. 4. 3. Axilladisektion

Die Axilladisektion wurde in unterschiedlicher Radikalität durchgeführt.

Bei 67 Patientinnen wurden die Level I und II disseziert, die Level I-III wurden bei vier Patientinnen ausgeräumt (zur Einteilung der axillären Lymphknoten siehe Abb. 7 auf S. 19). Bei zwei Patientinnen wurden die Lymphknoten aus Level I und II, partiell auch aus Level III untersucht. Zwei Patientinnen erhielten ein „axilläres Lymphknoten-Sampling“ (Entfernung von vergrößerten Lymphknoten). Einer Patientin, die keine Axilladisektion gewünscht hatte, wurden neben vier Sentinels sieben weitere Lymphknoten aus dem Level I entfernt, da diese während der Operation suspekt erschienen, sich später allerdings tumorfrei zeigten.

Bis auf fünf Ausnahmen wurden in der vorliegenden Studie bei allen Patientinnen, die eine Axilladisektion erhielten mindestens zehn Lymphknoten entfernt. (In drei Fällen waren es neun, einmal acht und einmal sechs Lymphknoten.)

12 Patientinnen wünschten ausdrücklich nach der SLNB unter Studienbedingungen keine Axilladisektion. Davon waren zehn Frauen nodalnegativ im Sentinel, bei zwei Patientinnen hatte sich der Sentinel-Lymphknoten als positiv herausgestellt, jedoch wünschten sie trotz Aufklärung keine weitere operative Therapie im Sinne einer Axilladisektion.

Tab. 24: Axilladisektion: Aufteilung nach Levels

Level I	1x
Level I+II	67x
Level I-III	4x
Level I+II (partiell auch Level III)	2x
axilläres Sampling	2x
keine Axilladisektion	12x

Es wurden im Durchschnitt 2,7 Sentinel-Lymphknoten detektiert und entfernt. Bei 16 Patientinnen wurde ein Wächterlymphknoten entnommen, bei 22 Patientinnen fanden sich zwei. In 22 Fällen wurden drei Sentinel detektiert, und in 16 Fällen wurden vier gefunden. Fünf Wächterlymphknoten fanden sich in fünf Fällen und zweimal wurden sieben entfernt. Bei einer Patientin reicherten acht Sentinel-Lymphknoten mit der kombinierten Methode Technetium an und färbten sich blau.

Bei der Axilladisektion wurden im Durchschnitt 15,6 Lymphknoten entfernt.

Eine detaillierte Aufgliederung kann Tabelle 25 entnommen werden.

Tab. 25: Anzahl der entfernten Wächter- bzw. Nicht-Wächter-Lymphknoten:

Anzahl SN:	n:	Anzahl LK:	n:	Anzahl LK:	n:
0	4	5	1	18	2
1	16	6	2	19	3
2	22	7	5	20	1
3	22	8	3	21	1
4	16	9	2	22	3
5	5	10	6	23	3
7	2	11	5	24	3
8	1	12	5	25	2
		13	3	26	3
		14	5	28	2
		15	6	29	1
		16	5	30	1
		17	3		

IV. 4. 4. Einfluss der Operateure

Tab. 26: Anzahl der Fälle pro Mammaoperator pro Klinik

	Klinik I	Klinik II	Klinik III
Arzt A	10	18	7
Arzt B	9	3	6
Arzt C	7	1	3
Arzt D	6		
Arzt E	5		
Arzt F	5		
Arzt G	3		
Arzt H	3		
Arzt I	2		

Die Operationen wurden in den verschiedenen Kliniken von einer unterschiedlichen Anzahl an Operateuren durchgeführt.

In Klinik I operierten neun verschiedene Ärzte die 50 integrierten Patientinnen der vorliegenden Erhebung. In Klinik II wurden die 22 Patientinnen von insgesamt drei verschiedenen Operateuren behandelt. In Klinik III wurden die 16 eingeschlossenen Studienpatientinnen von drei Ärzten operiert.

Die Häufigkeiten sind Tabelle 26 zu entnehmen.

IV. 5. histologische Untersuchung

IV. 5. 1. Tumor- und Nodalstatus

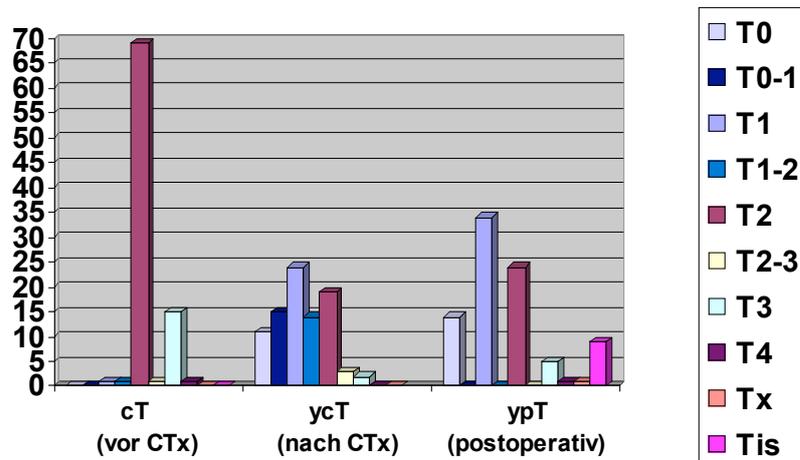


Abbildung 13: Veränderung des Tumorstatus

Nach der Operation stellten sich die histologischen Ergebnisse folgendermaßen dar:

14 Patientinnen wiesen eine komplette histopathologische Remission in der Mamma auf (15,9%). Bei neun Patientinnen bestand nur noch ein Carcinoma in situ (10,2%), 34 Tumoren waren auf eine Größe von kleiner 2cm (ypT1) geschrumpft (38,6%). 24 Frauen hatten einen Resttumor im Stadium ypT2 (27,3%), bei fünf Patientinnen wurde ein ypT3-Tumor (5,7%) nachgewiesen und bei einer Patientin zeigte sich ein ypT4-Tumor (1,1%).

Ein Karzinom konnte nicht eindeutig zugeordnet werden (ypTx), der Tumor war bei Zustand nach PST in mehreren Teilen übersandt worden und so war für die Pathologen keine eindeutige Rekonstruktion der Tumorgröße mehr möglich (1,1%).

Bei dieser Patientin lag ein ypN1a Nodalbefall vor.

Der Nodalstatus war bei 55 Frauen nach PST negativ (62,5%), 29 Patientinnen wiesen einen ypN1-Befund auf (32,9%) und bei zwei Tumoren war die Axilla ypN2-positiv (2,3%). In zwei weiteren Fällen (2,3%) waren mindestens zehn Lymphknoten befallen (ypN3).

ypT0: 14x
 ypTis: 9x
 ypT1: 34x
 ypT2: 24x
 ypT3: 5x
 ypT4: 1x
 ypTx: 1x

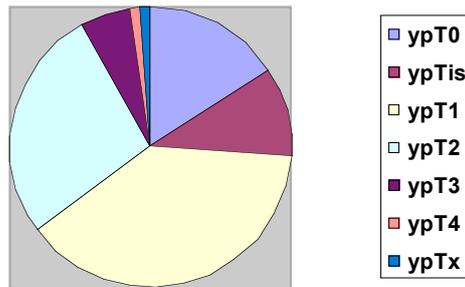


Abb. 14a: postoperativer Tumorstatus nach Chemotherapie

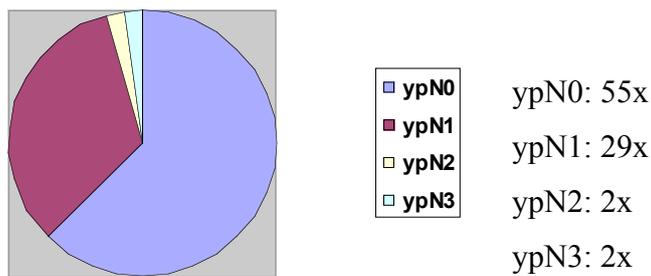


Abb. 14b: postoperativer Nodalstatus nach Chemotherapie

Tabellen 27 und 28 zeigen den individuellen Verlauf des Tumor- und Nodalstatus bei Entdeckung des Primärtumors, nach PST und in der endgültigen Histologie.

Tabelle 27: Tumorstatus im Verlauf: vor bzw. nach PST und endgültige Histologie

Primärstatus:	Anzahl (n):	Klinischer Status nach CTx:	Histologischer Status:	Anzahl (n):
cT1c	1	ycT1	ypT4b	1
cT1-2	1	ycT1-2	ypT1c	1
cT2	69	ycT0	ypT1(inkl. ypT1c/ b/ a)	3
		ycT0	ypT2	1
		ycT0	ypTis	1
		ycT0	ypT0	5
		ycT0-1	ypT0	5
		ycT0-1	ypTis	1
		ycT0-1	ypT1(inkl. ypT1c/ b/ a)	5
		ycT1	ypT3	1
		ycT1	ypT2	5
		ycT1	ypT1(inkl. ypT1c/ b/ a)	11
		ycT1	ypTis	3
		ycT1	ypT0	1
		ycT1-2	ypT0	1
		ycT1-2	ypT1(inkl. ypT1c/ b/ a)	6
		ycT1-2	ypT2	4
		ycT1-2	ypT3	1
		ycT1-2	ypTx	1
		ycT2	ypTis	1
		ycT2	ypT1(inkl. ypT1c/ b/ a)	4
		ycT2	ypT2	8
		ycT2	ypT3	1
cT2-3	1	ycT1	ypT1c	1
cT3	15	ycT0	ypT0	1
		ycT0-1	ypT0	1
		ycT0-1	ypT1(inkl. ypT1c/ b/ a)	2
		ycT0-1	ypT3	1
		ycT1	ypTis	1
		ycT2	ypTis	2
		ycT2	ypT1(inkl. ypT1c/ b/ a)	1
		ycT2	ypT2	1
		ycT2-3	ypT2	3
		ycT3	ypT2	1
		ycT3	ypT3	1
cT4	1	ycT2	ypT2	1

Tabelle 28: Nodalstatus im Verlauf: vor bzw. nach PST und endgültige Histologie

Primärer Nodalstatus:	Anzahl (n):	Nodalstatus nach CTx:	Histologischer Nodalstatus:	Anzahl (n):
cN0	60	ycN0	ypN0	42
		ycN0	ypN1	17
		ycN0-1	ypN3a	1
cN1	27	ycN0	ypN0	11
		ycN0	ypN1	9
		ycN0	ypN2a	1
		ycN0	ypN3a	1
		ycN0-1	ypN0	1
		ycN1	ypN1	3
		ycN1	ypN2a	1
cN2	1	ycN0	ypN0	1

IV. 5. 2. Weitere histopathologische Untersuchungen

Bei der Untersuchung des Hormonrezeptorstatus aus einer Stanzbiopsie vor PST ergab sich folgende Verteilung: 60 Patientinnen waren rezeptorpositiv (68,2%), 28 Frauen wiesen einen negativen Hormonrezeptorstatus auf (31, 8%).

Der membranständige HER 2-neu-Rezeptor war bei 26 Patientinnen auf der Oberfläche der Tumorzellen überexprimiert. Fünf der 26 Patientinnen zeigten eine histologische Komplettremission (19,2%). 62 Tumoren wurden HER 2-neu negativ untersucht. Neun der 62 Patientinnen zeigten eine histologische Komplettremission (14,5%).

Gewisse pathomorphologische Parameter sind von entscheidender Bedeutung bei der Planung der Therapie eines Mammakarzinoms: Man unterscheidet verschiedene histologische Typen des Mammakarzinoms, die sich in ihrer Behandlung und Prognose unterscheiden. ^{Kumar, V, 2005 (S. 1138ff.)} Hierbei wird in der vorliegenden Arbeit zwischen der invasiv-duktalem und der invasiv-lobulären Form des Mammakarzinoms unterschieden.

Es fand sich eine Aufteilung der histologischen Typen des Mammakarzinoms wie folgt: 79 der 88 Patientinnen wiesen ein invasiv-duktales Karzinom vor (89,8%), neunmal fand sich ein invasiv-lobulärer Typ (10,2%).

Tab. 29: Histol. Klassifikation

79x	invasiv – duktal	89,8%
9x	invasiv – lobulär	10,2%

Ein weiteres Kriterium für die Prognose eines Mammatumors stellt das Grading dar. Der Differenzierungsgrad der Tumoren verteilt sich in der vorliegenden Arbeit wie folgt: 49 von 88 Tumoren (55,7%) sind mäßig differenziert (G2), 34 (38,6%) sind schlecht differenziert (G3) und fünf (5,7%) sind gut differenziert (G1).

Tab. 30: Verteilung des Gradings

G1	5x	5,7%
G2	49x	55,7%
G3	34x	38,6%

V. Diskussion:

Beim Mammakarzinom ist eine korrekte Abschätzung des Tumorbefalls der Axilla wichtig für das Staging, die Einschätzung der Prognose und die Therapie. Der Nodalstatus gilt als wichtigster Prognosefaktor für das rezidivfreie Überleben. ^{Lyman, G, 2005 (S. 7703); Gimbuerges, P, 2008 (S. 1316)}

Die Axilladisektion ist die derzeit akkurateste Methode, um einen Lymphknotenbefall nachzuweisen und die am häufigsten angewandte, um Tumorfreiheit hier zu erreichen. Bei allen Patientinnen, die keine tumorbefallenen axillären Lymphknoten haben, ist die komplette Axilladisektion eine Übertherapie, die möglichst vermieden werden sollte. Wegen ihrer zahlreichen Risiken wie Lymphödemen, Nervenverletzungen, Schulterfunktions-einschränkungen und weiteren Komplikationen, welche Funktion und Lebensqualität beeinträchtigen, ist mittlerweile die Sentinel-Lymphknoten-Biopsie (SLNB) Standard, bei welcher nur die erste drainierende Lymphknotengruppe entfernt wird und die mit einer geringeren Morbidität und einer besseren Lebensqualität einhergeht. ^{Namwongprom, S, 2005 (S. 688);}

^{Lucci, A, 2007 (S. 3660); Sato, K, 2007 (S. 354)} Es gibt sogar Veröffentlichungen, in denen nur die Entfernung klinisch suspekter Lymphknoten gefordert wird. ^{Engel, J, 2006 (S. 453)}

Derzeit wird die SLNB als Standard bei klinisch und sonographisch unauffälligen axillären Lymphknoten zum Zeitpunkt einer primären Operation oder vor primärer Chemotherapie durchgeführt. Bei immerhin ca. 61% nodal negativer Patientinnen nach primär systemischer Therapie (PST) ist die Klärung der Durchführbarkeit und Sicherheit einer SLNB für viele Frauen auch nach einer systemischen Therapie relevant, aber bisher noch nicht ausreichend wissenschaftlich evaluiert. ^{Gianni, J, 2002 (S. 1)}

Obwohl früher nur inflammatorische oder weit fortgeschrittene Karzinome primär systemisch therapiert wurden, ist die primäre Chemotherapie heutzutage grundsätzlich indiziert, wenn postoperativ die gleiche Chemotherapie verordnet werden würde. Das Ziel ist vor allem, einen Tumor, der primär inoperabel scheint, in einen operablen überzuführen oder einen Tumor besser brusterhaltend operieren zu können und das Ansprechen auf die systemische Therapie sichtbar zu machen. Mithilfe einer PST ist in 20% der Fälle ein positiver Nodalstatus in einen negativen Lymphknotenstatus konvertierbar ^{Bauerfeind, I, 2007 (S. 24)}, somit liegt ein Vorteil im „nodalen Downstagen“ durch die Chemotherapie. In der vorliegenden Studie wurde sogar in 13 von 28 Fällen (46%) ein primär palpatorisch und sonographisch positiver Nodalstatus durch eine PST in einen histologisch negativen konvertiert.

In der vorliegenden Arbeit werden Ergebnisse einer SLNB bei primär chemotherapierten Patientinnen evaluiert.

V. 1. Zur Methode

Zur Beantwortung der Fragen nach der Detektierbarkeit von Sentinel-Lymphknoten nach PST, der Verlässlichkeit ihrer Aussage bezüglich des Nodalstatus und multiplen Einflussgrößen hierauf wurden in der vorliegenden Studie die Befunde von 88 Patientinnen mit primärem Mammakarzinom aus drei Studienzentren verfolgt und miteinander verglichen. Aus jeder Klinik wurden Frauen mit Brustkrebs in ähnlichen Stadien integriert und deren Daten ausgewertet. Die Patientinnen waren nach verschiedenen Schemata primär systemisch therapiert und anschließend an der Mamma und Axilla operiert worden. Dabei wurde der kompletten Axilladisektion eine SLNB vorangestellt und deren Ergebnisse bezüglich Tumorbefalls verglichen.

Einige andere Studien haben sich wie die vorliegende Arbeit ebenfalls mit der Frage beschäftigt, ob man die SLNB auch nach PST anwenden darf, da es auch in der Gruppe von primär systemisch therapierten Patientinnen eine große Anzahl von Fällen gibt, die mit einer kompletten Axilladisektion übertherapiert werden würde, da sie keinen Tumorbefall in der Achselhöhle mehr aufweisen.

Unter ähnlich wie in der vorliegenden Arbeit aufgebauten Studienbedingungen wurde die SLNB nach PST von verschiedenen Autoren untersucht (n: 51-238).^{Lee, S, 2007 (S. 283); Breslin, TM, 2000 (S. 3480); Newman, E, 2007 (S. 2950); Mamounas, E, 2005 (S. 2694); Xing, Y, 2005 (S. 101); Kinoshita, T, 2007 (S. 10)} Eine SLNB nach PST wird aktuell noch ausschließlich unter Studienbedingungen empfohlen,^{Medina-Franco, H, 2009 (S. 550); Kinoshita, T, 2007 (S. 13)} da die Resultate dieser Studien stark variierten und häufig das Signifikanzniveau bei sehr kleinen Patientenzahlen nicht erreicht wurde.

Um die SLNB nach PST aber als Standard einführen zu können, müssen klare Ergebnisse vorliegen, damit Leitlinien für die Durchführung definiert werden können.

Unsere Studie hat die Durchführbarkeit einer SLNB nach PST mit einer Detektionsrate von knapp 96%, nämlich in 84 von 88 Fällen, bestätigt. Dies liegt im Bereich der für die primäre SLNB geforderten Qualitätskriterien von $> 90\%$ ^{Kühn, T, 2003 (S. 835ff.)} nach S3-Leitlinie. Die Zahl der eingeschlossenen Fälle ist für eine statistische Auswertung adäquat.

Sowohl in den zitierten Studien als auch in der vorliegenden Arbeit beinhaltet das Patientenkollektiv vor der Chemotherapie sowohl Patientinnen, deren Axilla klinisch befallen

war, als auch klinisch nodalnegative Fälle. ^{Bauerfeind, I, 2007 (S. 25)} Eine Aufspaltung nach primärem Nodalstatus könnte eventuell zu anderen Ergebnissen führen.

Eventuell spielt auch die Markierungsmethode eine Rolle in der Validierung der SLNB. Möglich sind die peritumorale, die intra- oder subdermale und die periareoläre Injektion des Radiotracers bzw. der Patentblaulösung.

In der vorliegenden Studie wurde der Farbstoff in allen Zentren meist subdermal um den Tastbefund eingespritzt. In einer Studie von 2007 wurde diese oberflächliche Injektion als diejenige mit der höheren DR und kürzeren Zeitspannen bis zur ersten Darstellung des SN bezeichnet, die sich außerdem als einfacher durchführbar und möglicherweise weniger schmerzhaft für die Patientin darstellt. ^{Sato, K, 2007 (S. 356)} Eine andere Studie (n=449) kam

andererseits zum statistisch signifikanten Ergebnis, dass eine periareoläre Injektion mit einer DR von 85,2% der peritumoralen Injektion mit einer DR von 73,2% überlegen sei. ^{Rodier, JF, 2007 (S. 1ff.)}

Bei Primärtumoren, die nahe am SN liegen, kann es schwierig sein, mit der Gammakamera zwischen der Anreicherung von Primärtumor und SN zu differenzieren. ^{Diesing, D, 2004 (S. 516)}

Hier liegt ebenso wie bei nicht palpablen Tumoren ein weiterer Vorteil der periareolären Tracereinspritzung. ^{Rodier, JF, 2007 (S. 5)} Eine andere Gruppe fand keine signifikanten Unterschiede in der DR bei periareolärer bzw. peritumoraler Injektion. ^{Knauer, M, 2006 (S. 3377)}

Daher werden Multicenter-Studien gefordert, die ein größeres Patientengut unter gleichen Studienbedingungen untersuchen, um die Aussagekraft der SLNB nach PST zu etablieren. Aus diesem Grund gilt die vorliegende Studie als partielle Pilotstudie für die groß angelegte SENTINA-Studie (SENTInel NeoAdjuvant) initiiert durch Herrn Dr. I. Bauerfeind und Herrn Prof. Dr. T. Kühn, in der es um die Validierung der SLNB nach primär systemischer Therapie geht. ^{Bauerfeind, I, 2007, (S. 22ff.)}

V. 2. Detektionsrate nach primärer Chemotherapie

Über mögliche Einflussfaktoren auf die Detektionsrate (DR) nach PST sind viele Studien mit kontroversen Ergebnissen veröffentlicht worden, bei denen die DR von 72-100% schwankt (siehe Tabelle 31 in Anlage I, S. 72).

Von den insgesamt 88 Patientinnen der vorliegenden Arbeit konnte bei 84 ein SN gefunden werden. Daraus ergibt sich eine DR von 95,5%.

Dieses Ergebnis bestätigt die technische Durchführbarkeit einer SLNB nach PST.

Bei den vier Patientinnen der vorliegenden Studie, bei denen intraoperativ kein SN aufzufinden war, lassen sich evtl. folgende Erklärungen finden.

Bei einer Patientin war die Indikation zur SLNB möglicherweise falsch gestellt, sie wies nach der PST noch klinisch suspekten Lymphknoten auf (sowohl palpatorisch als auch in der mammographischen sowie sonographischen Untersuchung), was eine Kontraindikation für eine SLNB darstellt. Da in diesem Fall die SLNB aber unter Studienbedingungen durchgeführt wurde, wurde die Patientin dennoch integriert, weil im Vorhinein klar war, dass neben der SLNB eine axilläre Lymphonodektomie durchgeführt werden würde. Leitliniengerecht wäre bei dieser Patientin selbstverständlich keine SLNB sondern eine primäre Axilladissektion durchgeführt worden. Bei Ausschluss aller sechs Patientinnen, die nach der primär systemischen Therapie noch suspekten Lymphknoten aufwiesen, würde die Detektionsrate der vorliegenden Arbeit 96,3% (79/82) betragen und wäre somit sehr zufriedenstellend.

Im zweiten Fall handelte es sich um eine Patientin mit inflammatorischem Karzinom. Am Tag der Operation fand sich intraoperativ keine radioaktive Aktivität mehr, es war am selben Tag keine präoperative Aufnahme durchgeführt worden. Die Radioaktivität des am Vortag markierten SN war unter Umständen schon zerfallen. Dieser Fehler in der Durchführung kann die fehlende Aktivität und damit negative Detektion erklären, allerdings ergibt sich daraus keine Erklärung für die mangelnde Anfärbung mit Patentblau.

Bei den anderen beiden Patientinnen waren ausgeprägte Voroperationen an der Mamma vorausgegangen, was als ursächlich für die fehlende Identifizierung des Sentinels gesehen werden könnte. In den Empfehlungen der ASCO von 2003, in welche 69 Studien mit Detektionsraten zwischen 71% und 100% einbezogen worden sind, stellen Voroperationen an der Brust allerdings keine Kontraindikation für die SLNB dar. ^{Lyman, G, 2005 (S. 7709)} Die Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Mammakarzinomen erklärt im Kontrast dazu, dass "ausgedehnte Voroperationen in der Brust und Voroperationen in der Axilla (...) die Detektierbarkeit des zugehörigen Wächterlymphknotens (beeinträchtigen). (...) Ausweitungen der Indikationsliste (sollten) nur innerhalb von kontrollierten Studien vorgenommen werden." ^{AGO 2004 (S. 59)}

Ergebnisse einer Arbeit von Lee et al. mit insgesamt 875 integrierten Patientinnen berichten eine signifikant niedrigere SN-DR im Kollektiv nach PST (n=238) als bei den vergleichbaren

Patientinnen ohne diese Therapie (77,6% versus 97,0%).^{Lee, S, 2007 (S.283)} Die Ursachen einer erfolglosen Detektion werden in verschiedenen Studien unterschiedlich publiziert. Unsicherheiten bezüglich der Verlässlichkeit der SLNB nach PST bestehen z. B. wegen möglicher Veränderungen des Lymphabflussgebietes durch die Chemotherapie, welche eine Detektion des SN möglicherweise erschweren oder unmöglich machen. Eventuelle Fibrosierungsprozesse^{Bauerfeind, I, 2007 (S. 24)} bzw. eine komplette Durchsetzung des SN mit Tumorzellen könnten zu neuen, veränderten Lymphabfluss“um“wegen führen, so dass weder ein Farbstoff noch das radioaktive Nuklid den eigentlichen SN erreichen^{Torrenga, H, 2004 (S. 5)}.

Einfluss auf die DR wird auch der unterschiedlichen Durchführung der SLNB zugeschrieben. Neben der Möglichkeit der Anwendung von Patentblau, welches die Gefahr einer allergischen Reaktion (etwa 2% der Fälle) und persistierenden Pigmentierung birgt,^{Sato, K, 2007 (S. 355); Lyman, G, 2005 (S. 7712)} steht die Durchführung der SLNB mit der radioaktiven Substanz Technetium (^{99m}Tc). In der vorliegenden Arbeit entspricht die benutzte Menge radioaktiven Materials etwa 4% eines konventionellen Knochenszintigrammes.^{Sato, K, 2007 (S. 356)} Die meisten Studien nach PST zeigen eine höhere Detektion bei der Benutzung eines Isotops, sei es alleine oder in Kombination mit Patentblau, als bei Verwendung von Patentblau alleine.^{Mamounas, E, 2005 (S. 2695); Kinoshita, T, 2007 (S. 12)} In der Literatur ist die Verwendung von Farbstoffen zur SN-Detektion zusätzlich möglich, ist aber keinesfalls als alleinige Standardmethode empfohlen.^{Kühn, T, 2004 (S. 5); Albert, U, 2008 (S. 262)} In der vorliegenden Arbeit gibt es keine eindeutige Präferenz eines bestimmten Verfahrens. Bei den vier nicht detektierten Fällen war trotz der Kombination beider Verfahren kein SN zu finden. Laut den Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Senologie war damals eine Kombination aus einem radioaktiven Isotop und einem Farbstoff zu präferieren.^{Kühn, T, 2005, S. 453; Sato, K, 2007 (S. 357)}

Verschiedene Autoren berichten über Einflüsse des Lebensalters auf die DR nach PST. In der vorliegenden Arbeit lag das Alter der Patientengruppe mit detektiertem SN im Durchschnitt bei 48,65 Jahren; die vier Patienten, bei denen der Wächterlymphknoten nicht detektiert werden konnte, waren mit einem Alter von durchschnittlich 51,5 Jahren drei Jahre älter. Eine mögliche Erklärung für eine gewisse Abhängigkeit von Patientenalter und DR könnte ein mangelnder „Uptake“ eines im Alter von Fettgewebe durchsetzten Lymphknotens sein.^{Lee, S., 2007 (S. 287)} Da es sich nicht um signifikante Daten handelt, müssen generelle Aussagen zurückhaltend geäußert werden, es darf aber festgehalten werden, dass das vorliegende Kollektiv im Gegensatz zu Goyal^{Goyal, A, 2006 (S. 205)} und Mamounas^{Mamounas, E, 2005 (S. 2695)} die Aussagen von Gimbergues und Lee mit jeweils 129 bzw. 238 integrierten Patientinnen mit

SLNB nach PST über eine gewisse Korrelation von Detektionsrate und Patientenalter tendenziell unterstützt. ^{Gimbergues, P, 2008 (S. 1318); Lee, S., 2007 (S. 287)}

Ein hoher Body-Mass-Index (BMI) ist in einer Studie über SLND ohne PST von Goyal mit 842 eingeschlossenen Patientinnen als hauptursächlich für eine erfolglose SN-Detektion genannt. ^{Goyal, A, 2006 (S. 205)} Die Ursache für eine erschwerte SN-Detektion bei übergewichtigen Frauen ist noch unklar, „vermehrtes subkutanes und axilläres Fettgewebe“, welches die Identifikation erschwert, mag eine Erklärung sein. Eventuell „hält das vermehrte Fettgewebe den Fluss der Tracer auf, oder die Lymphknoten sind durch eine Verfettung degeneriert“, so dass die Aufnahmefähigkeit des Tracers vermindert ist. ^{Goyal, A, 2005, (S. 207)} In der vorliegenden Arbeit waren keine BMI-Werte der Patientinnen bekannt, welche eine Aussage über einen evtl. Zusammenhang erlauben würden. Einzig die Gefahr der negativen Detektion bei einem höheren Fettanteil in den Lymphknoten, wie er evtl. im höheren Alter (s. o.) vorkommt, könnten einen Zusammenhang vermuten lassen, da die Patientinnen mit erfolgloser SN-Detektion im Durchschnitt älter als das Gesamtkollektiv waren (s. o.).

Wie in der Fragestellung angesprochen, gibt es Autoren, welche der Tumorlokalisierung eine Bedeutung für eine mögliche Detektion des SN zusprechen. ^{Haid, A, 2003 (S. 658); Goyal, A, 2006 (S. 203)}

Bei medial gelegenen Tumoren wird laut Haid (n=300) der SN seltener detektiert bzw. bei Lage außerhalb des oberen äußeren Quadranten laut Goyal (n=842). Diese Aussage wird kontrovers diskutiert, und in der vorliegenden Arbeit konnte im Einklang mit der Studie von Mamounas mit 428 teilnehmenden Patientinnen nach PST ^{Mamounas, E, 2005 (S. 2695f.)} keine Korrelation der Tumorlokalisierung mit einer erfolgreichen oder erfolglosen Detektion nachgewiesen werden. Theoretisch könnte sich eine negative Detektion aus der bekannten Tatsache ergeben, dass das Lymphabflusssystem der Brust aus einem oberflächlichen und einem tiefer liegenden System besteht. Der Lymphabfluß von Mammatumoren ist vor allem durch ihre Lokalisation in der Brust bestimmt. ^{Diesing, D, 2004 (S. 516)} Thoraxwandnahe Tumoren metastasieren dabei eher retrosternal und mediastinal, ventrale Tumoren breiten sich in die lateralen und axillären Lymphknoten aus. Dennoch ist das wichtigste Lymphabflussgebiet die Axilla ^{Hahn von Dorsche, H, 2007 (S. 34)}, daher wird hier der SN gesucht. Wenn auch unwahrscheinlich, ist gleichwohl nicht auszuschließen, dass sich unter Umständen bei negativer Detektion eines SN in der Axilla Metastasen im Mediastinum finden, was sich im vorliegenden Kollektiv allerdings in keiner Szintigraphie dargestellt hat.

Die fehlende Darstellbarkeit eines SN in einem präoperativen Lymphszintigramm ist in einer Studie über SLNB ohne PST von Goyal mit 842 eingeschlossenen Patientinnen als hauptursächlich für eine erfolglose SN-Detektion genannt, ^{Goyal, A, 2006 (S. 205)} was logisch

nachzuvollziehen scheint. In der vorliegenden Studie reicherte sich in jedem Fall mindestens ein SN in der präoperativen Lymphszintigraphie an.

Im vorliegenden Patientenkollektiv zeigte sich im Gegensatz zu den Arbeiten von Mamounas mit 428 integrierten Patientinnen und Kinoshita mit Tumoren im Stadium T1 bis T3 eine gewisse Abhängigkeit der DR nach PST von der Größe des Primärtumors. ^{Mamounas, E, 2005 (S. 2695), Kinoshita, T, 2007 (S. 11)}

Ähnlich einer Arbeit aus Korea mit 238 Patientinnen bestätigte die vorliegende Studie mit einem p-Wert von 0,022 eine statistische Signifikanz bezüglich DR und Tumorgröße. ^{Lee, S., 2007 (S. 287)} Drei der vier Patientinnen mit erfolgloser Detektion hatten in der vorliegenden Arbeit einen Tumor mit einem Durchmesser von mehr als fünf Zentimetern (cT3) vor jeglicher Therapie, die vierte Patientin wies einen Tumor von vier Zentimetern auf (cT2). Allerdings zeigte die Tumorgröße nach der Chemotherapie keinen Einfluss auf die Detektion, bei den Fällen mit erfolgloser Detektion waren zwei Tumoren nach PST noch größer als fünf Zentimeter (ycT3), jeweils ein Tumor wies einen Durchmesser von über zwei Zentimetern (ycT2) bzw. einem Zentimeter (ycT1) auf.

In anderen Studien zeigte sich, dass die Größe des Primärtumors u. a. auch mit einem erhöhten Risiko einhergeht, bei Sentinelbefall positive Non-SN zu finden. ^{Hwang, R, 2007 (S. 727);}

^{Tumorzentrum München, 2005 (S. 48ff.); van Zee, K, 2003 (S. 1141); Dabbs, D, 2004 (S. 101); Lyman, G, 2005 (S. 7706)} In der vorliegenden Studie bestätigt sich diese These nicht, mit steigender Primärtumorgröße wahrscheinlicher befallene Non-SN vorzufinden.

In der vorliegenden Arbeit war eine niedrigere DR bei fehlender Tumorremission nach PST mit einem signifikanten p-Wert von 0,035 auffällig. Das würde bedeuten, dass bei Karzinomen, die gut auf eine PST ansprechen, ein SN häufiger identifiziert werden kann, als bei Tumoren, die keine Remission zeigen. Dieses Ergebnis widerspricht einer der vorliegenden Arbeit ähnlichen Studie von Kinoshita mit 104 eingeschlossenen Patientinnen, welche keinen Zusammenhang zwischen Detektionsrate und Tumorresponse nach PST zeigte.

^{Kinoshita, T, 2007 (S. 11)}

Mamounas (n= 428 Patientinnen nach PST) sieht in Übereinstimmung mit Kinoshita keine signifikante Korrelation zwischen Nodalstatus und Detektionsrate nach PST. ^{Kinoshita, T, 2007 (S. 11); Mamounas, E, 2005 (S. 2695f.)}

Unsere Ergebnisse entsprechen diesen Aussagen.

Allerdings war keiner der hier exstirpierten LK völlig tumordurchsetzt, was u. a. von Kühn als Erschwernis für eine erfolgreiche Sentineldetektion gesehen wird. ^{Kühn, T, 2007 (S. 444)} Es lag in keinem der vier Fälle ein Kapseldurchbruch vor, was eine fehlgeschlagene Identifikation eventuell hätte erklären können. Es ist fraglich, ob bei einer Tumorremission durch eine PST auch in komplett metastasendurchsetzten LK die lymphatische Drainagefunktion wieder

aufgenommen wird, was für eine erfolgreiche Traceraufnahme und Sentineldetektion nötig ist.

In der Einleitung stellte sich vor Durchführung der Studie die Frage, wie viele axilläre Sentinel-Lymphknoten im durch die PST möglicherweise veränderten Lymphabflussgebiet detektiert werden können. In der vorliegenden Arbeit wurden im Durchschnitt 2,7 SN (1-8) und 15,6 Non-SN (5-30) entnommen. Damit ist ein vergleichbares Ergebnis mit der in der Fragestellung erwähnten Studie ohne PST mit im Durchschnitt 1,92 (1-4) SN und 15,9 (11-23) Non-SN erreicht. ^{Kim, T, 2006 (S. 7)} In einer Studie von Newman et al., in welcher entsprechend der vorliegenden Arbeit eine SLNB nach PST durchgeführt wurde, betrug die durchschnittliche Anzahl von entnommenen SN drei (1-10), ein Median von 12 (6-35) Non-SN wurde bei kompletter Axilladissektion entnommen, ^{Newman, E, 2007 (S. 2948)} so dass die hier vorliegenden Werte der Literatur entsprechen. Auch die Werte der NSABP-B28 Studie von Mamounas und Wolmark mit 363 von 428 Fällen erfolgreich detektierter SN nach PST bestätigen die oben genannte These. ^{Mamounas, E, 2005 (S. 2699)} Es lassen sich ähnlich viele SN nach PST entfernen wie ohne PST. Sollte die Anzahl entfernter SN einen Einfluss auf die Wertigkeit der SLNB haben, wird dieser durch eine PST nicht verändert.

Die Histologie des Tumors, das Grading sowie Multifokalität zeigten u. a. in einer Arbeit von Goyal keinen Einfluss auf die DR. ^{Goyal, A, 2006 (S. 205)} Auch in der vorliegenden Studie ließ sich kein Zusammenhang zwischen Grading und DR aufzeigen, was die Aussagen in der Literatur stützt. Multifokalität lag in keinem der vier nicht detektierten Fälle vor, so dass sich keine Aussage hierüber machen lässt.

Ferner zeigt die histopathologische Aufarbeitung Unterschiede in der Sensitivität bezüglich der Entdeckung von Metastasen. In einer Veröffentlichung von van Zee aus dem Jahr 2003 wird die immunhistochemische Färbung der Hämatoxylin-Eosin (HE) Färbung überlegen gewertet. Die HE-Färbung wiederum bringe sensitivere Ergebnisse hervor als der einfache Gefrierschnitt. ^{van Zee, K, 2003 (S. 1148)} Eine Arbeit aus 2006 beschreibt im Gegensatz zu van Zee die Gefahr der iatrogenen Epithelzellverschleppung in die Axilla, was in einer immunhistochemischen Färbung mit Cytokeratinen zu einem falsch-positiven Ergebnis führen kann. ^{Bleiweiss, IJ, 2006 (S. 2013)} Da die Leitlinien in der Routine keine Immunhistochemie verlangen, wurde bis auf wenige Ausnahmen in der vorliegenden Arbeit ausschließlich die HE-Färbung angewandt. Es bleibt hypothetisch, ob bei routinemäßiger immunhistochemischer Färbung eine höhere DR erreicht worden wäre.

In einer Arbeit von Goyal et al. (n=842) konnte keine Lernkurve der Operateure bezüglich der Detektions- und Falsch-Negativ-Raten für die 13 Operateure festgestellt werden. Dennoch zeigte sich in der genannten Studie, dass die Operateure bei der ersten Operation eine niedrigere DR und eine höhere FNR vorwiesen. ^{Goyal, A, 2006 (S. 207)} Diese Feststellung deutet auf eine geringe Fehlerquelle hin, wenn die Operateure ein standardisiertes Trainingsprogramm inklusive Praktikum absolviert haben, wie von Goyal et al. durchgeführt. ^{Goyal, A, 2006 (S. 207)} In einer deutschen Multicenterstudie von 2003 mit primärer Operation an 1124 Patienten, an der 89 Operateure aus 22 Instituten beteiligt waren, war die Identifikationsrate im Gegensatz zur FNR stark abhängig von der Erfahrung des Operateurs. ^{Kühn, T, 2004 (S. 252ff.)}

In der vorliegenden Arbeit wurde in jeweils zwei Fällen an zwei Instituten ein SN trotz präoperativ szintigraphischer Darstellung intraoperativ nicht detektiert. Dabei waren in einem Krankenhaus insgesamt drei Operateure und in dem anderem neun Operateure an der Studie beteiligt, die zwei Patientinnen wurden aber jeweils in beiden Krankenhäusern von demselben Operateur versorgt. Eine statistisch signifikante Aussage bezüglich der Qualifikation der Operateure ist hieraus nicht möglich.

Es stellte sich in verschiedenen Studien heraus, dass der Erfolg der SLNB mit der Erfahrung des Operateurs steigt. Diese Korrelation einer personellen Abhängigkeit kann sowohl in der Technik der Nuklearmedizin, der Durchführung der Operation als auch der histopathologischen Untersuchung begründet sein. ^{Lyman, G, 2005 (S. 7712)}

Letztlich darf eine möglicherweise geringere DR kein Hinderungsgrund sein, die SLNB nach PST zu versuchen, weil eine komplette ALND immer noch eine Option bleibt. ^{Bear, HD, 2007 (S. 2)}

V. 3. Falsch-Negativ-Rate nach primärer Chemotherapie

Trotz Verbesserungen in der Technik der Sentinel-Lymphknoten-Biopsie sind die unterschiedlichsten Ergebnisse von Falsch-Negativ-Raten (FNR) nach PST in verschiedenen Studien ein Anlass, sich über die Exaktheit dieser Methode zu sorgen. Gleichwohl zeigt z. B. eine große Studie aus Korea mit 875 involvierten Patientinnen, von denen 238 primär systemisch therapiert wurden, keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich der FNR mit oder ohne PST (5,6 bzw. 7,4%). ^{Lee, S, 2007 (S. 283)}

Das Ergebnis der FNR überschreitet in der vorliegenden Arbeit bei Zusammenfassung aller drei Zentren mit einer Gesamt-FNR von insgesamt 16,7% die in den Leitlinien ohne PST

geforderte FNR von 10%. ^{Kühn, T, 2003 (S. 835ff.)} Fünf von insgesamt 30 Patientinnen mit positivem Nodalbefall zeigten einen negativen SN und befallene LK in der Restaxilla.

Auffallend ist, dass diese fünf Patientinnen alle an einer Klinik operiert wurden, woraus sich eine FNR von 27,8% für Klinik I berechnet, Klinik II und III erfüllen die Leitlinien mit einer FNR von jeweils 0%. Die beiden letztgenannten Zentren haben allerdings weniger Patienten in die Studie eingebracht (n=22 bzw. 16). Es ist schwierig, hier eine allgemein gültige Entscheidung über die Aussagekraft der SLNB nach PST im Zusammenhang mit der FNR zu treffen. Wenn das Ergebnis aller integrierten Patienten als Einheit gesehen wird, kann man die SLNB nach PST nicht unterstützen. Die Ergebnisse in Klinik II und III verdeutlichen allerdings das Gegenteil und lassen vermuten, dass eine SLNB nach PST mit Ergebnissen den Leitlinien entsprechend möglich ist.

Es mag sein, dass die Indikation zur SLNB nach PST in Klinik I nicht streng genug gestellt wurde, weil z. B. eine Patientin mit falsch negativem SN-Ergebnis nach PST nach wie vor einen suspekten Nodalbefund aufwies, was eine Kontraindikation für die SLNB nach PST ist. Bei Ausschluss aller sechs Patientinnen, die nach der primär systemischen Therapie noch suspekte Lymphknoten aufwiesen, würde die FNR der vorliegenden Arbeit 16% (4/25) betragen. Wegen der dabei immer geringer werdenden Fallzahl stößt man hier an die Grenzen der statistischen Auswertbarkeit.

Ein anderer Grund für die über den Leitlinien liegende FNR mag an der kleinen Gesamtanzahl von nur 88 Patientinnen liegen, ein einzelnes falsch negatives Ergebnis fällt hier prozentual stark ins Gewicht. Zum anderen würde wohl eine intensivere Suche nach dem SN während der Operation mit einer höheren Erfahrung der Operateure die FNR verbessern.

Zu dem Erfahrungsstand der betroffenen Kliniker mit falsch negativen Ergebnissen kann in dieser Arbeit keine Aussage getroffen werden. Die Tatsache, dass verschiedene Operateure verschieden gut operieren, mag einen Grund für ein falsch negatives Ergebnis liefern. Es ist in der vorliegenden Arbeit nicht statistisch signifikant, dass alle falsch negativen Ergebnisse an einem Institut auftreten, aber genau an diesem Krankenhaus waren neun Operateure für die Patienten zuständig und an den beiden anderen Krankenhäusern nur drei. Die falsch negativen Fälle traten bei drei Operateuren auf: zwei Fälle bei Operateur A mit insgesamt zehn von 50 Operationen aus Klinik I, zwei Fälle bei Operateur E, der fünf Operationen durchführte und bei Operateur F stellte sich einer der fünf von ihm operierten SN als falsch negativ heraus. Somit scheint eine zu große Anzahl an Operateuren an einer Klinik evtl. die Qualität zu beeinflussen. Es muss jedoch dagegen gehalten werden, dass aus der Klinik I die meisten

Patientinnen kamen, es ist hier von einer höheren Gesamtzahl an Operationen auszugehen als in Klinik II oder III. Eine generelle Aussage kann anhand der Ergebnisse nicht getroffen werden, da die Fallzahlen gering und die Aussagen nicht signifikant sind. Dennoch ist es auffällig, dass alle falsch negativen Ergebnisse an der Klinik auftraten, an der mehr Operateure involviert waren.

Es mag theoretisch auch eine Erklärung sein, dass nicht alle axillären LK einheitlich auf die PST reagieren und so, obwohl der SN frei von Metastasen ist, andere Non-SN noch immer maligne Zellen beinhalten, was zu falsch negativen Ergebnissen führt. Eventuell entstandene Obliterationen und Umgehungswege durch die PST können unter anderem mitursächlich für den hohen Wert der FNR sein. Allerdings zeigten Lymphszintigraphien vor und nach einer PST in einer Studie von 2007 an 104 Patientinnen mit Mammakarzinom im Stadium T2 bzw. T3, dass der Effekt einer PST den Lymphabfluss der Brust nicht verändert, ^{Kinoshita, T, 2007 (S. 14)} es wurden -wie Abb. 15 in Anlage II (S. 73) zeigt- zumindest keine anderen Bahnen nachgewiesen. Trotz dieser genannten Arbeit von Kinoshita, gibt es diskordante Aussagen, die veränderte Lymphbahnen nach PST im Sinne von „Schrumpfung und Fibrose von Lymphgefäßen, fettiger Degeneration durch Apoptose der Tumorzellen und Obstruktion der Lymphgefäße durch Zellmaterial oder Tumoremboli“ vermuten. ^{Gimbergues, P, 2008 (S. 1318)}

Solch unterschiedliche Reaktionen auf eine PST verändern die Aussagekraft der SLNB, weshalb Cox und andere für eine SLNB vor einer systemischen Therapie plädieren, was heute durchgeführt wird, wenn die axillären LK klinisch frei sind. Anhand dieses Ergebnisses soll eine Entscheidung über die weitere axilläre Therapie getroffen werden. ^{Cox, CE, 2006 (S. 488)}

Allerdings hat bei einer primären SLNB die systemische Therapie keine Wirkung auf die axillären LK, was laut der ECTO-Studie (European Cooperative Trial in Operable Breast Cancer) ein Nachteil wäre. Im Vergleich zwischen adjuvanter und neoadjuvanter Chemotherapie ergab sich durch die PST ein Vorteil im Downstaging des Nodalstatus: 60% der primär systemisch therapierten Patientinnen gegenüber 39% der primär operierten Patientinnen waren nodalnegativ. ^{Gianni, L, 2005 (S. 8718)} Des Weiteren wären zwei Eingriffe nötig, einmal die SLNB vor der Chemotherapie und die Primärtumoroperation mit eventueller Axilladisektion. ^{Mamounas, E, 2005 (S. 2700)} Als Alternative zur ersten SLNB wird in einer Studie von Khan et al. ein prä-neoadjuvantes Staging durch eine Sonographie der Axilla und anschließender Feinnadelbiopsie gemacht, um den Nodalbefall zu eruieren. ^{Khan, A, 2005 (S. 697)}

Diese Methode ist allerdings (noch) kein Standardverfahren, es ist hierfür ein im Ultraschall

erfahrener Spezialist erforderlich, da in der Literatur eine FNR von 20% für die Axillasonographie genannt wird. ^{Khan, A, 2005 (S. 702)}

Die SLNB gehört bei kleinen Tumoren zur Standardtherapie, die Indikation wurde auf größere Primärtumoren bis zum T2-Status (2-5cm) ausgeweitet. ^{AGO 2009 (S. 75)} Das Europäische Institut für Onkologie schreibt sogar, dass die SLNB für alle Patienten indiziert sei, die klinisch ein nodalnegatives Mammakarzinom vorweisen. ^{Intra, M, 2007 (S. 3)} Die Mehrheit an Studien lässt keinen Einfluss der Tumorgöße auf die FNR oder auf die lokale Rezidivrate nach ausschließlicher SLNB erkennen, so dass ein großer Primärtumor kein Ausschlusskriterium für eine SLNB mehr ist. ^{Kühn, T, 2007 (S. 6); Goyal, A, 2006 (S. 206); Chok, KSH, 2007 (S. 867); Kinoshita, T, 2007 (S. 11)}

Cox spricht sich gegen eine SLNB nach PST bei großen Primärtumoren aus ($\geq T2$), weil in seiner Studie die FNR mit ansteigender Primärtumorgöße signifikant zunimmt, in seiner Arbeit wird die vorherige SLNB und anschließende Chemotherapie propagiert, wobei dabei nur sieben von 47 Patientinnen (15%) die komplette ALND erspart blieb. ^{Cox, CE, 2006 (S.489)}

Ein Zusammenhang zwischen FNR und Primärtumorgöße kann in der vorliegenden Arbeit nicht bestätigt werden, so dass auch keine Empfehlung zur primären SLNB mit nachfolgender Chemotherapie ausgesprochen werden kann.

In einer Studie von Kinoshita aus 2007, in welcher vergleichbar mit dieser vorliegenden Analyse 104 Patientinnen nach PST untersucht worden waren, konnte eine FNR von 10% (4/40) erreicht werden. ^{Kinoshita, T, 2007 (S. 12)} Es gab keine statistisch signifikanten Unterschiede in der FNR bezüglich klinischem Lymphknotenstatus vor PST oder pathologischem Tumorresponse nach PST, ^{Kinoshita, T, 2007 (S. 11); Goyal, A, 2006 (S. 206); Chok, KSH, 2007 (S. 867)} was den Ergebnissen der vorliegenden Untersuchung entspricht.

Dagegen spricht eine Arbeit von Gimbergues aus dem Jahre 2008 mit 129 involvierten Patienten, die primär systemisch therapiert wurden und einer FNR von 14,3%. Ein Hauptkriterium für falsch negative Ergebnisse zeigt sich in dieser Veröffentlichung im Nodalstatus vor PST. Bei den Patientinnen mit insuspektem Nodalstatus vor Chemotherapie ergab sich eine FNR von 0%. Bei primärem Nodalbefall waren 29,6% der Fälle im SN falsch negativ. ^{Gimbergues, P, 2008 (S. 1319)} Gimbergues nennt eine 1,5-3fache Erhöhung der FNR bei Patientinnen mit PST gegenüber Patientinnen ohne PST und bezeichnet den Nodalstatus als Hauptursache für diese Prognoseverschlechterung. ^{Gimbergues, P, 2008 (S. 1319)}

Eine mögliche Erklärung hierfür mag die fehlende Farbstoff- bzw. Nuklidaufnahme komplett durchsetzter Lymphknoten sein, die nicht detektiert werden können und ein falsch-negatives

Ergebnis liefern. ^{Torrenga, H, 2004 (S. 5)} In den fünf Fällen, bei denen sich der SN in der vorliegenden Arbeit fälschlicherweise negativ gezeigt hatte, war in keinem Fall ein komplett mit Tumorzellen durchsetzter LK in der Histologie aufgefallen. Die LK zeigten sich uncharakteristisch reaktiv verändert. Bei diesen fünf Patientinnen wäre eine alleinige SLNB nach PST wohl eine Untertherapie gewesen.

Zwei der fünf Patientinnen mit falsch-negativem Sentinelbefund zeigten einen klinischen Verdacht auf Nodalbefall vor jeglicher Therapie, in drei Fällen bestand kein klinischer Verdacht auf Nodalbefall. Damit waren 5% der primär insuspekten Fälle (3/60) und 7% der primär suspekten Nodalbefunde (2/28) im SN falsch negativ. Diese Zahlen sind nicht signifikant, stützen aber die Theorie von Gimbergues. Wären - zur Untersuchung der Aussage von Gimbergues - alle Patientinnen mit klinischem Verdacht auf primären Lymphknotenbefall in der vorliegenden Studie ausgeklammert und nur Patientinnen mit insuspekter Axilla untersucht worden, hätte sich eine Gesamt-FNR von 15% (3/20) ergeben.

Da aktuell aber alle Patientinnen mit klinisch insuspektem Nodalbefund sowieso eine SLND vor PST erhalten, wäre es interessant, nur die Patientinnen mit primär suspektem Nodalstatus unter Studienbedingungen zu untersuchen. Wären dementsprechend alle Patientinnen mit primär klinisch insuspektem Nodalstatus ausgeklammert und nur Patientinnen mit primär suspekter Axilla betrachtet worden, hätte sich im vorliegenden Kollektiv eine FNR von 13,3% (2/15) ergeben.

In einem Fall lag nach PST eine Komplettremission des Primärtumors und eine partielle Remission in der Axilla vor, auch die anderen vier Fälle zeigten eine partielle Remission. Hieraus lassen sich weder Abhängigkeiten der FNR vom Nodal- noch vom Remissionsstatus ableiten.

Es bleibt die Frage, ob eine komplette pathologische Remission nach PST im SN wirklich den tatsächlichen Status in der Restaxilla repräsentiert. ^{Cox, CE, 2006 (S.487)}

In der vorliegenden Arbeit war dies bei 84,6% der Fall, in 44 von insgesamt 52 Fällen mit tumorfreier Restaxilla zeigte sich ebenfalls ein tumorfreier SN. Bei weiteren 15,4% war ausschließlich der SN befallen (8/52) und eine Axilladisektion hatte keinen weiteren Nodalbefall gezeigt (Anmerkung: Eine Patientin mit erfolgloser SN-Detektion und tumorfreier Restaxilla geht in die Berechnung nicht mit ein).

Bei diesen Patientinnen wäre eine alleinige SLNB ausreichend gewesen.

In einer deutschen Multicenterstudie von 2003 ohne PST mit 1124 involvierten Patientinnen zeigte sich eine Abhängigkeit der FNR von der Anzahl exstirpierter SN, ^{Kühn, T, 2004 (S. 257)} die in den Arbeiten von Goyal bzw. Chok mit einer FNR von 10,1% bzw. 37,5% bei einem entfernten SN und einer FNR von 1,1% bzw. 9,6% bei der Entfernung mehrerer Wächterlymphknoten, bestätigt wurde. ^{Goyal, A, 2006 (S. 205); Chok, KSH, 2007 (S. 868)}

Um diese Fehlerquelle zu vermeiden, wurden in der vorliegenden Studie im Durchschnitt 2,7 SN entfernt, bei den Patientinnen mit falsch-negativem SN waren in vier Fällen zwei und einmal drei SN exstirpiert worden, was die Aussage von Kühn, Goyal und Chok nicht bestätigt.

Die FNR wurde in einer Studie mit über 800 Probanden nach Grading korreliert: bei schlecht differenzierten G3-Tumoren betrug sie 9,6%, bei mäßig differenzierten G2-Tumoren 4,7%. ^{Goyal, A, 2006 (S. 205)} In der vorliegenden Arbeit zeigt sich mit einem nicht signifikanten p-Wert von 0,150 kein Zusammenhang zwischen Grading und FNR: 80% (4/5) sind G2- und ein Fall ist ein G3-Karzinom.

Ebenso wird ein Zusammenhang zwischen der Anzahl an histopathologischen Schnitten eines einzelnen SN und der FNR in der Literatur genannt. ^{Chok, KSH, 2007 (S. 867)} Diese Aussage klingt nachvollziehbar, daher wurde in der vorliegenden Arbeit nach den Leitlinien gearbeitet und bei negativem makroskopischem Befund das Gewebe in bis zu sechs Stufen à 500 µm-Schnitten angefärbt und untersucht. So wurden theoretisch 100% aller Makrometastasen erfasst. ^{Kühn, T, 2004 (S.6)} Aufgrund des hohen zeitlichen und finanziellen Aufwands ist es nicht sinnvoll, Mikrometastasen zu suchen. Durch den alleinigen Nachweis von Makrometastasen wird die FNR der histologischen Untersuchung laut Kühn auf 2% minimiert. ^{Kühn, T, 2004 (S. 7)}

Alter, BMI, SN-Darstellung auf einem präoperativen Lymphszintigramm, Tumorlokalisierung, und Multifokalität beeinflussen die FNR laut Studienergebnissen nicht. ^{Goyal, A, 2006 (S. 206); Chok, KSH, 2007 (S. 867)} In der vorliegenden Arbeit findet sich eine Bestätigung dieser Aussage im Zusammenhang mit der FNR und dem Alter, sowie der Tumorlokalisierung und Histologie.

Von den insgesamt fünf falsch-negativen Fällen weisen zwei Patientinnen einen multifokalen Befund auf. Ein Bezug zum BMI wurde im vorliegenden Kollektiv nicht untersucht, Aussagen über präoperative Lymphszintigramme wurden nur in Einzelfällen zu Rate gezogen und sind nicht für alle Fälle vorhanden.

Zur Betrachtung der Fragestellung, ob die Größe des Patientenguts einen Einfluss auf die FNR nach PST hat, kann die Tabelle 31 in Anlage I dieser Arbeit konsultiert werden, in

welcher die Ergebnisse verschiedener Abhandlungen aus den Jahren 2000 bis 2007 mit derselben Thematik aufgelistet sind (s. S. 72). Die FNR liegt hier zwischen 0 und 33,3%, der Median liegt bei 9%, was Unsicherheit und Zweifel über die Aussagekraft des Sentinels nach primärer Chemotherapie nicht leugnen lässt. ^{Cox, CE, 2006 (S. 487)}

Allerdings muss bedacht werden, dass es sich in der Mehrheit der Fälle um sehr kleine Studien handelt, wobei weder Standards für die technische Durchführung der SLNB noch Routinemethoden der pathologischen Aufarbeitung erkennbar sind. ^{Xing, Y, 2005 (S. 543)} Daher ist es schwierig, einen Vergleich zwischen der FNR und der Größe des Patientenguts in den verschiedenen Veröffentlichungen zu ziehen.

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine multizentrische Studie. Es kamen jeweils 50 (57%), 22 (25%) und 16 (18%) Patientinnen aus einer Klinik. Aus den beiden kleineren Häusern ging jeweils eine FNR von 0% in die Berechnung ein, wohingegen im Haus mit den meisten Patientinnen alle fünf falsch negativen Fälle auftraten. Allerdings ist der Vergleich der Kliniken untereinander nicht statistisch signifikant.

Die Autoren einer Metaanalyse mit über 10.000 Brustkrebspatientinnen ohne PST kamen zu dem Ergebnis, dass sich in den einzelnen Studien die FNR und die Anzahl der jeweils teilnehmenden Patientinnen indirekt proportional zueinander verhalten. Dies wird mit der Aussage begründet, dass sich die FNR im gleichen Maße erniedrigt, wie die Erfahrung des Operateurs zunimmt, was die Tendenz der vorliegenden Studie bestätigt. ^{Kim, T, 2006 (S. 6)}

Es kann weder aus der Literatur noch aus den Ergebnissen dieser Studie ein sicherer Zusammenhang zwischen der Größe des Patientenguts und der FNR geschlossen werden.

V. 4. Detektionsrate und Falsch-Negativ-Rate als Qualitätskriterien für die Sentinel-Lymphknoten-Biopsie

In einer Metaanalyse von 2005 mit über 10.000 Patientinnen geht eine erhöhte Detektionsrate mit einer erniedrigten Falsch-Negativ-Rate einher. ^{Kim, T, 2006 (S. 6)}

Dies lässt sich mathematisch erklären: die FNR wird in Relation zu den Patientinnen mit positivem Nodalstatus berechnet, daher ist dieser Anteil an Patientinnen einer Studie mitentscheidend für die Größe und Aussagekraft der FNR. Bei einer geringen Anzahl an Patientinnen mit positivem Nodalstatus, fällt mathematisch eine geringe Anzahl an Patientinnen mit falsch negativem Ergebnis höher ins Gewicht.

Eine höhere DR in Korrelation mit einer geringen FNR konnte allerdings in der vorliegenden Studie nicht gefunden werden.

Beim Vergleich der drei Krankenhäuser erhält man die Ergebnisse, dass die Klinik III (n=16) mit einer DR von 100% und einer FNR von 0% die besten Werte erzielt hat.

In Klinik II (n=22) wurde die gleiche gute FNR von 0% erreicht, bei zwei Fällen von intraoperativ nicht detektierten SN ergibt sich eine DR von 91%, was dem Mindestmaß von in den Leitlinien geforderten 90% entspricht.

In Klinik I (n=50) ist eine Detektionsrate von 96% akzeptabel, aber eine FNR von 27,8% ungewöhnlich.

Hieraus lässt sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang ableiten, obwohl eine möglichst hohe DR und eine niedrige FNR als Qualitätsindikator für die Sentinel-Lymphknoten-Biopsie zu sehen sind. ^{Lyman, G, 2005 (S. 7712); Kim, T, 2006 (S.11)}

In einer Veröffentlichung aus dem Jahre 2005 von Engel und Hölzel wurde dem Lymphknotenstatus eine untergeordnete Rolle als Prognoseparameter zugesprochen und eine Axilladisektion eventuell sogar als entbehrlich diskutiert. Die Autoren stellen Überlegungen für die Zukunft im Sinne einer reinen Tumorexstirpation mit Entfernung einzig klinisch auffälliger Lymphknoten an. ^{Engel, J, 2005} Hier wäre dann auch keine SLNB indiziert.

VI. Ausblick

Die vorliegende Arbeit ist eine Vorläuferstudie der SENTINA-Studie, welche die Wertigkeit der Sentinel-Lymphknoten-Biopsie im Rahmen neoadjuvanter Therapiekonzepte prospektiv untersucht. Die Daten erscheinen vielversprechend, da es möglich und auch sinnvoll erscheint, auch bei Patientinnen, die nach einer primär systemischen Therapie klinisch und sonographisch nodal negativ sind, eine SLNB durchzuführen.

Zur klinischen Anwendung der SLNB nach PST soll die SENTINA-Studie an einem größeren Kollektiv weitere Klärung erbringen.

Neben dem Thema der SLNB nach PST wird in der SENTINA-Studie generell der Ersatz einer konventionellen Dissektion der Axilla durch eine SLNB bei Patientinnen mit PST analysiert. Die SENTINA-Studie ist in vier Arme untergliedert und differenziert neben positivem bzw. negativem Nodalbefall zwischen SLNB vor und nach neoadjuvanter Chemotherapie.

Ein Schaubild in Anlage III stellt den Aufbau der Arbeit anschaulich dar (s. S. 73).

Sie integriert eine viel größere Anzahl an Patientinnen, so dass allgemein gültige Aussagen zum Thema getroffen werden können.

Nach ihrer Auswertung wird die Wertigkeit der Sentinel-Lymphknoten-Biopsie auch beim fortgeschrittenen Mammakarzinom klarer abgesteckt sein.

VII. Zusammenfassung

Im Rahmen multimodaler Therapiekonzepte erhalten immer mehr Patientinnen mit einem Mammakarzinom eine primär systemische Therapie (PST). Daneben steigt die Anzahl der vor oder nach Chemotherapie nodal negativen Frauen, bei denen eine konventionelle Axilladisektion eine Übertherapie darstellen würde. Meist bietet der negative histologische Befund des Sentinel-Lymphknotens hinreichende diagnostische Sicherheit zur Beurteilung des Status der axillären Lymphknoten.

Ungeachtet der Zunahme dieser beiden Verfahren gibt es wenige Informationen über die Möglichkeit einer Kombination dieser beiden Methoden.

In der vorliegenden Querschnittsstudie wird die Durchführbarkeit und Aussagekraft des Sentinel-Verfahrens nach PST multizentrisch untersucht.

Es wurden 88 Patientinnen mit einem Mammakarzinom im klinischen Stadium T2 oder höher in drei Kliniken untersucht, primär systemisch therapiert und mit einer Sentinel-Lymphknoten-Entfernung (SLNB), Axilladisektion und Tumorresektion operiert.

Bei 95,5% der Patientinnen (bei 84 von 88 Patientinnen) wurde ein Sentinel-Lymphknoten identifiziert, bei den vier übrigen Patientinnen scheiterte dies sowohl mit der Patentblau- als auch mit der Radionuklidmethode.

Diese Detektionsrate (DR) liegt über den in den Leitlinien für primär operierte Patientinnen geforderten 90% und zeigt, dass das Sentinel-Verfahren nach primär systemischer Therapie technisch durchführbar ist.

Es findet sich in der vorliegenden Arbeit eine signifikante Abnahme der DR mit steigender Primärtumorgröße und geringerem histologischen Regressionsgrad des Primärtumors durch die systemische Therapie.

Das Sentinelverfahren zeigte bei fünf von insgesamt 30 Patientinnen mit axillärem Lymphknotenbefall falsch-negative Ergebnisse im Vergleich mit dem Status der Gesamtaxilla. Hieraus ergeben sich eine Falsch-Negativ-Rate (FNR) von 16,7% und ein Negativ-Prädiktiver Wert (NPW) von 89,8% mit großen Unterschieden zwischen den beteiligten Zentren (FNR von 0-27,8%, NPW von 80-100%).

Die in den Leitlinien geforderte FNR von <10% wird im Gesamtkollektiv somit nicht erreicht. Eine mögliche Erklärung für die große Streuung der Zahlen kann die unterschiedliche Anzahl und Erfahrung der Operateure in den einzelnen Kliniken sein.

Die vorliegende Studie kann den routinemäßigen Einsatz des Sentinel-Verfahrens nach PST noch nicht unterstützen, gibt jedoch Hinweise, dass mit zunehmender Erfahrung der Durchführenden die geforderten Qualitätskriterien erreicht werden können.

Die vorliegende Arbeit ist eine Vorläuferstudie für die derzeit laufende SENTINA-Studie, in der die Möglichkeit und Aussagekraft der SLNB vor und nach PST in einem größeren Kollektiv untersucht wird.

Die Hoffnung besteht darin, nach Auswertung der Daten der SENTINA-Studie über eine valide Entscheidungsgrundlage zu verfügen, ob bei Patientinnen mit negativem Sentinel-Lymphknoten nach PST eine Axilladisektion entbehrlich ist.

VIII. Anlagen

Anlage I:

Tab. 31: Studienergebnisse von Patientinnen mit SLNB nach primär systemischer Therapie

Autor:	Jahr:	Patienten- anzahl:	Detektions- rate (%):	FNR (%):
Nason	2000	15	13/15 (87)	33
Breslin	2000	51	42/51 (82)	12
Haid	2001	33	29/33 (88)	0
Fernandez	2001	40	36/40 (90)	22
Tafra	2001	29	27/ 29 (93)	0
Miller	2002	35	30/35 (86)	0
Stearns	2002	26	23/26 (88)	6
Julian	2002	31	28/31 (90)	0
Brady	2002	14	13/14 (93)	0
Reitsamer	2003	30	26/30 (87)	7
Balch	2003	32	31/32 (97)	5
Schwartz	2003	21	21/21 (100)	9
Mamounas	2003	428	363/428 (85)	11
Haid et al.	2003	45	42/45 (93)	12,1
Piato	2003	42	41/42 (98)	17
Kinoshita	2004	46	42/26 (91)	18,8
Shimazu	2004	47	44/47 (94)	12,1
Kang	2004	54	39/54 (72)	11
Shen	2004	70	65/70 (93)	26
Lang	2004	52	50/52 (96)	9
Tio	2004	89	83/89 (93)	5,7
Patel	2004	42	40/42 (95)	3
Kinoshita	2005	77	72/77 (93,5)	11,1
Jinno	2005	34	31/34 (91,2)	33,3
Lee	2007	238	185/238 (77,6)	5,6
Newman	2007	54	53/54 (98)	8,6
Kinoshita	2007	104	97/104 (93,3)	10

Anlage II:

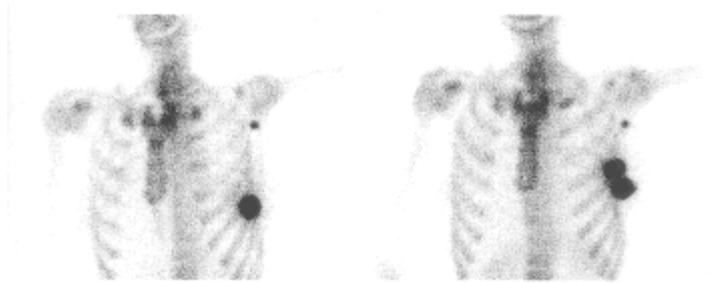


Abbildung 15:

Lymphszintigraphie vor (links) und nach (rechts) neoadjuvanter Chemotherapie

Anlage III:

Tumor > 2cm bzw. Indikationen zur PST analog zur Gepar Quattro-Studie

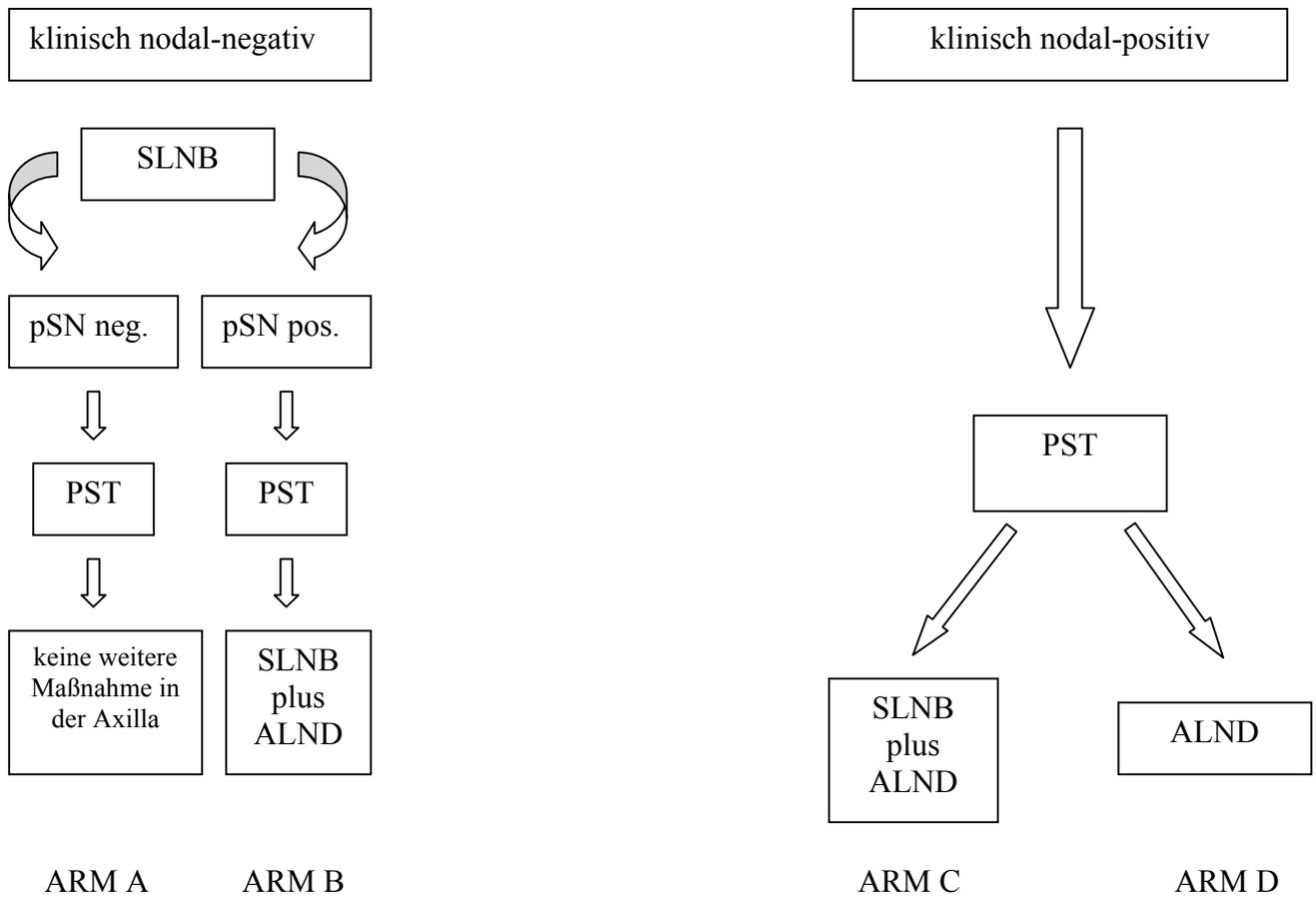


Abbildung 16: Aufbau der SENTINA-Studie (SLNB im Rahmen neoadjuvanter Therapiekonzepte)

IX. Literaturverzeichnis:

Albert, US für die Mitglieder der Planungsgruppe und Leiter der Arbeitsgruppen „Konzertierte Aktion Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland“; Stufe 3 Leitlinien Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland, W. Zuckschwerdt-Verlag: 1. Aktualisierung 2008

Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie, Organkommission Mamma der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) (in Zusammenarbeit mit der ARO); Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Mammakarzinomen: Version 2004

Arbeitsgemeinschaft gynäkologische Onkologie (AGO); Diagnosis and Treatment of Patients with Primary and Metastatic Breast Cancer; Guidelines Breast Version 2009: 1-379

Balch, GC, Mithani, SK, Richards, KR, Beauchamp, RD, Kelley, MC; Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy after preoperative therapy for stage II and III breast cancer: Ann Surg Oncol 2003; 10(6): 616-621

Bauerfeind, I, Abenhardt, W, Beinert, T, Harbeck, N, Höß, C, Michl, G, Mosner, M, Raab, G, Salat, C, Stöckl, D; Primär systemische Therapie in „Manual Mammakarzinome“, Janni, W. (Bandhershg.) für die Projektgruppe Mammakarzinom; Tumorzentrum München, W. Zuckschwerdt Verlag München, 11. Auflage 2007, 128-137

Bauerfeind, I, Kühn, T im Namen der SENTINA-Studiengruppe; Stellenwert der Sentinel-Node-Biopsie im Rahmen neoadjuvanter Therapiekonzepte beim Mammakarzinom: Überblick und aktuelles Studienkonzept (The Value of Sentinel Node Biopsy after Neoadjuvant Chemotherapy of Primary Breast Cancer: Review and Introduction of a Prospective Study Design): Geburtsh Frauenheilk 2007; 67: 22-27

Bear, HD; Reaping the Harvest From Neoadjuvant Therapy for Breast Cancer: Reducing Morbidity With Sentinel Lymph Node Biopsy: J Surg Oncol 2007; 95: 527-529

Bleiweiss, IJ, Nagi, CS, Jaffer, S; Axillary Sentinel Lymph Nodes Can Be Falsely Positive Due to Iatrogenic Displacement and Transport of Benign Epithelial Cells in Patients With Breast Carcinoma: J Clin Oncol 2006, 24 (13): 2013-2018

Brady, EW; Sentinel lymph node mapping following neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: *Breast J* 2002; 8: 97-100

Breslin, TM, Cohen, L, Sahin, A, Fleming, JB, Kuerer, HM, Newman, LA, Deppassand, ES, House, R, Ames, FC, Feig, BW, Ross, MI, Singletary, SE, Buzdar, AU, Hortobagyi, GN, Hunt, KK; Sentinel Lymph Node Biopsy Is Accurate After Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer; *J Clin Oncol* 2000; 18: 3480-3486.

Chok, KSH, Suen, DTK, Lim, FMY, Li, GKH, Kwong, A; Factors affecting false-negative breast sentinel node biopsy in chinese patients, *ANZ J. Surg.* 2007; 77: 866-869

Cox, CE, Cox, JM, White, LB, Stowell, NG, Clark, JD, Allred, N, Meyers, M, Dupont, E, Furman, B, Minton, S; Sentinel Node Biopsy Before Neoadjuvant Chemotherapy for Determining Axillary Status and Treatment Prognosis in Locally Advanced Breast Cancer: *Ann Surg Oncol* 2006, 13(4): 483-490

Dabbs, DJ, Fung, M, Landsittel, D, McMannus, K, Johnson, R; Sentinel Lymph Node Micrometastasis as a Predictor of Axillary Tumor Burden: *The Breast Journal*, Volume 10, No 2, 2004: 101-105

Diesing, D, Hönig, A, Fersis, N, Sotlar, K, Bültmann, B, Diedrich, K, Wallwiener, D; Sentinel Node Biopsy in Breast Cancer Specifies but Does Not (yet) Replace Axillary Lymphonodectomy (SLNB beim Mammakarzinom kann die Lymphknotendissektion ergänzen, aber (noch) nicht ersetzen): *Geburtsh Frauenheilk* 2004; 64: 513-517

Engel, J, Hölzel, D; Axilläre Lymphonodektomie/ Sentinel-Biopsie – unnötige Operation oder sinnvolle Maßnahme zur Prognoseabschätzung?: *Journal Onkologie* Ausgabe 08-2005

Engel, J, Lebeau, A, Sauer, H, Hölzel, D; Are we wasting our time with the sentinel technique? Fifteen reasons to stop axilla dissection: *The Breast* 2006; 15: 451-454

Engel, J, Schrodi, S, Schubert-Fritschle, G, Stöckl, D; Epidemiologie in „Manual Mammakarzinome“, Bauerfeind, I (Bandhershg.) für die Projektgruppe Mammakarzinom; Tumorzentrum München, W. Zuckschwerdt Verlag München, 12. Auflage 2009, 1-11

Evrensel, T, Johnson, R, Ahrendt, G, Bonaventura, M, Falk, J, Keenan, D, Soran, A; The predicted probability of having positive non-sentinel lymph nodes in patients who received neoadjuvant chemotherapy for large operable breast cancer: *Int J Clin Pract* 2006, 1-4

Fernandez, A, Cortes, M, Benito, E, Azpeitia, D, Prieto, L, Moreno, A, Ricart, Y, Mora, J, Escobedo, A, Comin, M; Gamma probe sentinel node localization and biopsy in breast cancer patients treated with a neoadjuvant chemotherapy scheme: *Nucl Med Commun* 2001; 22: 361-366

Funke, I, Anthuber, C, Bauerfeind, I, de Waal, JC, Eiermann, W, Engel, J, Fügen, T, Gabka, C, Hamann, C, Heitland, A, Höß, C, Kolben, M, Löhns, B, Raab, G, Weiß, E, Wolf, C; Operative Therapie des primären Mammakarzinoms und Rekonstruktionsverfahren in „Manual Mammakarzinome“, Janni, W (Bandhershg.) für die Projektgruppe Mammakarzinom; Tumorzentrum München, W. Zuckschwerdt Verlag München, 11. Auflage 2007, 104-113

Gabka, CJ, Anthuber, C, Bauerfeind, I, Baumeister, RGH, Eiermann, W, Fügen, T, Funke, I, Hamann, U, Höß, C, Janni, W, Kolben, M, Lebeau, A, Plattner, B, Schwoerer, M, Untch, M, de Waal, JC; Operative Therapie des primären Mammakarzinoms in „Manual Mammakarzinome“, Sauer, H (Bandhershg.) für die Projektgruppe Mammakarzinom; Tumorzentrum München, W. Zuckschwerdt Verlag München, 10. Auflage 2005, 95-102

Gianni, L, Baselga J, Eiermann W, Porta, VC, Semiglazov, V, Conde, JG, Zambetti, M, Valagussa, P, Bonadonna, G; First report of the European Cooperative Trial in operable breast cancer (ECTO): Effects of primary systemic therapy (PST) on local-regional disease: *Proc Am Soc Clin Oncol* 21: 2002 (Abstr 132)

Gianni, L, Baselga, J, Eiermann, W, Porta, VG, Semiglazov, V, Lluch, A, Zambetti, M, Sabadell, D, Raab, G, Cussac, AL, Bozhok, A, Martinez-Agullo, A, Greco, M, Byakhov, M, Lopez, JLL, Mansutti, M, Valagussa, P, Bonadonna, G for the European Cooperative Trial in Operable Breast Cancer Study Group; Feasibility and Tolerability of Sequential Doxorubicin/Paclitaxel Followed by Cyclophosphamide, Methotrexate, and Fluorouracil and Its Effects on Tumor Response as Preoperative Therapy: *Clin Cancer Res* 2005; 11(24), 8715-8721

Gimbuerges, P, Abrial, C, Durando, X, Le Bouedec, G, Cachin, F, Penault-Llorca, F, Mouret-Reynier, MA, Kwiatkowski, F, Maublant, J, Tchirkov, A, Dauplat, J: Sentinel Lymph Node Biopsy After Neoadjuvant Chemotherapy Is Accurate in Breast Cancer Patients with a Clinically Negative Axillary Nodal Status at Presentation, *Annals of Surgical Oncology* 15 (5) 2008: 1316-1321

Goldhirsch, A, Glick, JH, Gelber, RD, Coates, AS, Thürlimann, B, Senn, HJ: Meeting Highlights: International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2005: *Annals of Oncology* 16, 2005: 1569–1583

Goyal, A, Newcombe, R, Chhabra, A, Mansel, R on behalf of the 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 Research and Treatment* (2006) 99: 203-208

Hahn von Dorsche, H, Hahn von Dorsche, S; Der Lymphabfluss aus der Mamma und vom Arm: *Lymph Forsch* 11 (1) 2007:34-37

Haid, A, Koeberle-Wuehrer, R, Offner, F, Jasarevic, Z, Fritzsche, H, Zimmermann, G; Klinische Wertigkeit und zukünftige Aspekte der „Sentinel Node Biopsy“ beim Mammakarzinom/ Clinical usefulness and perspectives of sentinel node biopsy in the management of breast cancer: *Chirurg* 2003, 74 (7), 657-664

Haid, A, Tausch, C, Lang, A, Lutz, J, Fritzsche, H, Peschina, W, Breitfellner, G, Segal, W, Aufschneider, M, Storn, H, Zimmermann, G; Is sentinel lymph node biopsy reliable and indicated after preoperative chemotherapy in patients with breast carcinoma?: *Cancer* 2001; 92 (5): 1080-1084

Harbeck, N, Anthuber, C, Ataseven, A, Bauerfeind, I, Beinert, T, Eiermann, W, Kahlert, S, Lutz, L, Michl, G, Oberlechner, E, Petrides, PE, Pihusch, R, Rack, B, Salat, C, Sattler, D, Sommer, H, Walther, J, Wolf, C; Adjuvante Systemtherapie in „Manual Mammakarzinome“, Janni, W (Bandhershg.) für die Projektgruppe Mammakarzinom; Tumorzentrum München, W. Zuckschwerdt Verlag München, 11. Auflage 2007, 138-164

Hwang, R, Gonzalez-Angulo, A, Yi, M, Buchholz, TA, Meric-Bernstam, F, Kuerer, HM, Babiera, GV, Tereffe, W, Liu, DD, Hunt, KK; Low Locoregional Failure Rates in Selected Breast Cancer Patients With Tumor-positive Sentinel Lymph Nodes Who Do Not Undergo Completion Axillary Dissection; *Cancer* 2007, Vol 110, No 4, 723-730

Intra, M, Rotmensz, N, Mattar, D, Gentilini, OD, Vento, A, Veronesi, P, Colleoni, M, De Cicco, C, Cassano, E, Luini, A, Veronesi, U; Unnecessary axillary node dissections in the sentinel lymph node era: *Eur J Cancer* (Sep 2007): 1-5

Jinno, H, Ikeda, T, Kitajima, M, Fujii, H, Mukai, M; Analysis of sentinel lymph node biopsy in breast cancer patients after neoadjuvant chemotherapy: (<http://www.abstracts2view.com/sabcs05/index.php>) San Antonio Breast Cancer Symposium 2005; Abstract 1007, 2005

Julian, TB, Dusi, D, Wolmark, N; Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: *Am J Surg* 2002; 184: 315-317

Kang, SH, Kim, S, Kwon, Y, Kang, HS, Kang, JH, Ro, J, Lee, ES; Decreased Identification Rate of Sentinel Lymph Node after Neoadjuvant Chemotherapy: *World J Surgery* 28, 2004, 1019-1024

Khan, A, Sabel, MS, Nees, A, Diehl, KM, Cimmino, VM, Kleer, CG, Schott, AF, Hayes, DF, Chang, AE, Newman, LA; Comprehensive Axillary Evaluation in Neoadjuvant Chemotherapy Patients With Ultrasonography and Sentinel Lymph Node Biopsy: *Ann Surg Oncol* 2005, 12(9): 697-704

Kim, T, Giuliano, AE, Lyman, GH; Lymphatic Mapping and Sentinel Lymph Node Biopsy in Early-Stage Breast Carcinoma: A Metaanalysis: *Cancer*, Vol. 106, January 1, 2006, 4-16

Kinoshita, T; Sentinel Lymph Node Biopsy is Feasible for Breast Cancer Patients after Neoadjuvant Chemotherapy: *Breast Cancer* 14, 2007: 10-15

Kinoshita, T, Fukutomi, T, Akashi-Tanaka, S, Terada, K, Takasugi, M, Shimizu, C, Ando, M, Katsumata, N, Fujiwara, Y; Sentinel lymph node biopsy for breast cancer patients with clinically negative axillary lymph nodes after neoadjuvant chemotherapy: San Antonio Breast Cancer Symposium 2005 (<http://www.abstracts2view.com/sabcs05/index.php>) Abstract 1008

Kinoshita, T, Fukutomi, T, Akashi, S, Shimizu, C, Ando, Ma, Katsumata, N et al.; Sentinel lymph node biopsy after n after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. Proceedings of the 27th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium, San Antonio, TX, 2004 (<http://www.abstracts2view.com/sabcs/index.php>) [January 2005]

Knauer, M, Konstantiniuk, P, Haid, A, Wenzl, E, Riegler-Keil, M, Pöstlberger, S, Reitsamer, R, Schrenk, P, Multicentric Breast Cancer: A New Indication for Sentinel Node Biopsy - A Multi-Institutional Validation Study; J Clin Oncol May 2006, 24: 3374-3380

Kühn, T; Qualitätssicherung in der Onkologie zur Sentinel-Lymphknotenexstirpation: Med Review 8/2007: 6-7

Kühn, T, Bembenek, A, Büchels, H, Decker, T, Dunst, J, Müllerleile, U, Munz, DL, Ostertag, H, Sautter-Bihl, ML, Schirrmeister, H, Tulusan, AH, Untch, M, Winzer, KJ, Wittekind, C; Sentinel-Node-Biopsie beim Mammakarzinom (Interdisziplinär abgestimmter Konsensus der Deutschen Gesellschaft für Senologie für eine qualitätsgesicherte Anwendung in der klinischen Routine), Geburtsh Frauenheilk 2003; 63: 835-840

Kühn, T, Bembenek, A, Büchels, H, Decker, T, Dunst, J, Müllerleile, U, Munz, D, Ostertag, H, Sautter-Bihl, ML, Schirrmeister, H, Tulusan, AH, Untch, M, Winzer, KJ, Wittekind, C; Sentinel node biopsy in breast cancer: An interdisciplinary consensus of the German Breast Cancer Society for the implementation of a Quality Assurance Protocol for routine clinical use (Wächterlymphknotenbiopsie beim Mammakarzinom: interdisziplinärer Konsensus der Deutschen Gesellschaft für Senologie für eine qualitätsgesicherte Anwendung in der klinischen Routine): Nuklearmedizin 2004; 43: 4-9

Kuehn, T, Bembenek, A, Decker, T, Munz, DL, Sautter-Bihl, ML, Untch, M, Wallwiener, D; Consensus Committee of the German Society of Senology (A concept for the clinical implementation of sentinel lymph node biopsy in patients with breast carcinoma with special regard to quality assurance): *Cancer*, 2005 Feb 1, 103(3): 451-61

Kühn, T, Tio, J, Himsl, I, Bauerfeind, I; Sentinel-Lymphknotenentfernung beim Mammakarzinom - neue Indikationen: *Gynäkologe* 2007 · 40: 440–447

Kühn, T, Vogl, FD, Helms, G, Pücker, SV, Schirrmeyer, H, Strueber, R, Koretz, K, Kreienberg, R; Sentinel-node biopsy for axillary staging in breast cancer: results from a large prospective German multi-institutional trial: *EJSO* (2004) 30, 252-259

Kumar, V, Abbas, AK, Fausto, N; *Pathologic Basis of Disease: Elsevier Saunders* 2005; 7th Edition; 1120-1154

Lambert, LA, Ayers, GD, Meric-Bernstam, F; Validation of a Breast Cancer Nomogram for Predicting Nonsentinel Lymph Node Metastases after a Positive Sentinel Node Biopsy: *Ann Surg Oncol* 2007, 14(8): 2422-2423

Lang, JE, Esserman, LJ, Ewing, CA, Rugo, HS, Lane, KT, Leong, SP, Hwang, WS; Accuracy of selective sentinel lymphadenectomy after neoadjuvant chemotherapy: effect of clinical node status at presentation: *J Am Coll Surg* 2004; 199:856-862

Lee, S, Kim, EY, Kang, SH, Kim, SW, Kim, SK, Kang, KW, Kwon, Y, Shin, KH, Kang, HS, Ro, J, Lee, ES; Sentinel node identification rate, but not accuracy, is significantly decreased after pre-operative chemotherapy in axillary node-positive breast cancer patients: *Breast Cancer Res Treat* 2007, 102: 283-288

Lucci, A, McCall, LM, Beitsch, PD, Whitworth, PW, Reintgen, DS, Blumencranz, PW, Leitch, AM, Saha, S, Hunt, KK, Giuliano, AE; Surgical Complications Associated With Sentinel Lymph Node Dissection (SLND) Plus Axillary Lymph Node Dissection Compared With SLND Alone in the American College of Surgeons Oncology Group Trial Z0011: *J Clin Oncol* 2007, 25(24): 3657-3663

Lyman, GH, Giuliano, AE, Somerfield, MR, Benson III, AB, Bodurka, DC, Burstein, HJ, Cochran, AJ, Cody III, HS, Edge, SB, Galper, S, Hayman, JA, Kim, TY, Perkins, CL, Podoloff, DA, Sivasubramaniam, VH, Turner, RR, Wahl, R, Weaver, DL, Wolff, AC, Winer, EP; American Society of Clinical Oncology Guideline Recommendations for Sentinel Lymph Node Biopsy in Early-Stage Breast Cancer: J Clin Oncol 23, 2005, 7703-7720

Mamounas, EP; Sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant systemic therapy: Surg Clin North Am 2003; 83(4): 931-942

Mamounas, EP, Brown, A, Anderson, S, Smith, R, Julian, T, Miller, B, Bear, HD, Caldwell, CB, Walker, AP, Mikkelsen, WM, Stauffer, JS, Robidoux, A, Theoret, H, Sovan, A, Fisher, B, Wickerham, DL, Wolmark, N; Sentinel Node Biopsy After Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer: Results From National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27: J Clin Oncol 2005, Vol 23, No 12: 2694-2702

Medina-Franco, H, Salgado-Nesme, N, Zerón-Medina-Cuirán, J; Letter to the Editor: Sentinel Lymph Node Biopsy after Neoadjuvant Systemic Chemotherapy in Patients with Breast Cancer: The Breast Journal 2009, Vol 15, No 5: 549-550

Miller, AR, Thomason, VE, Yeh, IT, Alrahwan, A, Sharkey, FE, Stauffer, J, Otto, PM, McKay, C, Kahlenberg, MS, Phillips, WT, Cruz jr., AB; Analysis of sentinel lymph node mapping with immediate pathologic review in patients receiving preoperative chemotherapy for breast carcinoma: Ann Surg Oncol 2002; 9 (3):243-247

Nährig, J, Högel, B, Marlow, S, Mayr, D, Permanetter, W; Pathologie des Mammakarzinoms in „Manual Mammakarzinome“, Janni, W. (Bandhershg.) für die Projektgruppe Mammakarzinom; Tumorzentrum München, W. Zuckschwerdt Verlag München, 11. Auflage 2007, 49-76

Namwongprom, S, Boonyaprapa, S, Ekmahachai, M, Vilasdechanon, N, Somwangprasert, A, Sumitsawan, S, Taya, P; Breast lymphoscintigraphy for sentinel node identification in breast cancers with clinically-negative axillary nodes; Singapore Med J 2005; 46(12): 688-692

Nason, KS, Anderson, BO, Byrd, DR, Dunnwald, LK, Eary, JF, Mankoff, DA, Linvingston, R, Schmidt, RA, Jewell, KD, Yeung, RS, Moe, RE; Increased false negative sentinel node biopsy rates after preoperative chemotherapy for invasive breast carcinoma: *Cancer* 2000; 89(11): 2187-2194

Newman, EA, Sabel, MS, Nees, AV, Schott, A, Diehl, KM, Cimmino, VM, Chang, AE, Kleer, C, Hayes, DF, Newman, LA; Sentinel Lymph Node Biopsy Performed After Neoadjuvant Chemotherapy is Accurate in Patients with Documented Node-Positive Breast Cancer at Presentation: *Ann Surg Oncol* 2007, 14(10): 2946-2952

Patel, NA, Piper, G, Patel JA, Malay, MB, Julian, TB; Accurate axillary nodal staging can be achieved after neoadjuvant therapy for locally advanced breast cancer: *Am Surg* 2004; 70: 696-699

Piato, JR, Barros, AC, Pincerato, KM, Sampaio, AP, Pinotti, JA; Sentinel lymph node biopsy in breast cancer after neoadjuvant chemotherapy. A pilot study: *Eur J Surg Oncol* 2003; 29: 118-120

Querci della Rovere, G, Benson, JR; A critique of the sentinel node concept: *The Breast* 2006, 15: 693-697

Reitsamer, R, Peintinger, F, Rettenbacher, L, Prokop, E; Sentinel Lymph Node Biopsy in Breast Cancer Patients after Neoadjuvant Chemotherapy: *J Surg Oncol* 2003; 84: 63-67

Rodier, JF, Velten, M, Wilt, M, Martel, P, Ferron, G, Vaini-Elies, V, Mignotte, H, Bremond, A, Classe, JM, Dravet, F, Routiot, T, Tunon de Lara, C, Avril, A, Lorimier, G, Fondrinier, E, Houvenaeghel, G, Avigdor, S; Prospective Multicentric Randomized Study Comparing Periareolar and Peritumoral Injection of Radiotracer and Blue Dye for the Detection of Sentinel Lymph Node in Breast Sparing Procedures: FRANSENODE Trial: *J Clin Oncol* 2007, 25, 1-8

Sato, K; Current Technical Overviews of Sentinel Lymph Node Biopsy for Breast Cancer: *Breast Cancer* 2007, 14: 354-361

Schwartz, GF, Meltzer, AJ; Accuracy of axillary sentinel lymph node biopsy following neoadjuvant (induction) chemotherapy for carcinoma of the breast: *Breast J* 2003; 9: 374-379

Shen, J, Mirza, NQ, Gilcrease, M, Babiera, GV, Ross, MI, Ames, FC et al.; Sentinel lymph node biopsy following neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients with cytologically proven axillary metastases. Proceedings of the 27th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium, San Antonio, TX, 2004 (<http://www.abstracts2view.com/sabcs/index.php>) [January 2005]

Shimazu, K, Tamaki, Y, Taguchi, T, Akazawa, K, Inoue, T, Noguchi, S; Sentinel lymph node biopsy using periareolar injection of radiocolloid for patients with neoadjuvant chemotherapy-treated breast carcinoma: *Cancer* 2004; 100: 2555-2561

Sinn, HP, Schmid, H, Junkermann, H, Huober, J, Leppien, G, Kaufmann, M, Bastert, G, Otto, HF; Histologic regression of breast cancer after primary (neoadjuvant) chemotherapy: *Geburtsh Frauenheilk* 1994, 54(10): 552-558

Stearns, V, Ewing, CA, Slack, R, Penannen, MF, Hayes, DF, Tsangaris, TN; Sentinel lymphadenectomy after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer may reliably represent the axilla except for inflammatory breast cancer: *Ann Surg Oncol* 2002; 9: 235-242

Straalman, K, Kristofferson, US, Galatius, H, Lanng, C: Factors influencing sentinel lymph node identification failure in breast cancer surgery: *Breast* 2008; 17 (2), 167-171

Tafra, L, Verbanac, KM, Lannin, DR; Preoperative chemotherapy and sentinel lymphadenectomy for breast cancer: *Am J Surg* 2001; 182: 312-315

Tausch, C, Konstantiniuk, P, Kugler, F, Reitsamer, R, Roka, S, Pöstlberger, S, Haid, A; Sentinel Lymph Node Biopsy After Preoperative Chemotherapy for Breast Cancer: Findings From the Austrian Sentinel Node Study Group: *Ann Surg Oncol* 2006: 1-5

Tavasolli, FA, Devilee, P (editors); World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs, IARC Press 2003: 9ff.

Tio, J, Buehner, M, Wulfing, P, Parchent, H, Volkholz, H, Schulze, W et al.; Sentinel lymph node biopsy after primary systemic therapy of locally advanced breast cancer. Proceedings of the 27th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium, San Antonio, TX, 2004 (<http://www.abstracts2view.com/sabcs/index.php>) [January 2005]

Torrença, H, Fabry, H, Van der Sijp, JRM, Van Diest, PJ, Pijpers, R, Meijer, S; Omitting Axillary Lymph Node Dissection in Sentinel Node Negative Breast Cancer Patients Is Safe: A Long Term Follow-Up Analysis: *J Surg Oncol* 2004; 88: 4–8

Van Zee, KJ, Manasseh, DME, Bevilacqua, JLB, Boolbool, SK, Fey, JV, Tan, LK, Borgen, PI, Cody III, HS, Kattan, MW; A Nomogram for Predicting the Likelihood of Additional Nodal Metastases in Breast Cancer Patients With a Positive Sentinel Node Biopsy; *Annals of Surgical Oncology* August 2003, 10(10):1140-1151

Veronesi, U, Paganelli, G, Galimberti, V, Viale, G, Zurrada, S, Bedoni, M, Costa, A, de Cicco, C, Geraghty, JG, Luini, A, Sacchini, V, Veronesi, P; Sentinel-node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph-nodes: *Lancet* 1997, 349: 1864-67

Veronesi, U, Paganelli, G, Viale, G, Luini, A, Zurrada, S, Galimberti, V, Intra, M, Veronesi, P, Robertson, C, Maisonneuve, P, Renne, G, De Cicco, C, De Lucia, F, Gennari, R; A Randomized Comparison of Sentinel-Node Biopsy with Routine Axillary Dissection in Breast Cancer: *N Engl J Med* 349, 2003, 546-553

Wittekind, C, Meyer, H-J; *TNM - Klassifikation maligner Tumoren: 7. Auflage 2010, UICC/Wiley-VCH*

Wolmark, N, Wang, J, Mamounas, E, Bryant, J, Fisher, B; Preoperative Chemotherapy in Patients with operable Breast Cancer: Nine-Year Results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18: *J Natl Cancer Inst Monographs* No. 30, 2001, 96-102

Xing, Y, Foy, M, Cox, D, Kuerer, HM, Hunt, KK, Cormier, JN; Meta-analysis of sentinel lymph node biopsy after preoperative chemotherapy in patients with breast cancer: *British Journal of Surgery* 2006; 93: 539-546

Quellen der Bilder:

Abb. 4:

Zur Verfügung gestellt von Frau Prof. Dr. med. C. Höß

Abb. 5:

Biersack, HJ, Grünwald, F: Verfahren zur spezifischen Tumordarstellung in der nuklearmedizinischen Diagnostik: Lymphabflusszintigraphie, Onkodin 2004

Abb. 6:

Zur Verfügung gestellt von Frau Prof. Dr. med. C. Höß

Abb. 7:

Zur Verfügung gestellt von Herrn Dr. med. I. Bauerfeind

Abb. 8:

Nahrig, J, Richter, T, Kowolik, J, Kuhn, W, Avril, N, Hofler, H, and Werner, M. (2000). Comparison of different histopathological methods for the examination of sentinel lymph nodes in breast cancer. *Anticancer Res* 20, 2209-2212.

Abb. 15:

Kinoshita, T: Sentinel Lymph Node Biopsy is Feasible for Breast Cancer Patients after Neoadjuvant Chemotherapy; *Breast Cancer* January 2007; 14: 10-15

Danksagung

Bei allen, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben, möchte ich mich ganz herzlich bedanken.

Insbesondere gilt mein Dank Frau Prof. Dr. med. C. Höß für die Überlassung des Themas, die persönliche Förderung und ihre individuelle Betreuung.

Des Weiteren danke ich Herrn Dr. med. I. Bauerfeind und Herrn Prof. Dr. med. T. Kühn für die freundliche Unterstützung.

Ein ganz besonderer Dank gilt meinem Mann Thomas, der fortwährend durch beharrliche Motivation, eigene Vorbildlichkeit und viel Geduld zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen hat.

Schließlich gilt mein außerordentlicher Dank meinen Eltern, Jutta und Jürgen Schulz, die mir durch ihre liebevolle und geduldige Unterstützung jeglicher Art das Studium der Medizin und damit die Voraussetzungen für die Promotion überhaupt erst ermöglicht haben.