

# **Diplomarbeit**

## **Sentinel-Lymphknotenszintigraphie beim Mammakarzinom: Rolle der Spätaufnahme**

eingereicht von

**Nadja Taumberger**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor(in) der gesamten Heilkunde  
(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Klinischen Abteilung für Gynäkologie und der Klinischen Abteilung für  
Nuklearmedizin**

unter der Anleitung von BetreuerIn

**UP Dr. Karl Tamussino**

**Dr.<sup>in</sup> Birgit Pernthaler**

Graz, am 17.05.2016

*Eidesstattliche Erklärung*

*Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.*

*Graz, am 17.05.2016*

*Nadja Taumberger eh.*

## **Vorwort**

Obwohl die Sentinel-Lymphknotenbiopsie nun schon seit über 10 Jahren den Standard für das axilläre Staging des Mammakarzinoms darstellt, variiert die genaue technische Durchführung beträchtlich. Die präoperative szintigraphische Markierung des Sentinel-Lymphknotens wirft einige Fragen bezüglich des Tracers, der Applikationsstelle, der Dosierung und des zeitlichen Managements auf, auf die in den vorhandenen nationalen und internationalen Guidelines mehr oder weniger genau eingegangen wird. Der Kern der vorliegenden Arbeit lag darin, auf eine dieser Fragen näher einzugehen und anhand der vorhandenen Daten des Brustgesundheitszentrums Graz die zeitliche Komponente der Sentinel-Lymphknotenszintigraphie näher zu beschreiben. Im Speziellen wurde auf das „Spätbild“ – die szintigraphische Spätaufnahme nach ca. 18 Stunden post injectionem – welches in Graz seit 2000 zum regulären Ablauf der Sentinel-Markierung gehört, näher eingegangen. Dieses Spätbild bildet auf der einen Seite einen zusätzlichen Aufwand für das interdisziplinäre Team und die Patientin, andererseits wäre es möglich, dass durch dieses Vorgehen eine wesentliche Befunderweiterung zustande kommt. Mit unserer Studie und dieser Arbeit wollen wir die Wertigkeit der Spätaufnahme anhand der Daten von 232 Patientinnen, die an der Nuklearmedizinischen Abteilung der Medizinischen Universität Graz eine Sentinel-Lymphknotenszintigraphie erhalten und sich anschließend an der gynäkologischen Abteilung der Universitätsfrauenklinik Graz einer Sentinel-Lymphknotenbiopsie im Rahmen der operativen Therapie unterzogen haben, klären.

## **Danksagung**

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die mich im Rahmen dieser Diplomarbeit begleitet haben.

Ich möchte mich bei meinen Eltern bedanken, die es mir ermöglicht haben Medizin zu studieren und mir somit meinen Traum erfüllt haben, eines Tages als Ärztin tätig sein zu können. Sie, ihre Partner und mein Bruder Nico haben mich während der Zeit meines Studiums jederzeit tatkräftig unterstützt und dafür bin ich Ihnen unendlich dankbar.

Des Weiteren danke ich meiner Oma, die jeder Zeit ein offenes Ohr für mich gehabt, bei jeder einzelnen meiner Prüfungen mitgefiebert und deren Begeisterung mich immer wieder aufs Neue motiviert hat.

Ein großer Dank gilt auch meinem Partner, besten Freund und Studienkollegen Thomas, der in jeder Lebenslage hinter mir gestanden hat und mir die Zeit meines Studiums in so vielen Hinsichten erleichtert und bereichert hat.

Besonderer Dank gilt meinem Erstbetreuer Herr Prof. Tamussino, da er immer ein offenes Ohr hatte für Fragen und ohne dessen Engagement, konstruktiver Kritik, Ideen und vor allem Unterstützung diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Ganz besonders danke ich auch meiner Zweitbetreuerin Frau Dr. Pernthaler, die sich immer Zeit genommen hat für mich und meine Arbeit und mir mit Ihren Ideen, Einwänden und Engagement das Schreiben sehr erleichtert hat.

Bei Frau Priv. Doz. Dr. Bjelic-Radisic will ich mich für die Zeit bedanken, die Sie sich für mich und die Datenauswertung genommen hat.

Meiner Studienkollegin und guten Freundin Annika danke ich, da sie sich die Zeit genommen hat meine Arbeit zu korrigieren.

Ebenso bin ich dem Team der Studienkoordinatoren der UFK Graz, besonders Frau Angelika Boandl, BSc, zu großem Dank verpflichtet, da sie mir immer mit Rat und Tat zur Seite gestanden und mir mehr als einmal einen ruhigen Arbeitsplatz zur Verfügung gestellt haben.

# Inhaltsverzeichnis

<b>VORWORT</b> .....	<b>3</b>
<b>DANKSAGUNG</b> .....	<b>4</b>
<b>INHALTSVERZEICHNIS</b> .....	<b>6</b>
<b>ABKÜRZUNGEN</b> .....	<b>8</b>
<b>TABELLENVERZEICHNIS</b> .....	<b>9</b>
<b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS</b> .....	<b>10</b>
<b>ZUSAMMENFASSUNG</b> .....	<b>11</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>12</b>
<b>1. EINLEITUNG</b> .....	<b>13</b>
<b>1.1. DIE ANATOMIE DER MAMMA</b> .....	<b>13</b>
1.1.1. ARTERIELLE VERSORGUNG .....	<b>15</b>
1.1.2. VENÖSER ABFLUß.....	<b>15</b>
1.1.3. INNERVATION.....	<b>16</b>
1.1.4. EMBRYOLOGISCHE ENTWICKLUNG .....	<b>17</b>
1.1.5. DER LYMPHABFLUSS DER MAMMA .....	<b>17</b>
<b>1.2. DAS MAMMAKARZINOM</b> .....	<b>19</b>
1.2.1. RISIKOFAKTOREN.....	<b>19</b>
1.2.2. HISTOLOGISCHE SUBTYPEN.....	<b>20</b>
1.2.3. METASTASIERUNG .....	<b>21</b>
1.2.4. PROGNOSEFAKTOREN UND KLASSIFIZIERUNG.....	<b>21</b>
1.2.5. THERAPIE DES MAMMAKARZINOMS .....	<b>24</b>
1.2.5.1. CHIRURGISCHE THERAPIE DES MAMMAKARZINOMS .....	<b>24</b>
1.2.5.2. ADJUVANTE THERAPIE.....	<b>24</b>
1.2.6. PRÄVENTION .....	<b>25</b>
<b>1.3. DAS MANAGEMENT DER AXILLÄREN LYMPHKNOTEN BEIM MAMMAKARZINOM</b> .....	<b>26</b>
1.3.1. GESCHICHTE DER AXILLÄREN LYMPHKNOTEN DISSEKTION.....	<b>26</b>
1.3.1. DAS SENTINEL-LYMPHKNOTEN KONZEPT .....	<b>28</b>
1.3.2. DIE ENTWICKLUNG DER SENTINEL-LYMPHKNOTENBIOPSIE .....	<b>28</b>

1.3.3. GESCHICHTE DER SENTINEL-LYMPHKNOTENBIOPSIE (SLB) .....	30
1.3.4. IDENTIFIZIERUNG DES SENTINEL-LYMPHKNOTENS .....	33
1.3.5. TECHNIK UND DURCHFÜHRUNG .....	33
1.4. AKTUELLE VORGABEN UND LEITLINIEN ZUR WÄCHTERLYMPHKNOTENMARKIERUNG.....	33
1.5. BRUSTZENTREN IN ÖSTERREICH .....	36
1.6. FRAGESTELLUNG DER DIPLOMARBEIT .....	36
<b>2. MATERIAL UND METHODEN.....</b>	<b>38</b>
2.1. ALLGEMEINE DATEN .....	38
2.2. ANONYMISIERUNG .....	38
2.3. RADIOAKTIVITÄT .....	39
2.4. IN DER NUKLEARMEDIZIN VERWENDETE RADIOAKTIVE TRACER .....	40
2.5. INJEKTIONSTECHNIKEN .....	41
2.6. SINGLE-PHOTON EMISSION COMPUTED TOMOGRAPHY (SPECT).....	42
2.7. VORGEHEN AM BGZ GRAZ.....	44
<b>3. ERGEBNISSE .....</b>	<b>46</b>
3.1. PATIENTENDATEN.....	46
3.2. ZUSÄTZLICHER EINSATZ VON BLAUEM FARBSTOFF.....	51
3.3. FRÜHBILDER $\geq 1$ SLN .....	51
3.4. FRÜHBILDER $< 1$ SLN .....	51
3.5. FRÜHBILDER VERSUS SPÄTBILDER.....	52
3.6. TUMORSTADIEN DER SZINTIGRAPHISCH NEGATIVEN PATIENTINNEN .....	53
3.7. ZUSÄTZLICHE SPECT-CT.....	54
<b>4. DISKUSSION.....</b>	<b>55</b>
<b>LITERATURVERZEICHNIS.....</b>	<b>62</b>
<b>ANHANG.....</b>	<b>69</b>

## Abkürzungen

A	Arteria
Aa	Arteriae
ALND	Axilläre Lymphknotendisektion
Antt	Anteriores
BGZ	Brust Gesundheits Zentrum
Bzw	Beziehungsweise
CIS	Carcinoma in situ
CRF	Case Report Form
DCIS	Duktales Carcinoma in situ
JWCI	John Wayne Cancer Institute
LCIS	Lobuläres Carcinoma in situ
Latt	Laterales
Lnn	Lymphonodi
N	Nervus
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
nm	Nanometer
Nn	Nervi
NSABP	National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Protection
ÖZK	Österreichische Zertifizierungskommission
p.i.	post injectionem
pN	pathologischer Nodelstatus
Postt	Posteriores
R.	Ramus
Rr.	Rami
SLN	Sentinel-Lymphknoten
SNB	Sentinel Node Biopsie
<sup>99m</sup> Tc	Technetium
U.S.	United States
V	Vena
Vv	Venae

## **Tabellenverzeichnis**

<i>Tabelle 1: Fragebogenauswertung von einer Studie mit 400 TeilnehmerInnen von Ververs et al., Jahr 2001 (21) .....</i>	<i>27</i>
<i>Tabelle 2: Klinische und pathologische Charakteristiken der Patientinnen ohne neoadjuvanter Chemotherapie .....</i>	<i>47</i>
<i>Tabelle 3: Klinische und pathologische Charakteristiken der Patientinnen mit neoadjuvanter Chemotherapie .....</i>	<i>48</i>
<i>Tabelle 4: Prozentuelle Auswertung der Ergebnisse .....</i>	<i>49</i>

## Abbildungsverzeichnis

<i>Abbildung 1: Sagittalschnitt durch eine weibliche Mamma (5)</i> .....	14
<i>Abbildung 2: Gefäße und Nerven der Brust- und Bauchwand (6)</i> .....	16
<i>Abbildung 3: Die Lymphknotengruppen im Bereich der Axilla (3)</i> .....	18
<i>Abbildung 4: T-Klassifikation (12)</i> .....	22
<i>Abbildung 5: N-Klassifikation (12)</i> .....	22
<i>Abbildung 6: pN-Klassifikation (12)</i> .....	23
<i>Abbildung 7: UICC Stadien I – IV (12)</i> .....	23
<i>Abbildung 8: Vergleich zweier Gruppen einer Studie mit 677 TeilnehmerInnen von Del Bianco et al. (32)</i> .....	29
<i>Abbildung 9: Gesamtüberleben (43)</i> .....	31
<i>Abbildung 10: Ereignisse nach der Operation, die mit dem Brustkrebs assoziiert wurden (43)</i> ....	32
<i>Abbildung 11: Trend des axillären Staging und Management von 1993 – 2014 bei 34037 Patientinnen mit primären, diagnostizierten Brustkrebs im Süden der Niederlande (44)</i> .....	32
<i>Abbildung 12: a: planare, anteriore Szintigraphieaufnahme einer linken Brust mit fraglicher Traceranreicherung (horizontaler Pfeil), b+c: SPECT-CT Bilder die zeigen, dass beide Lnn. zwischen den Mm. pectorales liegen (56)</i> .....	44
<i>Abbildung 13: Altersverteilung des gesamten Patientinnenkollektivs</i> .....	46
<i>Abbildung 14: Pathologische Tumorstadien der Patientinnen ohne neoadjuvanter Chemotherapie</i> .....	47
<i>Abbildung 15: Pathologische Tumorstadien der Patientinnen mit neoadjuvanter Chemotherapie</i> 48	
<i>Abbildung 16: Pathologischer Nodalstatus aller Patientinnen</i> .....	49
<i>Abbildung 17: Übersicht der Szintigraphieergebnisse</i> .....	50
<i>Abbildung 18: Übersicht über die Vergleiche der Szintigraphieaufnahmen</i> .....	50
<i>Abbildung 19: Früh-und Spätbilder der Patientin 14/46</i> .....	52
<i>Abbildung 20: Szintigraphieaufnahmen, bei denen in der Spätaufnahme mehr LK darstellbar waren</i> .....	53
<i>Abbildung 21: pN/yN Status der 36 Patientinnen, bei denen kein SLN darstellbar war</i> .....	54
<i>Abbildung 22: Seite eins des unausgefüllten CRF</i> .....	69
<i>Abbildung 23: Seite zwei des unausgefüllten CRF</i> .....	70
<i>Abbildung 24: Seite 1 Studienprotokoll</i> .....	71
<i>Abbildung 25: Seite 2 Studienprotokoll</i> .....	72

## Zusammenfassung

**Fragestellung** Die Sentinel Node Biopsie (SNB) ist heute Standard bei der operativen Therapie bzw. beim axillären Staging des Mammakarzinoms. Nichtsdestotrotz sind internationale Leitlinien zum genaueren Procedere der SNB in Bezug auf Technik, z.B. Spätbild, vage. Im Brustgesundheitszentrum (BGZ) Graz wurde 2000 ein Protokoll zur SNB beim Mammakarzinom mit Spätbild am nächsten Tag eingeführt. Wir untersuchten, ob die szintigraphische Evaluierung am nächsten Tag im Vergleich zu den Frühbildern einen Informationsgewinn brachte.

**Material und Methoden** Alle 232 Patientinnen mit Mammakarzinom an der Universitätsfrauenklinik (UFK) Graz von 10/2013 – 09/2015, bei denen eine präoperative szintigraphische SLN Markierung durchgeführt wurde, wurden retrospektiv ausgewertet. Nach periareolärer Markierung mit 4x37 MBq <sup>99m</sup>Tc-Nanokolloid, erfolgte die Szintigraphie 2 h (Frühbild) und 18 h (Spätbild) p.i. Die Ergebnisse der Frühbilder wurden mit den Spätbildern verglichen.

**Ergebnisse** Bei 232 Patientinnen wurden 238 SLN Szintigraphien durchgeführt (6 bilaterale Karzinome). In 154/238 Szintigraphien (65%) war  $\geq 1$  SLN im Frühbild darstellbar; bei 84 (35%) war kein SLN darstellbar, davon wurde bei 8/84 kein Spätbild mehr angefertigt. Von den restlichen 76 Fällen kam in 40/76 Fällen (52%) im Spätbild noch ein SLN zur Darstellung, bei 36/76 (48%) nicht.

**Diskussion** Ein darstellbarer Lymphknoten in der Frühaufnahme nach szintigraphischer Markierung ist definitionsgemäß der Sentinel-Lymphknoten (SLN). In jenen 35% der Fälle in unserer Serie, wo im Frühbild kein SLN zur Darstellung kam, war das Spätbild zu 52% zielführend.

## **Abstract**

**Question** Today, Sentinel node biopsy is a standard procedure in the operative treatment of breast cancer and the staging of the axilla. Nevertheless, international guidelines are vague on details including the timing of lymphoscintigraphy. At our institution, a protocol was established in 2000 which includes a delayed lymphoscintigraphy in the morning after the injection. We analyzed whether the delayed procedure brought additional information about the lymphoscintigraphy compared to the early one.

**Material and methods** All 232 patients undergoing preoperative sentinel node lymphoscintigraphy between 10/2013 and 09/2015 were analyzed retrospectively. After periareolar injection with 4x37 MBq  $^{99m}\text{Tc}$  nanocolloid, lymphoscintigraphy was performed at 2 hours (early lymphoscintigraphy) and 18 hours (delayed lymphoscintigraphy). The early results were compared with the late results.

**Results** A total of 238 lymphoscintigraphies were performed in 232 patients (6 patients suffered from a bilateral carcinoma). In 154/238 lymphoscintigraphies (65%),  $\geq 1$  sentinel node was visualized in the early picture; in 84 (35%) no sentinel node was visualized. At 8/84 of these cases, there was no delayed lymphoscintigraphy performed. In 40 of the remaining 76 cases (52%) without visualization after 2 hours, the delayed lymphoscintigraphy was a success in visualizing a sentinel node. In the other 36 cases (48%) it was not.

**Discussion** The early sentinel-node detection rate was 65%. In the 35% of our patients in whom no sentinel node was visualized at early lymphoscintigraphy, late scintigraphy showed a sentinel node in 52%.

# 1. Einleitung

## 1.1. Die Anatomie der Mamma

Die weibliche Brustdrüse, lateinisch Mamma genannt, reicht in ihrer kraniokaudalen Ausdehnung in etwa von der dritten bis zur siebenten Rippe und in der mediolateralen Ausdehnung von der Parasternallinie bis zur vorderen Axillarlinie (1,2).

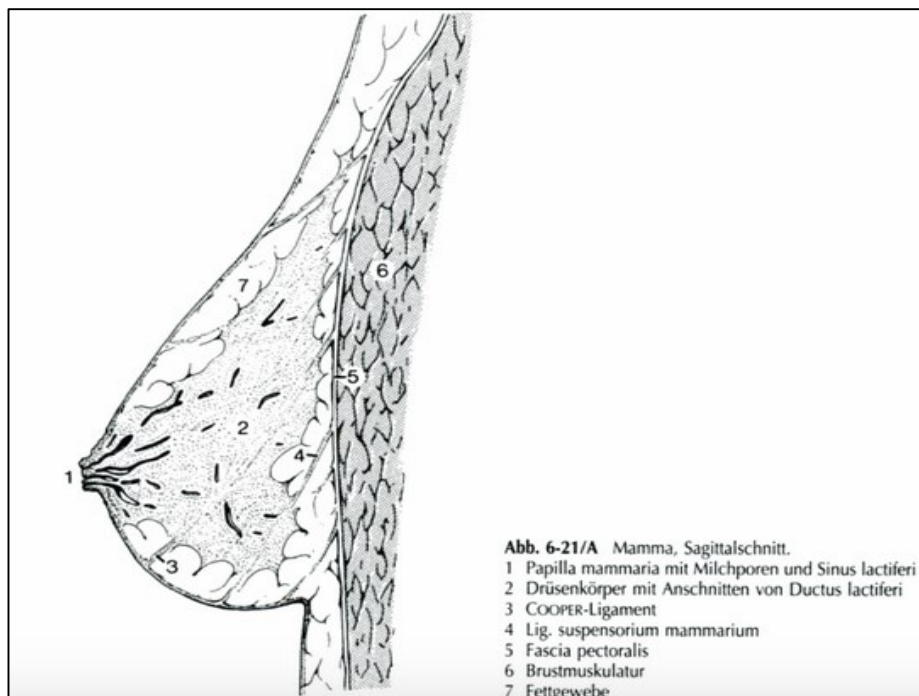
Die Mamille oder Papilla mammae (Brustwarze) befindet sich in etwa auf der halben Höhe des Oberarms oder ca. 5 cm unterhalb der Achselfalte. Sie ist von einem stärker pigmentierten Areal, der Areola mammae (Warzenhof), umgeben. An der Spitze der Mamille enden 12 – 20 Milchgänge, auch Ductus lactiferi genannt, nachdem sie sich zuvor zu den Sinus lactiferi (Milchsäckchen) erweitert haben. Die Glandula mammaria (Brustdrüsenkörper) besteht in etwa aus 15 – 20 Lappen, von denen jeder einzelne in einem Ductus lactiferus endet und in die Mamille mündet. Die Lappen sind umgeben von Fettgewebe, dem Corpus adiposum mammae, und durch Bindegewebe voneinander abgegrenzt und unterteilt. Teile dieses Bindegewebes werden als Ligamenta suspensoria mammae oder Cooper'sche Bänder bezeichnet, da sie von der Haut über das interlobäre Bindegewebe zur Fascia pectoralis ziehen und somit die Brustdrüse fixieren und Stabilität gewährleisten (2).

Über der Glandula mammaria befindet sich eine subdermale Fettschicht, welche direkt unter der Haut gelegen ist. Der Drüsenkörper liegt auf der Faszie des Musculus pectoralis major auf und reicht mit einem lateralen Ausläufer, dem Processus axillaris, bis in den Bereich der Axilla (2,3).

Wenn man nun einen Sagittalschnitt durch eine weibliche Mamma durchführt (siehe **Abbildung 1**) und die Schnittfläche betrachtet, so ergibt sich von oberflächlich nach tief folgende Reihenfolge:

- Cutis
- subdermales Fettgewebe

- oberflächliches Blatt der Fascia thoracica superficialis
  - Brustdrüse mit Corpus adiposum mammae und Bindegewebe (auch Cooper'sche Bänder genannt oder Ligg. suspensoriae mammae superius, medius und inferius)
  - tiefes Blatt der Fascia thoracica superficialis (auch „Scarpa'sche Faszie“ genannt)
  - Fettgewebe im retromammären Raum
  - Fascia pectoralis major
  - Musculus pectoralis major
  - Fascia pectoralis minor
  - Musculus pectoralis minor
  - Costae mit Intercostalräumen und Intercostalmuskulatur
  - Pleura parietalis und visceralis
  - Lunge.
- (2,4)



**Abbildung 1: Sagittalschnitt durch eine weibliche Mamma (5)**

### *1.1.1. Arterielle Versorgung*

Die Mamma wird von mehreren Arterien gespeist, welche untereinander eine variable Anzahl an Anastomosen ausbilden können. Von medial her erreichen die Mamma die Rami mamarii mediales, die entweder von der A. thoracica interna, welche im klinischen Sprachgebrauch immer noch als A. mammaria interna bezeichnet wird, oder aus den Aa. intercostales anteriores entspringen können. Diese Äste versorgen den oberen und medialen Abschnitt der Brustdrüse. Von lateral her erfolgt die Blutversorgung über die Ramii mamarii laterales, welche entweder direkt aus der A. axillaris oder aus einer ihrer beiden Äste, der A. thoracodorsalis oder der A. thoracica lateralis, entspringen. Diese Äste versorgen den lateralen Abschnitt der Brustdrüse. Das dritte Zuflussgebiet erfolgt über Ramii mamarii aus den Aa. intercostales postt. 4-5, welche meist die tiefer gelegenen Anteile der Brustdrüse versorgen. In der Peripherie sind die Gefäße meist tief im Fett gelegen, nach medial wird ihr Verlauf aber immer oberflächlicher, bis sie schließlich unter der Areola dicht unter der Haut liegen (1–3).

### *1.1.2. Venöser Abfluß*

Bei den Venen wird ein oberflächliches von einem tiefen Gebiet unterschieden, welche beide meist untereinander Verbindungen haben. Das oberflächliche, subkutan gelegene Venennetz verläuft direkt unter der Cutis und ist vor allem in der Schwangerschaft und der Stillperiode durch die Haut sichtbar. Im Bereich der Areola verdichten sich die oberflächlichen Venen oft zu einem Plexus venosus areolaris. Sie drainieren im Regelfall über die tieferen Venen, welche in etwa parallel zu den gleichnamigen Arterien verlaufen. Die Hauptstämme bilden die V. thoracica interna, die Vena thoracica lateralis und Vv. intercostales. Neben diesen Hauptstämmen ist es in individuellen Fällen auch möglich, dass die Venen über die V. cephalica, die V. jugularis externa oder über die V. thoracepigastrica abfließen, wobei letzteres eine wichtige cavocavale Anastomose darstellt (2).

### 1.1.3. Innervation

Die Mamma wird segmental über die Rr. cutanei antt. und Rr. cutanei latt. der Intercostalnerve drei bis sechs sensibel innerviert. Die Rr. cutanei antt. geben die Rr. mamarii mediales ab, welchen den medialen Anteil der Haut versorgen während die lateralen Anteile von den Rr. mamarii latt. aus den Rr. cutanei latt. innerviert werden.

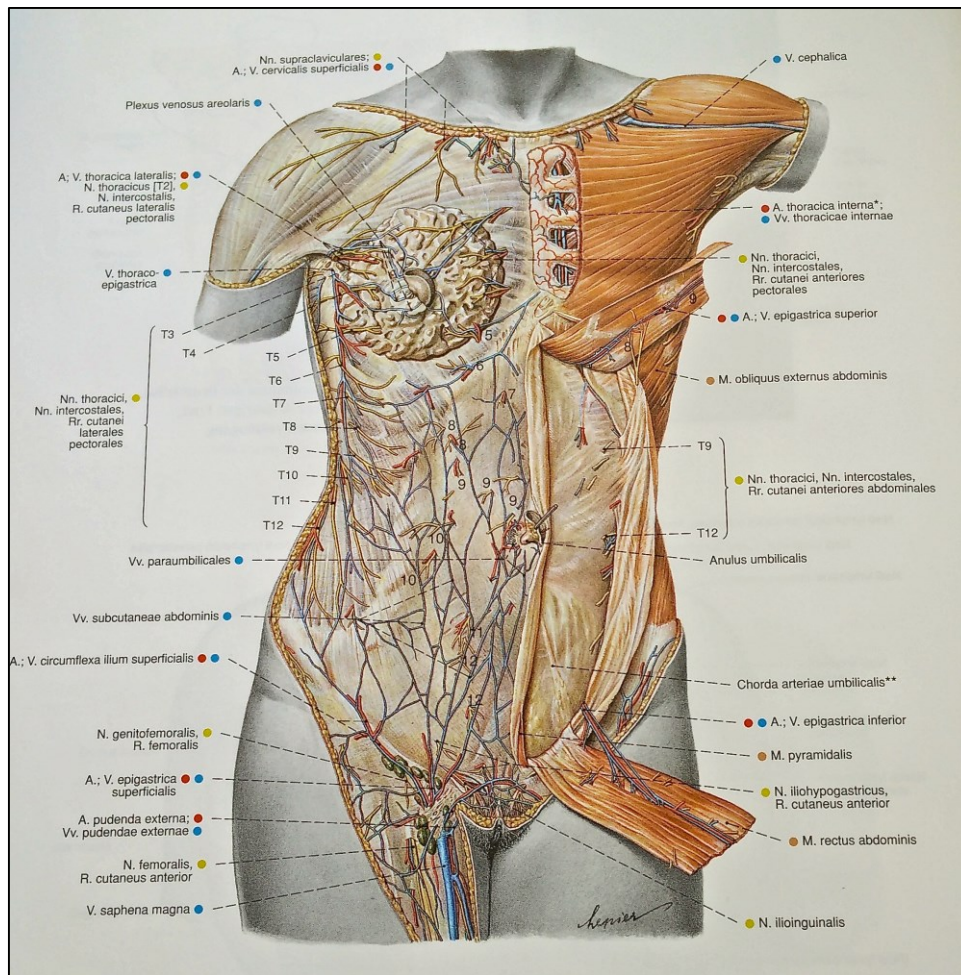


Abbildung 2: Gefäße und Nerven der Brust- und Bauchwand (6)

#### *1.1.4. Embryologische Entwicklung*

Die weibliche Mamma beginnt in der fünften Embryonalwoche sich aus dem Ektoderm zu entwickeln, indem Knospen aus einer paarigen Leiste des Ektoderms aussprossen, die von der axillären bis in die inguinale Region reicht. Die meisten dieser Knospen bilden sich dann wieder zurück, bis nur noch je eine Knospe rechts und links auf Höhe des vierten bis fünften Interkostalraums übrig bleibt. Diese beiden Knospen bilden den Ausgangspunkt der Entwicklung der Brustdrüse, welche als eine modifizierte apokrine Drüse betrachtet werden kann und die sich, gleich wie die Haut des Menschen, aus dem Ektoderm entwickelt (7). Aus der embryologischen Entwicklung der Brust lässt sich die Annahme erklären, dass das Brustparenchym und die darüber gelegene Haut über dieselben Lymphknoten drainieren (8).

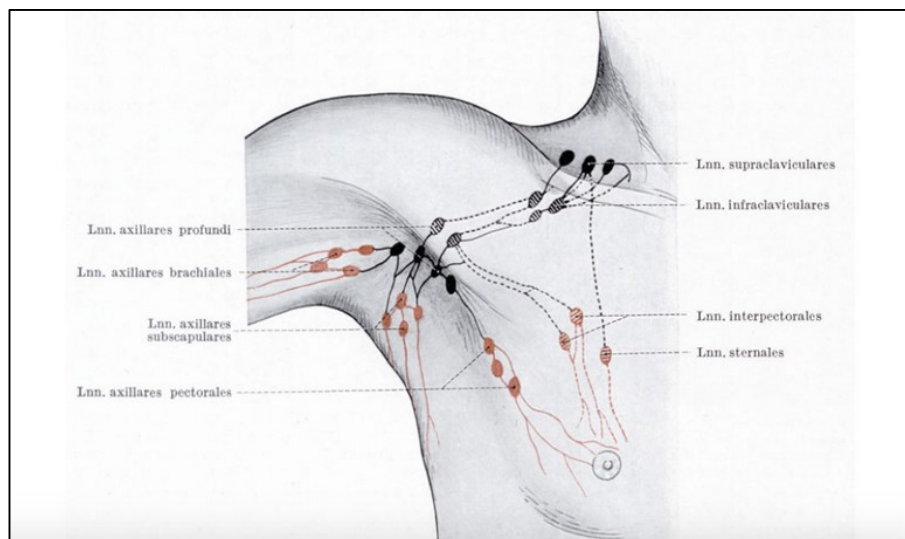
#### *1.1.5. Der Lymphabfluss der Mamma*

Die Lymphe des Menschen sammelt im Allgemeinen Flüssigkeit aus dem Interstitium mittels blind endender Lymphkapillaren, die sich zu größeren Lymphgefäßen vereinen und in einen Lymphknoten drainieren. Die Flüssigkeit, die über die afferenten Gefäße zugeführt wurde, wird im Lymphknoten mittels Phagozyten gefiltert und anschließend über efferente Gefäße wieder abgegeben. Dies ist der reguläre Weg der Lymphe, den Lymphknoten zu passieren. Es gibt aber auch die Möglichkeit, dass das afferente Gefäß durch oder am Lymphknoten vorbei läuft, ohne dass der Inhalt Kontakt zum Filtersystem des NL bekommt. Dieser Vorgang wird als ein Grund vermutet, wieso es zu falsch negativen Lymphknoten kommt (9). Die Kenntnis über die Drainage der Lymphe ist eine wichtige Voraussetzung für die Wahl der Injektionsstellen, des zu applizierenden radioaktiven Tracers und des Zeitpunktes der Szintigraphieaufnahme (9).

Die Lymphgefäße der Axilla kann man im Allgemeinen, ähnlich dem venösen Abfluss, in ein oberflächliches und ein tiefes Gebiet unterteilen. Diese beiden Gebiete stehen miteinander in Verbindung (3). Man geht davon aus, dass in etwa 97% der Lymphe über die Lnn. axillares und nur 3% über die Lnn. sternales abfließen (8).

Es werden drei Hauptabflussbahnen unterschieden: die axilläre, die interkostale und die intermuskuläre Abflussbahn (siehe **Abbildung 3**). Bei der axillären Abflussbahn fließt die Lymphe nach lateral um den Rand des Musculus pectoralis major herum in die Lnn. axillares pectorales ab, welche die Vasa thoracica laterales begleiten und nach kaudal bis zur dritten Zacke des M. serratus anterior reichen. Von hier fließt die Lymphe zu den tiefen Knoten der Axilla, den Lnn. axillares centrales und subpectorales. Es besteht aber auch die Möglichkeit, dass die Lymphe direkt in das tiefe Gebiet abfließt. Beim interkostalen Lymphabfluss gelangt die Lymphe durch den Musculus pectoralis und die Interkostalräume hindurch zu den Lnn. sternales, welche parasternal entlang der Vasa thoracica interna liegen. Von hier drainiert die Lymphe entweder in die Lnn. supraclaviales, in die Vena subclavia oder direkt in einen der beiden Ductus lymphatici. Die intermuskuläre Abflussbahn verläuft durch den Musculus pectoralis major hindurch zu den Lnn. interpectorales, welche zwischen dem Musculus pectoralis major und minor gelegen sind.

Beim Mammakarzinom sind vor allem der axilläre und der intermuskuläre Abfluss von Bedeutung, da sich anhand derer bevorzugt lymphogene Metastasen ausbreiten (3).



**Abbildung 3: Die Lymphknotengruppen im Bereich der Axilla (3)**

## **1.2. Das Mammakarzinom**

Das Mammakarzinom ist der weltweit häufigste bösartige Tumor bei der Frau. Im Jahre 2012 wurden 1,7 Millionen Fälle und über 500.000 Todesfälle weltweit verzeichnet (10). Wenn man sich die Krebserkrankungen aller Frauen weltweit ansieht, dann zeigen Statistiken, dass Brustkrebs dabei etwa ein Drittel ausmacht. Jede zehnte Frau weltweit erkrankt im Laufe ihres Lebens an Brustkrebs (10,11). Am höchsten sind die Zahlen in Nordamerika, Zentral- und Westeuropa sowie in Australien und Neuseeland. Die wenigsten Fälle lassen sich in Asien und Afrika verzeichnen. In den Jahren zwischen 1980 und 1990 stieg die Inzidenz für Brustkrebs in den westlichen Ländern signifikant an, was auf die verbesserten Screening Methoden sowie einige andere Faktoren zurückgeführt wird (10). Seit dem Jahre 1990 sind die Inzidenz sowie die Sterblichkeitsrate aber wieder rückläufig, was vor allem den konsequenten Screening Methoden in Europa und den USA sowie der verbesserten adjuvanten systemischen Therapie zu verdanken ist (12). Die Inzidenz in Südamerika, Asien und Afrika ist seit dem Jahre 2000 steigend, was mehrere Gründe haben dürfte. Einerseits die verbesserten Screening Methoden, andererseits könnte es aber auch eine Reflektion des sich ändernden Lebensstils sein (10).

### *1.2.1. Risikofaktoren*

Es gibt viele Risikofaktoren, die bei der Entstehung des Mammakarzinoms eine Rolle spielen.

- Alter: mit steigendem Alter steigt auch die Inzidenz des Mammakarzinoms, zwischen dem 60. und dem 70. Lebensjahr ist sie um das 5fache erhöht (11,13).
- positive Familienanamnese: Brustkrebsvorkommen bei Familienangehörigen ersten Grades erhöht das Risiko um das 3 - 4fache (11,13).

- Karzinom auf der kontralateralen Seite: War eine Frau bereits einmal an Brustkrebs erkrankt, hat sie ein vielfach erhöhtes Risiko für eine neuerliche Erkrankung (11,13).
- Genetik: eine BRCA Mutation erhöht die Wahrscheinlichkeit um 60 - 80%, bis zum 80. Lebensjahr an Brustkrebs zu erkranken. Bei etwa 5 - 10% der Mammakarzinom Patientinnen liegt eine BRCA1/BRCA2 Mutation vor (12,14,15).
- Hormonexzess: frühe Menarche/späte Menopause erhöht das Risiko etwa um das doppelte ebenso wie Kontrazeption und Hormonersatztherapie in der Menopause (13,15).
- Nullipara oder späte Erstgebärende (<35 Lebensjahr): damit steigt die Wahrscheinlichkeit um das 3fache (15).
- Adipositas

Des Weiteren werden einige Lebensgewohnheiten wie verminderte Bewegung und erhöhter Alkoholkonsum zu den Risikofaktoren gezählt (13).

### *1.2.2. Histologische Subtypen*

Es werden beim Mammakarzinom die Vorläuferläsionen von den invasiven Karzinomen unterschieden. Bei den Vorläuferläsion oder Carcinoma in situ unterscheidet man wiederum das Lobuläre Carcinoma in situ vom Duktalen Carcinoma in situ. Beide zeichnen sich durch eine intakte Basalmembran aus, wobei das DCIS viel häufiger vorkommt. Das LCIS tritt gehäuft bilateral auf und ist oft durch eine Epithelatyple gekennzeichnet, während das DCIS ein intraepitheliales Karzinom darstellt und oft bei Diagnosestellung schon in ein invasives Karzinom übergegangen ist oder invasive Anteile besitzt (15).

Aus beiden Vorläuferläsionen kann sich ein invasives Karzinom entwickeln. Bei den invasiven Karzinomen wird ein invasives lobuläres Karzinom von einem invasiv duktalem Karzinom unterschieden, wobei es vom letzteren noch einige speziellere

Unterformen gibt (13). Meist handelt es sich beim invasivem Mammakarzinom um Adenokarzinome, selten sind es Plattenepithelkarzinome (15).

### *1.2.3. Metastasierung*

Es bestehen zwei Möglichkeiten hinsichtlich der Metastasierung des Mammakarzinoms. Einerseits besteht die Möglichkeit, dass sich die Tumorzellen über die Lymphe ausbreiten. Dies ist die weitaus häufigere Art der Metastasierung und hierbei sind es vor allem die axillären Lymphknoten, die betroffen sind. Andererseits kann es zu einer hämatogenen Absiedelung kommen, wobei die häufigsten Lokalisationen das Skelettsystem, die Lunge, die Leber und das Gehirn sind. Hat ein Tumor der Brust schon hämatogen gestreut, dann ist die Prognose deutlich reduziert (13).

### *1.2.4. Prognosefaktoren und Klassifizierung*

Die 10-Jahres-Rezidivfreiheit bei einem primären Mammakarzinom liegt bei 18-75%, die 10-Jahresüberlebensrate bei 22-80%. Diese Faktoren sind so stark gestreut, da sie sehr stark von der Tumorgröße und dem axillären Lymphknotenstatus abhängig sind. Ein positiver Hormonrezeptorstatus hebt die Prognose an, wohingegen ein Hormonrezeptor negativer Tumor die Prognose senkt. Beim Mammakarzinom können ossäre oder viszerale Rezidive erst nach 5 -10 Jahren auftreten. Bei Patientinnen mit einem lokalen Rezidiv kommt es bei rund 50% im darauffolgenden Jahr zur Fernmetastasierung. Liegt bereits eine generalisierte Metastasierung vor, so kann man unter Therapie mit einer mittleren Überlebenszeit von > 2 Jahren rechnen (15).

Das Mammakarzinom wird wie alle anderen malignen Tumoren nach der TNM Klassifikation international einheitlich eingeteilt. Die aktuellste Version stammt aus dem Jahr 2013 und auf diese wurde sich in dieser Arbeit bezogen (16).

- Tumorgröße (T): dieser Faktor beschäftigt sich mit der Ausbreitung des Primärtumors

- Lymphknoten (N): hier wird das Fehlen, Vorhandensein und auch die Ausbreitung von regionären Lymphknotenmetastasen klassifiziert.
- Fernmetastasen (M): mit Hilfe dieser Kategorie wird das Vorhandensein oder Fehlen von Fernmetastasen beschrieben (16).

T-Klassifikation	
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ Tis (DCIS) Duktales Carcinoma in situ Tis (LCIS) Lobuläres Carcinoma in situ Tis (Paget) M. Paget der Mamille ohne nachweisbaren Tumor (M. Paget kombiniert mit nachweisbarem Karzinom wird entsprechend der Größe und Charakteristika der Erkrankung im Brustdrüsenparenchym klassifiziert)
T1	Tumor maximal 2 cm im größten Durchmesser T1 mic Mikroinvasion 0,1 cm oder weniger im größten Durchmesser T1 a größer 0,1 cm bis maximal 0,5 cm im größten Durchmesser T1 b größer 0,5 cm bis maximal 1 cm im größten Durchmesser T1 c größer 1 cm bis maximal 2 cm im größten Durchmesser
T2	Tumor größer als 2 cm bis maximal 5 cm im größten Durchmesser
T3	Tumor größer als 5 cm im größten Durchmesser
T4	Tumor jeder Größe mit Befall der Thoraxwand oder der Haut, wie beschrieben T4a–T4d T4a Befall der Thoraxwand (Rippen, Interkostalmuskulatur, vorderer Serratusmuskel, jedoch nicht die Pektoralismuskulatur) T4b Ödem (einschließlich „peau d'orange“), Ulzeration der Haut oder Satellitenknoten der Haut der gleichen Brust T4c Vorliegen von T4a und T4b T4d Inflammatorisches Karzinom

**Abbildung 4: T-Klassifikation (12)**

N-Klassifikation	
NX	regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden (z. B. vor klinischer Klassifikation bioptisch entfernt)
N0	keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastase(n) in beweglichen ipsilateralen axillären Lymphknoten der Level I und II
N2	Metastase(n) in ipsilateralen axillären Lymphknoten der Level I und II, untereinander oder an anderen Strukturen fixiert oder in klinisch erkennbaren* ipsilateralen Lymphknoten entlang der A. mammaria interna in Abwesenheit klinisch erkennbarer axillärer Lymphknotenmetastasen N2a Metastase(n) in ipsilateralen axillären Lymphknoten, untereinander oder an andere Strukturen fixiert N2b Metastase(n) in klinisch erkennbaren* ipsilateralen Lymphknoten entlang der A. mammaria interna in Abwesenheit klinisch erkennbarer axillärer Lymphknotenmetastasen
N3	Metastase(n) in ipsilateralen infraklavikulären Lymphknoten (Level III) mit oder ohne Beteiligung der axillären Lymphknoten des Level I und II oder in klinisch erkennbaren* ipsilateralen Lymphknoten entlang der A. mammaria interna in Anwesenheit axillärer Lymphknotenmetastasen des Level I und II oder Metastase(n) in ipsilateralen supraklavikulären Lymphknoten mit oder ohne Beteiligung der axillären Lymphknoten oder der Lymphknoten entlang der A. mammaria interna N3a Metastase(n) in ipsilateralen infraklavikulären Lymphknoten N3b Metastase(n) in ipsilateralen Lymphknoten entlang der A. mammaria interna in Anwesenheit axillärer Lymphknotenmetastasen N3c Metastase(n) in ipsilateralen supraklavikulären Lymphknoten

**Abbildung 5: N-Klassifikation (12)**

pN-Klassifikation	
pNX	Keine Beurteilung der regionären Lymphknoten möglich
pN0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
pN1 mi	Mikrometastasen (> 0,2 mm und/oder mehr als 200 Tumorzellen, aber nicht größer als 0,2 cm)
pN1	Metastasen in 1-3 ipsilateralen Lymphknoten und/oder mikroskopische Metastasen in Sentinel-Lymphknoten entlang der ipsilateralen A. mammaria interna pN1a 1-3 axilläre Lymphknotenmetastasen, mindestens eine > 2 mm pN1b Mikroskopische Metastasen in Sentinel-Lymphknoten entlang der A. mammaria interna, klinisch nicht erkennbar pN1c pN1a und pN1b
pN2	Metastasen in 4-9 ipsilateralen axillären Lymphknoten oder in klinisch erkennbaren Lymphknoten entlang der A. mammaria interna ohne axilläre Metastasen pN2a Metastasen in 4-9 axillären Lymphknoten, darunter mindestens eine > 2 mm pN2b Metastasen in klinisch erkennbaren Lymphknoten entlang der A. mammaria interna ohne axilläre Lymphknotenmetastasen
pN3	Metastasen wie nachfolgend beschrieben: pN3a Metastasen in ≥10 ipsilateralen axillären Lymphknoten (wenigstens eine > 2 mm) oder in ipsilateralen infraklavikulären Lymphknoten pN3b Metastasen in klinisch erkennbaren Lymphknoten entlang der A. mammaria interna mit mindestens einer axillären Lymphknotenmetastase oder Lymphknotenmetastasen in mehr als 2 axillären Lymphknoten und in Lymphknoten entlang der A. mammaria interna, nachgewiesen durch Untersuchung des/der Sentinel-Lymphknoten(s), aber nicht klinisch erkennbar pN3c Metastasen in ipsilateralen supraklavikulären Lymphknoten

**Abbildung 6: pN-Klassifikation (12)**

Stadium 0		Tis	N0	M0
Stadium I	A	T1 mic, T1	N0	M0
	B	T0, T1 mic, T1	N1 mi	M0
Stadium II	A	T0, T1 mic, T1	N1	M0
		T2	N0	M0
	B	T2	N1	M0
		T3	N0	M0
Stadium III	A	T0, T1 mic, T1, T2	N2	M0
		T3	N1, N2	M0
	B	T4	N0, N1, N2	M0
	C	Alle T	N3	M0
Stadium IV		Alle T	Alle N	M1

**Abbildung 7: UICC Stadien I – IV (12)**

M – Fernmetastasen:

- M0 Keine Fernmetastasen
- M1 Fernmetastasen (12)

### *1.2.5. Therapie des Mammakarzinoms*

Die Therapie des Mammakarzinoms kann mit chirurgischen, medikamentösen und strahlentherapeutischen Maßnahmen erfolgen.

#### *1.2.5.1. Chirurgische Therapie des Mammakarzinoms*

Ziel der operativen Therapie des invasiven Mammakarzinoms ist meist die komplette Entfernung des Primärtumors im Gesunden (12). Ausnahmen bilden das inflammatorische Mammakarzinom, ein ausgedehntes exulzeriertes Mammakarzinom und absolute internistische Inoperabilität, zum Beispiel aufgrund des Alters. Bei der brusterhaltenden Therapie gibt es die Möglichkeit der Tumorektomie, Segment- oder Quadrantektomie. Wenn die Resektion beim ersten Mal nicht im Gesunden erfolgt muss nachreseziert werden. Nach brusterhaltener Therapie ist eine Nachbestrahlung meist obligatorisch. Die SNB ist ebenso fester Bestandteil der operativen Therapie bzw. des Stagings. Ist der histologische Befund des perioperativ entfernten SLN negativ, kann auf eine axilläre Dissektion verzichtet werden. Ist der Befund positiv, ist ein weiteres Vorgehen notwendig (15).

Beim inflammatorischen Mammakarzinom ist die SNB kontraindiziert und die empfohlene Therapie besteht aus einer neoadjuvanten Radio-Chemotherapie mit anschließender Mastektomie (15). Der Sicherheitsabstand des Tumorgewebes zum Schnittrand muss mindestens einen Millimeter betragen, da das Entfernen des Tumors in sano ein wichtiger Faktor für die Prognose ist (12).

#### *1.2.5.2. Adjuvante Therapie*

Die Entwicklung von Chemo- und die Hormontherapie haben das Langzeitüberleben beim Mammakarzinom erheblich verbessert. Der einzige Fall, bei dem außer der Entfernung des Primärtumors keine Therapie empfohlen wird, ist eine Patientin > 35 Jahre mit einem hormonrezeptorpositiven Karzinom unter 1 cm, mit Grading 1 und

ohne Lymphknotenmetastasen. Bei allen anderen Patientinnen werden postoperativ Bestimmungen des Östrogen- bzw. Progesteronrezeptorstatus sowie HER-2/neu Status sowie einige weitere Bestimmungen durchgeführt, damit Patientinnen zielgerecht therapiert werden können und auch mögliche Risikopatientinnen frühzeitig systemisch behandelt werden. Es besteht die Möglichkeit der adjuvanten Chemotherapie sowie Hormontherapie, insofern die Indikation gegeben ist. Die neoadjuvante Chemotherapie wird vor allem bei großen Tumoren eingesetzt, die man präoperativ verkleinern möchte, um so eine brusterhaltende Therapie durchführen zu können (15).

#### *1.2.6. Prävention*

Bei den Risikofaktoren für das Mammakarzinom gibt es solche, die individuell beeinflussbar sind und solche, die nicht beeinflussbar sind. Gesunde Ernährung, ausreichende und regelmäßige Bewegung, geringer Alkoholkonsum und normales Körpergewicht sind nachgewiesene Faktoren, die das Risiko an einem Mammakarzinom zu erkranken reduzieren. Die Risikofaktoren Alter und familiäre Vorbelastung lassen sich jedoch ebenso wie eine frühe Menarche, eine späte Menopause oder auch bestehende gutartige Veränderungen der Brust nicht beeinflussen (17).

Vorsorgeuntersuchungen bzw. Früherkennungsmethoden spielen neben der Reduktion von Risikofaktoren eine ebenso wichtige Rolle in der Prävention. Hierbei bestehen die Möglichkeiten der Tastuntersuchung, des Ultraschalls, der Mammographie und der Magnetresonanztomographie. Die Tastuntersuchung kann vom Arzt oder der Ärztin sowie von der Patientin selbst durchgeführt werden und wird in jedem Alter empfohlen. Vor dem 40. Lebensjahr wird bei Auffälligkeiten ein anschließender Ultraschall empfohlen und erst danach bei gegebener Fragestellung eine Mammographie angeordnet. Zwischen dem 40. – 69. Lebensjahr wird allen Frauen eine regelmäßige Mammographie im Abstand von zwei Jahren empfohlen. Die Mammographie ist eine wirksame Methode, um frühe Tumorstadien sowie Vorstufen zu erkennen und so die Sterblichkeitsrate bei Brustkrebs zu senken. In

Österreich ist im Jahr 2014 ein Mammographie Screeningprogramm eingeführt worden, welches alle zwei Jahre eine Mammographie vorsieht (17).

### **1.3. Das Management der axillären Lymphknoten beim Mammakarzinom**

#### *1.3.1. Geschichte der axillären Lymphknoten Dissektion*

Im 19. Jahrhundert ermöglichten Fortschritte und Neuerungen im Bereich der Chirurgie Krankheiten zu behandeln, die bis zu diesem Zeitpunkt meist einen fatalen Verlauf nahmen. Die Mammachirurgie hatte ihren Ursprung im Jahre 1882, als William Steward Halsted am Johns Hopkins Hospital in Baltimore einen völlig neuen Zugang zur chirurgischen Behandlung des Mammakarzinoms vorstellte. Bis dahin hatte man angenommen, dass Brustkrebs eine systemische Erkrankung sei, da die meisten Patientinnen aufgrund fehlender Früherkennung- und Behandlungsmethoden bei den Ärzten erst mit den Spätfolgen vorstellig wurden. Diese Spätfolgen äußerten sich in Form von systemischen Symptomen. Halsted vertrat jedoch die Ansicht, dass Brustkrebs keine systemische, sondern eine lokale Erkrankung sei (18). Die radikale Mastektomie, auch Rotter-Halsted Operation genannt, bestand aus der en-bloc Resektion der erkrankten Brust mitsamt der darüber gelegenen Haut, dem M. pectoralis major und M. pectoralis minor sowie der sämtlichen axillären Lymphknoten. Somit war es möglich, die lokalen Rezidive von über 50% auf lediglich 6% zu reduzieren. Diese Methode war bis in die 1970er Jahre die Standardtherapie für Brustkrebs (8,18,19).

Die axilläre Lymphknotendissektion (ALND) galt jahrzehntelang als zentraler Faktor in Bezug auf das Staging, die Prognose und die Behandlung des invasiven Mammakarzinoms (18). Das Vorhandensein oder Fehlen von Lymphknotenmetastasen war ein wichtiger Prognosefaktor, jedoch ging er auch mit vielen Komorbiditäten einher. Postoperativ waren Lymphödem, Schmerzen, Bewegungseinschränkungen oder Schwäche der betroffenen Extremität häufig (20).

Wenn man **Tabelle 1** betrachtet, dann sieht man, dass bei einer Studie, die im Jahr 2001 veröffentlicht wurde, über 60% der PatientInnen über mindestens ein physisches Symptom klagten. Außerdem gaben in etwa 30% an, sich in ihren Alltagsaktivitäten eingeschränkt zu fühlen (21).

**Tabelle 1: Fragebogenauswertung von einer Studie mit 400 TeilnehmerInnen von Ververs et al., Jahr 2001 (21)**

Domain	Never/ not at all (%)	Sometimes/ a little (%)	Often/ much (%)	Always/ very much (%)	Missing (%)
<b>Physical functioning</b>					
Do you have pain in your arm or shoulder?	36	43	17	4	1
Do you have swelling or oedema?	58	32	6	3	1
Do you have a numb feeling in your arm or shoulder?	34	44	16	6	1
Do you have a sensitive scar?	26	47	31	4	2
Do you have less strength in arm or shoulder?	21	41	23	5	1
Do you have shoulder, neck or back complaints?	52	26	16	4	3
Did your complaints diminish after some time?	28	23	19	15	17
<b>Level of independence</b>					
Do you take moments of rest to relieve your complaints?	33	45	18	3	2
Do you use a pillow for arm support when resting?	69	17	10	3	1
Do you do things with the other hand?	43	30	17	5	5
Do you have problems lifting heavy things?	22	41	24	11	3
Are you still able to do household chores as before?	7	18	33	40	2
Do you exercise your arm?	40	33	16	8	4
<b>Mental functioning</b>					
Are you afraid of oedema?	40	40	9	9	3
Are you bothered that others have to do your chores?	39	23	16	11	12
Do you avoid wearing clothing which might reveal scars?	46	22	12	15	5
Is it a nuisance to have to be careful of your arm?	31	40	13	8	9
Do you think that you should not use your arm too much?	35	41	17	6	2
<b>Social Support</b>					
Do you get sympathy from others for your arm complaints?	11	19	27	15	29
Are you able to talk about your arm complaints at home?	7	15	25	24	30
Is your partner supportive?	3	5	14	39	40
<b>Environment</b>					
Are your complaints taken seriously by your physician?	3	12	22	36	28
Is your physician willing to discuss your complaints with you?	2	17	26	30	25
Does your arm cause problems when you ride a bike?	47	26	11	3	14
Have you given up hobbies or sport?	No: 58	Yes: 37			5

Ein Paradigmenwechsel begann 1981, als Veronesi et al. in Mailand eine randomisierte Studie veröffentlichten, welche die Halsted Operation mit einer Quadrantektomie mit kompletter ALND und anschließender Volldosis Radiotherapie mit brusterhaltenden Methode verglich. Eingeschlossen wurden nur Patientinnen mit einem Tumor  $\leq 2$  cm. Die Ergebnisse der beiden Gruppen im Bezug auf das Überleben waren gleichwertig, jedoch war das kosmetische Ergebnis bei der Gruppe mit der Brust erhaltenden Methode besser (22). Im Jahre 1985 wurde dann auch eine Studie des U.S. NSABP Amerika publiziert, bei der Patientinnen mit einer Tumorgröße  $\leq 4$  cm eingeschlossen worden waren. Hierbei wurde eine Lobektomie mit einer Mastektomie verglichen, wobei bei der Mastektomie nur die Faszie des M. pectoralis entfernt und der Muskel belassen wurde. Die ALND umfasste bei diesen

Patientinnen Level I und II (23). Die Ergebnisse dieser Studie zeigten ebenso keinen Unterschied in Bezug auf das Überleben. Diese Studien formten weltweit die Meinungen und Methoden der Ärzte und so ging man immer mehr dazu über, Patientinnen mit Frühstadium eines Mammakarzinoms mit einer Brust erhaltenden Operation zu behandeln (18).

### *1.3.1. Das Sentinel-Lymphknoten Konzept*

Charakteristika des Tumors sind wichtig für die Prognose und das Langzeitüberleben der Patientin, ebenso wie der axilläre Lymphknotenstatus. Darauf basierend entwickelte sich das Konzept der Sentinel-Lymphknotenbiopsie. Dieses vertritt die Auffassung, dass ein Primärtumor über Lymphbahnen drainiert, die zuerst in einen oder mehrere „Wächter Lymphknoten“ abfließen. Dadurch kann man, indem man den Tumorstatus dieses Lymphknotens bestimmt, auf den Tumorbefall der restlichen regionären Lymphknoten rückschließen und einer unnötigen axillären Lymphadenektomie vorbeugen (8). Viele aktuelle und vergangene Studien haben diese Annahme bestätigt und so kam es dazu, dass die SNB die ALND bei histologisch negativem SLN ersetzt hat (24–27).

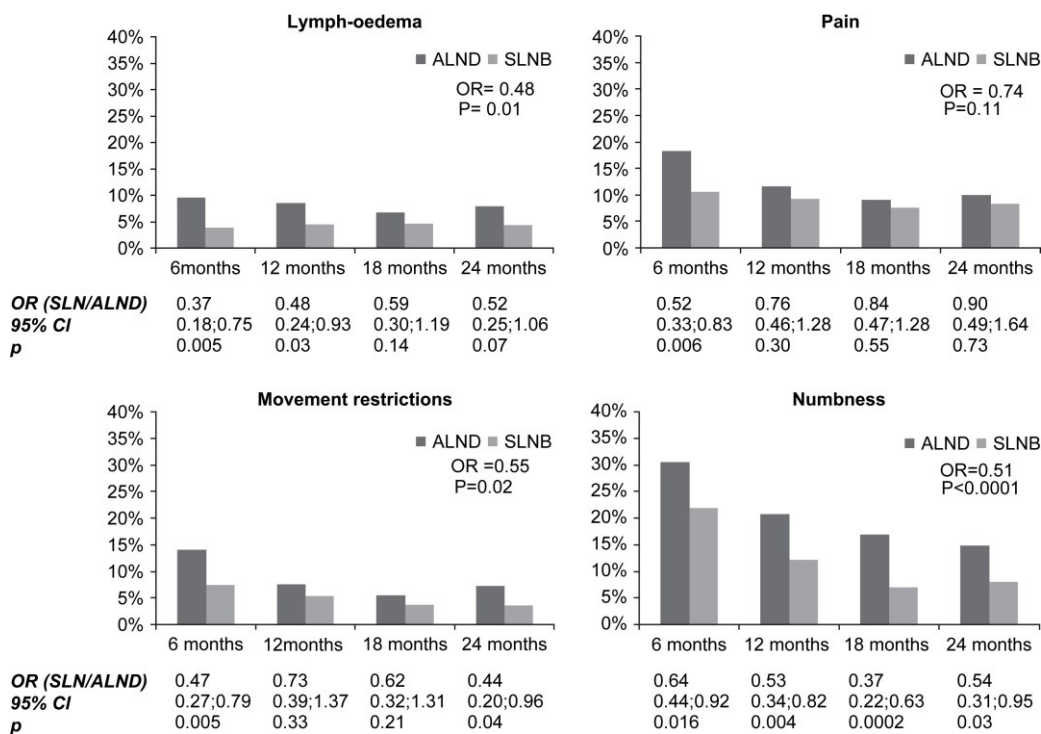
### *1.3.2. Die Entwicklung der Sentinel-Lymphknotenbiopsie*

Der Sentinel-Lymphknoten wird definiert als „erster abführender Lymphknoten des primären lymphat. Abflussgebiets eines malignen Tumors, der bei Lymphknotenmetastasierung vor weiterer Ausbreitung befallen wird;“ (28). Heute gilt die SNB als der Standard bei der Bestimmung des Lymphknotenstatus bei primär lymphogen metastasierenden Tumoren wie dem Mammakarzinom, dem malignen Melanom, dem Prostatakarzinom, verschiedenen HNO Tumoren und dem Vulvakarzinom (15).

Die Entwicklung und Etablierung des Verfahrens war ein Meilenstein in der

operativen Therapie des Mammakarzinoms. Die SNB ist der Standard zur Bestimmung des pN Status bei der operativen Therapie des frühen Mammakarzinoms (18). Die Standardindikation ist ein unifokales Mammakarzinom  $\leq 2\text{cm}$  im Durchmesser mit klinisch negativem Lymphknotenstatus. Weitere Indikationen sind ein duktal-invasives Karzinom, ein Tumor mit einem Durchmesser zwischen 2 und 3 cm und bifokale Tumore. Kontraindiziert sind Patientinnen mit einem inflammatorischen Mammakarzinom, Zweitkarzinom, multizentrischen Karzinom, Voroperationen im Bereich der Brust oder der Axilla und einem klinisch positiven Lymphknotenstatus (29).

Die histologische Untersuchung des SLN gibt Aufschluss über die mögliche Indikation und Notwendigkeit für eine anschließende Lymphadenektomie. Ist der Befund negativ, wird auf eine axilläre Dissektion verzichtet. Der Vorteil ist eine deutlich geringere Morbidität (siehe **Abbildung 8**). Die Darstellung eines SLN ist in etwa 95% der Fälle erfolgreich (15) und bei histologisch negativem SLN gleichwertig wie eine ALND einzustufen (18,24,27,30,31).



**Abbildung 8: Vergleich zweier Gruppen einer Studie mit 677 TeilnehmerInnen von Del Bianco et al. (32)**

### 1.3.3. Geschichte der Sentinel-Lymphknotenbiopsie (SLB)

In den frühen 1970er Jahren konnte der erste regionäre Lymphknoten beim Mammakarzinom, der sogenannte „Surgious node“, mittels direkter Lymphografie nachgewiesen werden. Ramon Cabanas formte den Begriff des SLN in Bezug auf das Peniskarzinom, indem er ihn als einen oder mehrere Lymphknoten beschrieb, der/die im Lymphabflussgebiet eines malignen Tumors an erster, anatomisch konstanter Stelle liegt/liegen (33).

„Sentinel“ ist englisch und bedeutet übersetzt soviel wie Wache oder Wächter, weshalb man im Deutschen auch vom „Wächterlymphknoten“ spricht (8,34).

Giuliano et al. begannen im Oktober 1991 am John Wayne Cancer Institute mit einer prospektiven Studie, welche die sichere Durchführbarkeit und die Zuverlässigkeit in Bezug auf das axilläre Staging bei Brustkrebs zeigen sollte. Die Gruppe wies nach, dass mittels intraoperativer Injektion von Isosulfan-Blau der SLN in einem großen Prozentsatz dargestellt werden konnte und mit steigender Erfahrung des Operateurs auch die Erfolgsrate im Bezug auf die Darstellbarkeit stieg. Außerdem wurde nachgewiesen, dass die Wahrscheinlichkeit eine Lymphknotenmetastase histologisch zu verifizieren signifikant höher lag als bei der ALND (35).

Nicht viel später wurde dann von Veronesi et al. in Italien die Lymphszintigraphie zur Identifizierung des SLN eingeführt. Im Jahr 1997 veröffentlichten sie ihre Studie, bei der sie präoperativ ein radioaktiver Marker appliziert haben und dann intraoperativ mittels Gammasonde den SLN identifizierten. Somit gelang es, den SLN in 85% zu detektieren und bei der anschließenden ALND stellte sich heraus, dass der Status des SLN in 97% den axillären Status der restlichen axillären Lymphknoten voraussagte (27).

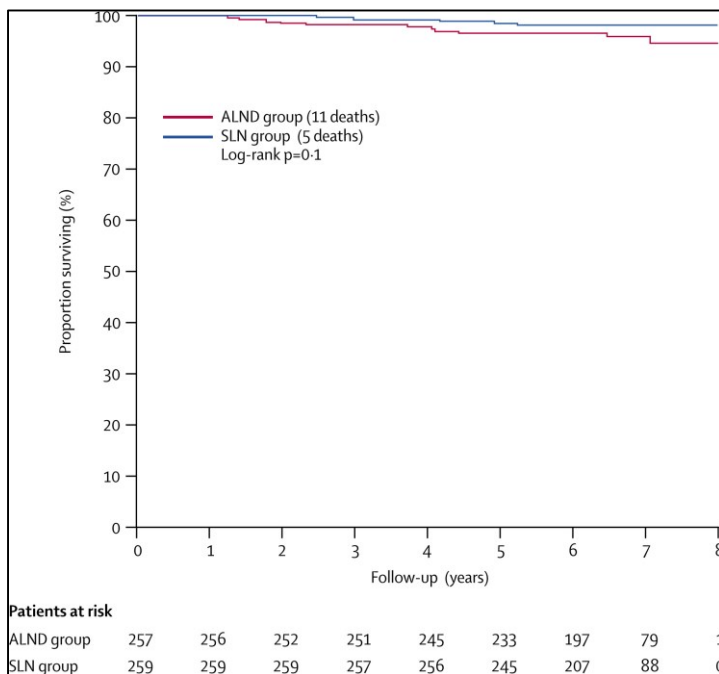
Im Jahre 2003 veröffentlichten Veronesi et al. eine weitere Studie, die belegte, dass die SNB eine effiziente und zuverlässige Methode für das axilläre Staging bei kleinen und nicht fortgeschrittenen Mammakarzinomen darstellt. Sie verglichen eine Gruppe, bei der sie eine SNB mit anschließender ALND durchführte mit einer weiteren Gruppe, bei der die ALND nur bei positivem SLN durchgeführt wurde. Die Ergebnisse

belegten, dass für das Langzeitüberleben die ALND bei histologisch negativem SLN keinen Vorteil brachte (36).

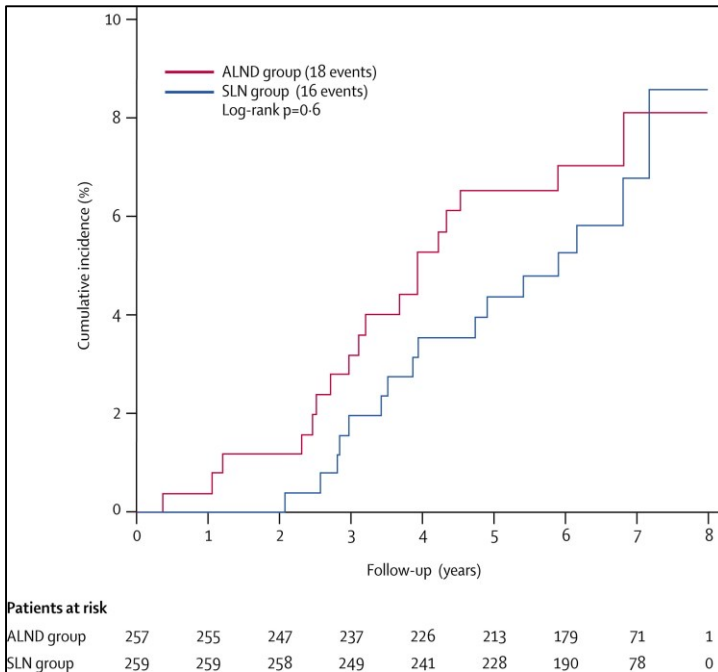
Diese und weitere Studien (21,24,37–40) führten dazu, dass die Theorie des SLN – Konzeptes bestätigt, die SNB beim frühen Mammakarzinom rasch in die Leitlinien aufgenommen und die axilläre Dissektion stark zurückgedrängt wurde (41,42).

Dies trug dazu bei, dass die ALND nur noch bei gezielter Indikation, nämlich einem positiven SLN, durchgeführt wurde.

Eine dieser Studien wurde wiederum von Veronesi et al. durchgeführt und beinhaltete eine Zeitspanne von 7 Jahren Follow-Up. Es wurden zwei Gruppen miteinander verglichen: Bei der ersten Gruppe wurde eine SNB mit anschließender ALND durchgeführt und bei der zweiten Gruppe wurde die ALND nur durchgeführt, wenn der zuvor entnommene SLN nachweislich von Tumorzellen befallen war. Das Gesamtüberleben der darauffolgenden 7 Jahre war gleich (siehe **Abbildung 9**), ebenso wie die Häufigkeit der mit dem Brustkrebs assoziierten Ereignisse nach der Operation (siehe **Abbildung 10**) (43).

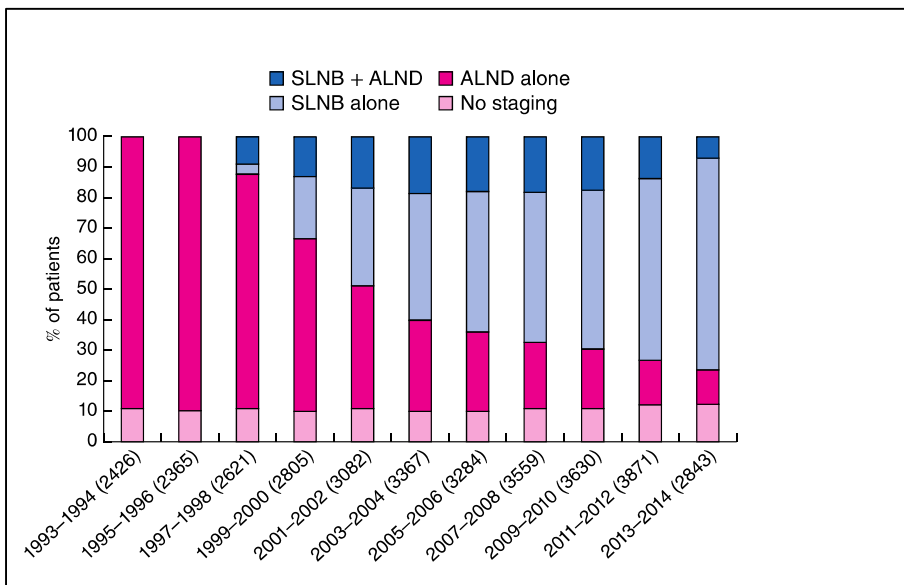


**Abbildung 9: Gesamtüberleben (43)**



**Abbildung 10: Ereignisse nach der Operation, die mit dem Brustkrebs assoziiert wurden (43)**

Im Laufe der kommenden Jahre senkte sich die Anzahl der durchgeführten ALND rapide und die SLNB etablierte sich als sichere Methode zum axillären Staging des frühen Mammakarzinoms (siehe **Abbildung 11**) (44).



**Abbildung 11: Trend des axillären Staging und Management von 1993 – 2014 bei 34037 Patientinnen mit primären, diagnostizierten Brustkrebs im Süden der Niederlande (44)**

#### 1.3.4. Identifizierung des Sentinel-Lymphknotens

Wie oben erwähnt, wurde 1991 am JWCI das Prinzip des „Lymphatic mappings“ eingeführt, indem versucht wurde den Lymphabfluss mittels Isosulfan-Blau darzustellen. Dadurch wurde die SNB, welche eine schonendere Möglichkeit des Stagings darstellte, ermöglicht (8). Daraufhin wurden weitere technische Möglichkeiten für die Identifikation des SLN beim Mammakarzinom entwickelt. Dazu zählen radioaktive Isotope, Isotope kombiniert mit blauem Farbstoff, radioaktiv geleitete Operationen und radioaktiv geleitete Operationen mit vorangegangener Lymphszintigraphie (8,30).

#### 1.3.5. Technik und Durchführung

Es gibt nationale und internationale Leitlinien, die Empfehlungen zur Durchführung der SNB sowie SLN-Szintigraphie aussprechen (12,45–47). Es wird im Rahmen der operativen Therapie eines Mammakarzinoms im nicht fortgeschrittenen Stadium eine SNB empfohlen, um das axilläre Staging der Patientin durchführen zu können. In Österreich sollen Frauen, die an einem Mammakarzinom erkranken, ab dem Jahr 2016 nur mehr in zertifizierten BGZ behandelt werden (48).

#### 1.4. Aktuelle Vorgaben und Leitlinien zur Wächterlymphknotenmarkierung

Die Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin hat in Kooperation mit der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft und der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe im Oktober 2014 eine S1 Leitlinie herausgebracht, die sich mit der Durchführung der Sentinel-Lymphknotenszintigraphie bei anderen Tumoren, aber auch beim Mammakarzinom beschäftigt. In dieser Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin e.V. wird unter dem Punkt Datenakquisition empfohlen: „Alleinige früh- und ggf. spätstatische (ca. 2h oder 4h oder 24h p.i.)

Aufnahmen sind möglich.“ (45). Des Weiteren wird noch auf eine zusätzliche Option für die Darstellung des SLN speziell beim Mammakarzinom verwiesen: Wenn eine Stunde p.i. immer noch kein Lymphknoten zur Darstellung kommen sollte, können Übungen wie eine fünfminütige Massage oder eine Erwärmung der Mamma versucht werden. Wenn auch dies nicht zum Erfolg führen sollte, wird eine subdermale oder subareoläre Nachinjektion empfohlen, welche schlussendlich zum Erfolg führen soll (45).

Beim Mammakarzinom liegt die primäre Priorität bei der Identifizierung jener Patientinnen, die nach der Biopsie einen histologisch verifizierten negativen Nodalstatus aufweisen und damit keine anschließende Therapie mehr benötigen. Es sollte vor der SNB ein mittels Biopsie bestätigtes Mammakarzinom vorliegen, welches einen klinisch negativen Lymphknotenstatus (cN0) aufweist. Bezüglich des Zeitpunktes und der Art der Durchführung verweist diese Leitlinie auf den interdisziplinär abgestimmten Konsensus der deutschen Gesellschaft für Senologie (30), welcher empfiehlt auf die dynamischen Aufnahmen zu verzichten und lediglich früh- und eventuell spätstatische Aufnahmen durchzuführen (45). Laut dieser Leitlinie ist unter Berücksichtigung der korrekten Durchführung der SNB eine 95%ige Erfolgsrate zu erwarten (45).

In den NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines)<sup>®</sup> Breast Cancer, Version Nummer 1/2014, wird die Sentinel-Lymphknotenbiopsie ebenfalls bei klinisch negativem Nodalstatus als Therapie der Wahl zur histologischen Verifizierung des pN genannt. Es werden die Möglichkeiten der subareolären, subdermalen oder peritumoralen Applikation empfohlen, wobei ausdrücklich darauf hingewiesen wird, dass nur bei der peritumoralen Applikation eine sichere Darstellung der parasternalen Abflussbahn gewährleistet ist (46).

Die interdisziplinären S3 Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms von Juli 2012 geht ebenfalls auf die Sentinel-Lymphknotenzinti- bzw. -biopsie näher ein. Es wird bei der operativen Therapie des Mammakarzinoms empfohlen, den pathologischen Nodalstatus (pN) mittels SNB zu erheben. Diese ist gleichzusetzen mit der axillären Dissektion, insofern der pN-Status negativ ist. Ist der

SLN positiv, so müssen mindestens 10 Lymphknoten aus dem Level I und II der Axilla entfernt werden. Ebenso wird eine axilläre Dissektion bei nicht darstellbarem SLN empfohlen. Zum genauen technischen Vorgehen werden keine genaueren Angaben gemacht, jedoch wird wiederholt auf den interdisziplinär abgestimmten Konsensus der Deutschen Gesellschaft für Senologie vom Jahre 2005 verwiesen (30).

Im Jahr 2007 wurde im *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* eine Leitlinie *der European Association of Nuclear Medicine Oncology* mit dem Titel "Sentinel node in breast cancer procedural guidelines" veröffentlicht (47). Als Indikation für die SNB wird ein histologisch verifiziertes Mammakarzinom genannt, welches einer operative Therapie und einem axillären Staging bedarf und bei dem keine palpablen, axillären Lymphknoten festzustellen waren. Subdermale, peritumorale sowie periareoläre Applikationen werden empfohlen, wobei die subdermale Injektion für oberflächlichere Tumoren als ausreichend erachtet wird, peritumorale als Standard für tief liegende Tumoren zu sehen ist und periareoläre Injektionen den Vorteil bieten, dass sie weniger Erfahrung benötigen. Der mögliche Zeitpunkt für die planaren Szintigramme wird mit 15min p.i., 2h-3h p.i. oder 16 - 18h p.i. angegeben. Hier muss angemerkt werden, dass diese Leitlinie nun bereits fast 10 Jahre alt ist und bis heute keine aktuellere Version vorliegt. (47)

Im Jahr 2005 wurde eine Arbeit veröffentlicht, bei der man versucht hat, einen interdisziplinären, abgestimmten Konsensus für die Durchführung der Sentinel-Biopsie zu erarbeiten. Darin werden genaue Angaben zur Identifikation des Sentinel-Lymphknotens, zu den Anforderungen an die Operateure, zu den Radiopharmakern sowie den Injektionstechniken und auch zu den Aufnahmen der Lymphszintigraphie selbst gemacht. Was jedoch die Zeit anbelangt, nach der die Aufnahmen stattfinden sollen, wurden keine Angaben getätigt (30).

### *1.5. Brustzentren in Österreich*

Bis zum Jahr 2016 sollten laut der Europäischen Union alle Frauen, die an einem Mammakarzinom erkranken, in einem dafür vorgesehenen und spezialisierten Zentrum (Brustgesundheitszentrum) behandelt werden. Aus diesem Grund wurde im Jahr 2009 die Österreichische Zertifizierungskommission (ÖZK) gegründet, welche als eigenständige Arbeitsgemeinschaft tätig ist und in Österreich Gesundheitszentren zertifiziert. Es gab im Jahr 2014 insgesamt 25 zertifizierte Brustgesundheitszentren in Österreich, in welchen zu diesem Zeitpunkt schon mehr als 70% der Brustkrebspatientinnen behandelt wurden. Die Kriterien, welche für eine Zertifizierung erfüllt werden müssen, sind genau festgelegt. Krankenhäuser mit einer geringeren Neuerkrankungsrate als 50 pro Jahr sind demnach nicht für die Behandlung von Frauen mit Brustkrebs vorgesehen. Ebenso müssen gewisse Anforderungen bezüglich Behandlung, Betreuung und weiteren Faktoren erfüllt werden, denn jedes Zentrum wird einer jährlichen Qualitätsüberprüfung unterzogen. Die Ergebnisse aller Zentren werden dann im Jahresbericht der ÖZK anonym verglichen (48).

### *1.6. Fragestellung der Diplomarbeit*

Die Frage nach der Wertigkeit des Spätbildes in Bezug auf die Sentinel-Lymphknotenszintigraphie ergab sich aufgrund der unterschiedlichen Aufnahmezeitpunkte, die in den österreichischen Brustzentren nicht identisch sind und auch in den Leitlinien nicht genau definiert werden.

Im Brustgesundheitszentrum Graz wurde im Jahr 2000 ein Protokoll zur SNB eingeführt, in welchem für den Routinefall die Durchführung einer Spätaufnahme am nächsten Tag vorgesehen ist. Nach der periareolären Applikation mit  $4 \times 37$  MBq  $^{99m}\text{Tc}$ -Nanokolloid, erfolgt die Szintigraphie im Regelfall 2 h (Frühbild) und 18 h (Spätbild) p.i. In den Leitlinien wird keine exakte Empfehlung hinsichtlich des Aufnahmezeitpunktes der Szintigraphien ausgesprochen.

Da die Durchführung des Spätbildes in Graz einen erhöhten logistischen Aufwand darstellt (die Patientin muss am Morgen vor der Operation nochmals auf die Klinische Abteilung für Nuklearmedizin transferiert werden), haben wir uns als Ziel dieser Arbeit die Evaluierung des möglichen Mehrwerts der Spätaufnahme gesetzt.

## **2. Material und Methoden**

### *2.1. Allgemeine Daten*

Alle 232 Patientinnen, die von 10/2013 bis 9/2015 an der Grazer Frauenklinik aufgrund eines Mammakarzinoms in Behandlung waren, wurden retrospektiv ausgewertet. Sechs dieser 232 Patientinnen waren an einem bilateralen Mammakarzinom erkrankt, sodass sich die Gesamtanzahl aller verwertbaren Szintigraphien auf 238 belief. Die Daten wurden aus OP-Berichten, Ambulanz Dekursen, Befunden und Krankengeschichten aus Medocs erhoben und in eine Excel Tabelle sowie in ein Case Report Form (CRF) übertragen. Der Zeitraum, in dem die Patientinnen an der Klinischen Abteilung für Gynäkologie operiert worden waren, belief sich auf Oktober 2013 - September 2015 und umfasst somit zwei Jahre. Ausschlusskriterien waren Minderjährigkeit sowie männliches Geschlecht. Es wurden daher nur volljährige, weibliche Patientinnen, die an der UFK Graz im untersuchten Zeitraum operiert wurden, in die Studie aufgenommen. Alle Szintigraphiebilder wurden nochmals retrospektiv gesichtet und sowohl die Früh- als auch Spätbilder verblindet durch zwei Untersucher hinsichtlich der dargestellten Lymphknoten beurteilt und die Ergebnisse mittels Excel Tabelle dokumentiert.

### *2.2. Anonymisierung*

Die Patientendaten wurden in eine Excel Tabelle eingetragen, wobei jeder Patientin eine Nummer zugewiesen wurde, welche sich ebenfalls auf dem zugehörigen CRF wiederfindet. Auf dem ausgefüllten CRF wurden aufgrund des Datenschutzes nur die Nummer und das Geburtsjahr der Patientin vermerkt, um so die Anonymität der Patientinnen zu gewährleisten. Die Nummerierung wurde fortlaufend gewählt und war abhängig vom Jahr, in dem die Patientin operiert worden war. So ergaben sich die Patientennummern:

- im Jahr 2013 von 13/1 bis 13/42
- im Jahr 2014 von 14/1 bis 14/152
- und im Jahr 2015 von 15/1 bis 15/82

### 2.3. Radioaktivität

Die Definition für Radioaktivität lautet: „Bei radioaktivem Zerfall wandelt sich der Atomkern eines chemischen Elements spontan unter Aussendung von Strahlung in den Atomkern eines anderen chemischen Elementes um. Diese Eigenschaft bezeichnet man als Radioaktivität, Nuklide mit dieser Eigenschaft als radioaktive Nuklide.“ (19, Seite 8). Die Einheit der Radioaktivität ist Bequerel (Bq) (50).

Wenn ein Kern immer mit der gleichen Form der Strahlung zerfällt, dann nennt man dies einen „reinen Strahler“ (49). Es gibt mehrere Formen der Strahlung, die man dabei unterscheiden kann:

- $\alpha$  – Zerfall: dabei wird  $\alpha$  – Strahlung emittiert und ein Element A wird durch Abgabe eines Heliumkerns zu Element B.
- $\beta$  – Zerfall: dabei wird  $\beta$  – Strahlung emittiert, hier kann man jedoch nochmal zwei Formen unterscheiden:
  - Bei  $\beta^-$  Strahlung wird aus einem Neutron unter Abgabe eines Elektrons und eines Antineutrinos ein Proton.
  - Bei  $\beta^+$  Strahlung wird aus einem Proton unter Abgabe von einem Positron und einem Neutrino ein Neutron.
- $\gamma$  – Zerfall: dies ist keine echte Kernumwandlung, da sich weder die Ordnungszahl noch die Massenzahl ändert. Hier geht ein durch  $\alpha$ - oder  $\beta$ - Zerfall angeregter Kern in einen Zustand geringerer Energie über, indem er ein Photon abgibt. Dies kann mehrere Sekunden oder Tage so bleiben. Wenn dieser Zustand länger so bleibt, dann nennt man diesen Kern metastabil (m). Die so gewonnenen Nuklide haben keine pharmakologische Wirkung, jedoch werden die  $\gamma$  – Strahler bei der Diagnostik und die  $\beta$  – Strahler bei der Therapie in der Medizin eingesetzt (15,49).

## 2.4. In der Nuklearmedizin verwendete radioaktive Tracer

Um die verwendeten Tracer beschreiben zu können, muss man sich zuerst deren Prinzip vor Augen führen. Ein Tracer besteht immer aus 2 Komponenten: (29)

- Einem radioaktivem Isotop (in unserem Fall  $^{99m}\text{Tc}$ )
- und einem Pharmakon/Trägersubstanz (in unserem Fall Nanokolloid) (29)

Nanokolloid gehört zu der Gruppe der Kolloide und besteht aus humanen Serumalbumin und Zinn(II)-chlorid-dihydrat (51). Ein Kolloid definiert sich dadurch, dass Teilchen möglichst fein in einem Medium verteilt sind, diese zwei Komponenten sich aber kaum oder gar nicht miteinander verbinden können. Die Partikelgröße dieser Teilchen liegt zwischen 1-1000 nm (52).

Verschiedene radioaktiv markierte Kolloide stehen für die Applikation zur Verfügung. Alle diese Kolloide sind mit Technetium ( $^{99m}\text{Tc}$ ) markiert, welches ein Übergangselement der 7. Gruppe im Periodensystem ist (29,47).  $^{99m}\text{Tc}$  ist ein reiner  $\gamma$ -Strahler, der mittels Molybdän-Technetium-Generator, einem Nuklidgenerator, für nuklearmedizinische Zwecke erzeugt wird. Dabei wird aus dem Mutternuklid Molybdän ( $^{99}\text{Mo}$ ) mittels  $\beta$  – Zerfall  $^{99m}\text{Tc}$  hergestellt. Daraus wird dann mittels Ionenaustauscher  $^{99m}\text{Tc}$  – Pertechnetat ausgewaschen, welches für die Herstellung aller Technetium-haltigen Radiopharmaka verwendet wird.  $^{99m}\text{Tc}$  hat eine Halbwertszeit von 6 Stunden und weist eine geringe Strahlenbelastung für die PatientInnen auf (49).

Die verschiedenen Kolloide haben unterschiedliche Partikelgrößen. In verschiedenen Ländern werden unterschiedliche Kolloide bevorzugt. Die drei gängigsten applizierten Stoffe sind  $^{99m}\text{Tc}$  Nanokolloid mit einer Teilchengröße von 5 - 100nm,  $^{99m}\text{Tc}$  Antimonsulfid mit einer Teilchengröße von 3 - 30nm und  $^{99m}\text{Tc}$  Sulfur Kolloid mit einer Teilchengröße von 15 - 5000 nm. In Europa wird vor allem das  $^{99m}\text{Tc}$  Nanokolloid verwendet, in den USA  $^{99m}\text{Tc}$  Sulfur Kolloid und in Kanada und Australien  $^{99m}\text{Tc}$  Antimonsulfid (47).

Im Allgemeinen kann man sagen, dass eine unterschiedliche Partikelgröße eine unterschiedlich lange Anreicherungszeit im Lymphknoten bedingt (47). In der S1 Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin und in der deutschen Literatur werden Partikel mit einer Teilchengröße zwischen 20 - 100 nm empfohlen (9,29,45), wohingegen in der Leitlinie „Sentinel node in breast cancer procedural guidelines“, welche im Jahr 2007 erschienen ist, eine Teilchengröße von 100 - 200 nm als ideal erachtet wird. Bei dieser Partikelgröße wird das Verhältnis zwischen dem raschen Abtransport der Substanz über die Lymphe und der Anreicherung im Lymphknoten selbst als ideal erachtet (47). Generell sollte die Menge des radioaktiven Tracers so gewählt werden, dass auch unter Berücksichtigung des radioaktiven Zerfalls, der Empfindlichkeit der Messsonde und einiger anderer Faktoren zum Zeitpunkt der Operation immer noch eine ausreichende Radioaktivität nachweisbar ist (45).

### *2.5. Injektionstechniken*

In den aktuellen Guidelines und unterschiedlichen Literaturangaben werden verschiedenste Möglichkeiten zur Wächterlymphknotenmarkierung beschrieben. Im Wesentlichen kann man den Tracer peritumoral, intratumoral, intrakutan, subkutan, subareolär oder periareolär applizieren. In Bezug auf die Darstellung der axillären Lymphknoten gibt es keinen nachgewiesenen Unterschied (9,30). Die intra- und subkutane, sowie die sub- und periareoläre Injektionstechnik basieren auf der Annahme, dass die Brustdrüse und die darüber gelegene Haut denselben Lymphabfluss haben, weil sie beide in der Embryonalperiode aus dem Ektoderm hervorgegangen sind (9).

Die periareoläre Injektion bietet den Vorteil, dass sie leichter durchzuführen ist und nicht so viel Erfahrung benötigt. Sie lässt sich somit auch oder vor allem bei nicht oder nur schwer tastbaren Tumoren anwenden (47). Nachteil ist, dass die Darstellung von parasternalen Lymphknoten bei dieser Art der Applikation nicht sicher gewährleistet werden kann (45).

Die peritumorale Applikation wird bei tief gelegenen Tumoren empfohlen, sollten diese jedoch nicht tastbar sein, so kann man die Injektion sonographisch oder mammographisch gestützt durchführen, um eine sichere Injektion in das peritumorale Parenchym zu garantieren. Für die intratumorale Applikation gibt es bis jetzt noch keine Evidenz (30,47).

Die intrakutane Applikation bietet zwei Vorteile:

- Aus anatomischen Studien ist hervorgegangen, dass es mehr Lymphe in der Haut als im Parenchym gibt. Somit kommt es bei einer intrakutanen Applikation zu einem schnelleren Abtransport der Lymphe und einer höheren Wahrscheinlichkeit der Darstellung der Lymphbahn, die zum SLN drainiert.
- Die Lokalisation der Injektion ist frei wählbar und es ist leichter, den Tracer bei nicht palpablen Tumoren zu applizieren (9). Laut einer Publikation, bei der man die peritumorale mit der periareolären subkutanen Applikationsmethode verglichen hat, ist die periareoläre Methode eine zuverlässige und einfacher anzuwendende (53).

## *2.6. Single-photon emission computed tomography (SPECT)*

Zusätzlich zum Spätbild hat man die Möglichkeit, ergänzend eine SPECT-CT durchzuführen, welche primär der genaueren anatomischen Zuordnung dient, aber auch eine wertvolle Hilfestellung bei der Detektion unklarer Traceranreicherungen bieten kann. Die SPECT-CT wird auch unter bestimmten Indikationen wie Übergewicht des/der PatientenIn, extraaxillärem Lymphabfluss oder voroperierter Brust empfohlen (54).

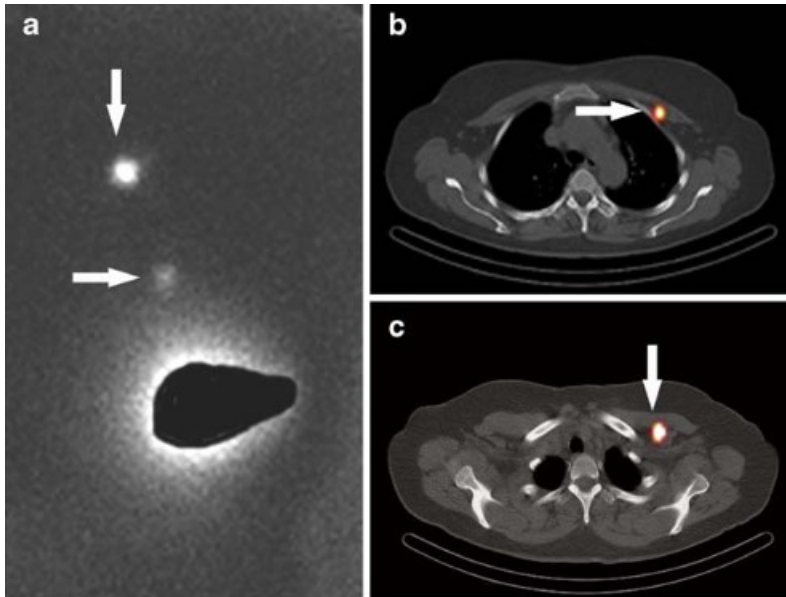
Dabei wird eine low-Dose CT mit einer Szintigraphie kombiniert, um auch den Ort einer flauen Anreicherung genauer detektieren zu können.

Die SPECT mit kombinierter Computertomographie, kurz SPECT-CT genannt, ist eine Zusatzaufnahme zu den planaren Szintigrammen. Diese haben den Nachteil, dass man nur zweidimensionale Informationen über die Verteilung des radioaktiven

Tracers im Patienten erhält und somit die Information für die Tiefe fehlt. Um eine dreidimensionale Darstellung zu erhalten, muss man eine Schnittbildtechnik durchführen (15,49,50). Ein weiterer Vorteil besteht in der Möglichkeit, die SPECT mit einem CT, MRT oder auch PET zu überlagern. So werden zum Beispiel bei der sogenannten SPECT-CT eine 2-Kopf-Gammakamera mit einem Computertomographen vereint (50). Der Nachteil der SPECT besteht darin, dass die Aufnahmen je nach System oft bis zu einer halben Stunde in Anspruch nehmen können. Das bedeutet, dass die Verteilung des Nuklids zu einem bestimmten Zeitpunkt nicht messbar ist, was eine SPECT bei schnelleren Stoffwechselfvorgängen nicht möglich macht. Sie ist daher lediglich bei einer langsamen Tracerkinetik anwendbar (15,50).

Empfohlen wird die Untersuchung vor allem bei der Lokalisierung von extraaxillären Lymphknoten, wenn der SLN in der planaren Szintigraphie nicht oder nur flau zur Darstellung (siehe **Abbildung 12**) (55).

Neben der SPECT-CT gibt es bei einem unklaren Szintigraphiebefund auch die Möglichkeiten der Bewegungsübungen, Erwärmung der Mamma, Massage der Einstichstelle oder der Reinjektion, um so zur Darstellung des SLN zu gelangen (45,55). Jedoch sind sowohl Reinjektion als auch eine zusätzlich durchgeführte SPECT-CT mit zusätzlicher Strahlenexposition für den Patienten/die Patientin sowie höheren Kosten verbunden (55).



**Abbildung 12: a: planare, anteriore Szintigraphieaufnahme einer linken Brust mit fraglicher Traceranreicherung (horizontaler Pfeil), b+c: SPECT-CT Bilder die zeigen, dass beide Lnn. zwischen den Mm. pectorales liegen (56)**

### 2.7. Vorgehen am BGZ Graz

Am BGZ Graz wird als radioaktiver Tracer  $^{99m}\text{Tc}$  Nanokolloid verwendet. Dieses wird in Europa am häufigsten eingesetzt und weist eine Partikelgröße von 5-100 nm auf (47).

Im Jahr 2000 ist an der Klinischen Abteilung für Nuklearmedizin ein Protokoll zur Durchführung der Sentinel Node Markierung eingeführt worden. Laut diesem Protokoll wird für die Routineuntersuchung ein szintigraphisches Früh- und Spätbild definiert. Das Frühbild ist eine planare Szintigraphie, die am präoperativen Tag 10 Minuten bis 2 Stunden p.i. angefertigt wird. Die planaren Szintigramme werden von anterior und seitlich gemacht. Das Spätbild ist ebenso eine planare Aufnahme, die im BGZ Graz am Morgen der Operation 18-24 Stunden p.i. durchgeführt wird.

Die häufigste in Graz an der Klinischen Abteilung für Nuklearmedizin praktizierte Injektionstechnik ist die subkutane, periareoläre Applikation, bei der vier mal rund um die Areola in etwa 37 MBq  $^{99m}\text{Tc}$  appliziert werden. Die periareoläre Tracerapplikation ist sowohl in den Früh- als auch in den Spätaufnahmen gut sichtbar. Die peritumorale Tracerapplikation wird lediglich bei tastbaren Tumoren, die einen kleinen

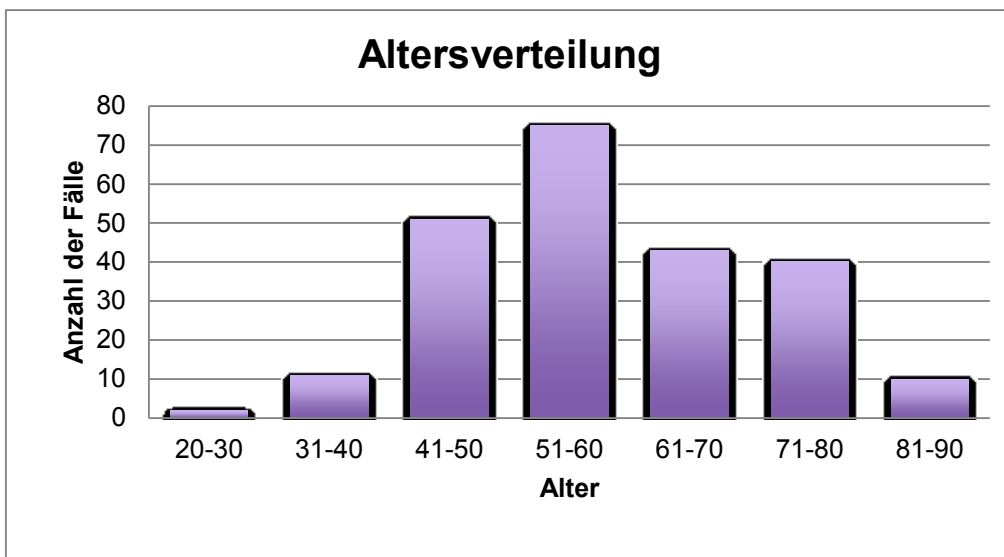
Prozentanteil der Fälle ausmachen, durchgeführt. Bei allen unseren Patientinnen wurde  $^{99m}\text{Tc}$  Nanokolloid als radioaktiver Tracer verwendet und die planaren Szintigramme fanden regulär 2 Stunden und 18 Stunden p.i. statt, wobei nicht bei allen Patientinnen eine Spätaufnahme durchgeführt wurde. Dies hatte verschiedene Gründe, die in den meisten Fällen auf eine zeitliche Komponente zurückzuführen waren. So erlaubte es der Operationsplan beispielweise nicht immer, dass die Patientinnen am Morgen der Operation nochmals auf die Klinische Abteilung für Nuklearmedizin transportiert werden konnten.

Bei 209 von 238 (87,8%) Patientinnen wurden die regulär geplanten Spätaufnahmen am Morgen vor der Operation durchgeführt. Neben der Spätaufnahme wurde im Regelfall auch eine SPECT-CT durchgeführt.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1. Patientendaten

Das mittlere Alter der Patientinnen betrug 60,1 (24 bis 89 Jahre) (siehe **Abbildung 13**). Es wurden 124 Tumore (52,1%) der rechten und 114 Tumore (47,9%) der linken Brust behandelt, wobei 6/232 Patientinnen (2,6%) an einem bilateralen Mammakarzinom erkrankt waren.

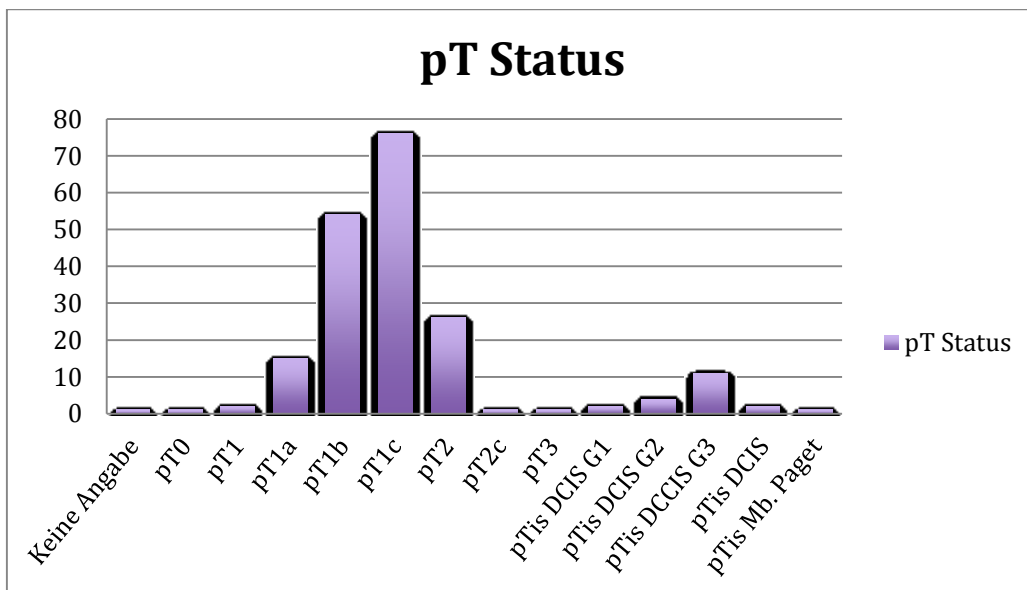


**Abbildung 13: Altersverteilung des gesamten Patientinnenkollektivs**

Es wurden auch Patientinnen in die Studie miteingeschlossen, die eine neoadjuvante Chemotherapie erhalten haben. Insgesamt haben 41/232 (17,7%) Patientinnen eine neoadjuvante Chemotherapie erhalten, wobei 27/41 die Chemotherapie vor der SNB und 14 nach der SNB erhalten haben. Die Tumorstadien reichten bei den Patientinnen ohne neoadjuvanter Chemotherapie von pT0 bis pT3 (siehe **Abbildung 14** und **Tabelle 2**) und bei den Patientinnen, die eine neoadjuvante Chemotherapie erhalten haben von yT0 bis yT2 (siehe **Abbildung 15** und **Tabelle 3**). Klinisch wiesen alle Patientinnen einen negativen Nodalstatus auf (12,30,46). Die genaue Verteilung des pN Status ist der **Abbildung 16** zu entnehmen.

**Tabelle 2: Klinische und pathologische Charakteristiken der Patientinnen ohne neoadjuvanter Chemotherapie**

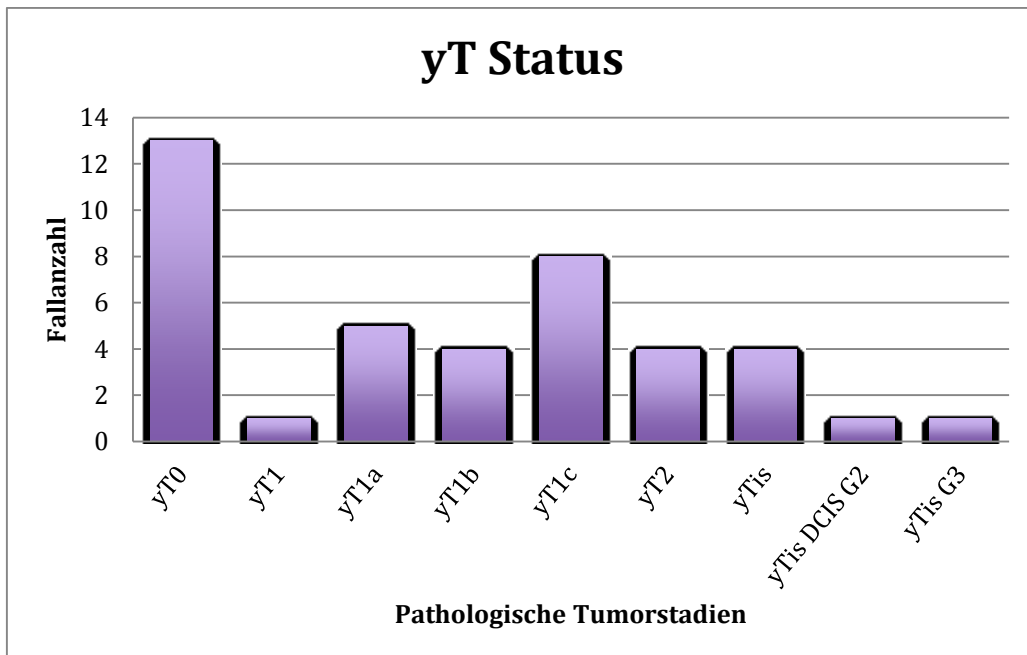
Parameter	Patientinnen ( n= 197)
Mittleres Alter (Spanne)	60,1 (24 – 89)
pT Stadium (%)	
pT0	1 (0,5%)
pTis (DCIS)	19 (9,6%)
pT1	2 (1%)
pT1a	15 (7,6%)
pT1b	54 (27,4%)
pT1c	76 (38,6%)
pT2	26 (13,2%)
pT2c	1 (0,5%)
pT3	1 (0,5%)
Andere	2 (1%)



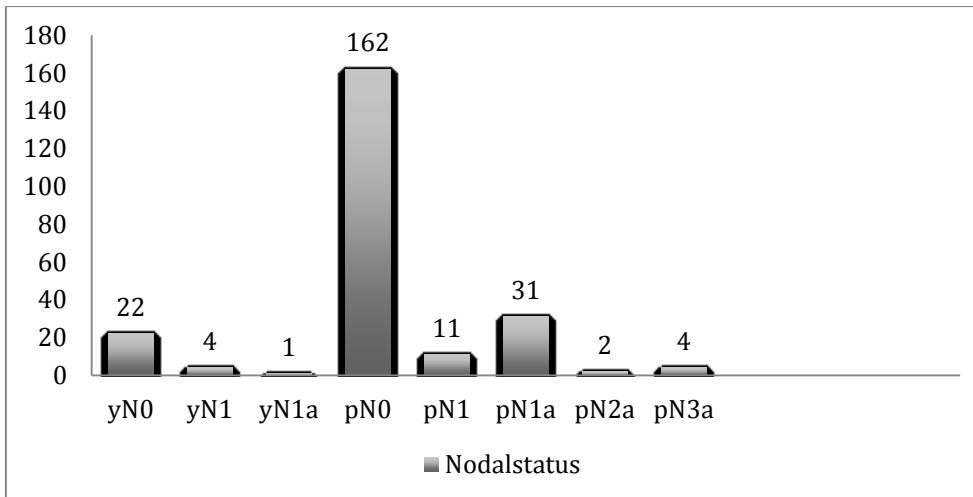
**Abbildung 14: Pathologische Tumorstadien der Patientinnen ohne neoadjuvanter Chemotherapie**

**Tabelle 3: Klinische und pathologische Charakteristiken der Patientinnen mit neoadjuvanter Chemotherapie**

Parameter	Patientinnen ( n= 41)
yT Stadium (%)	
yT0	13 (31,7%)
yTis (DCIS)	1 (2,4%)
yT1	1 (2,4%)
yT1a	5 (12,2%)
yT1b	4 (9,8%)
yT1c	8 (19,5%)
yT2	4 (9,8%)
Andere	5 (12,2%)



**Abbildung 15: Pathologische Tumorstadien der Patientinnen mit neoadjuvanter Chemotherapie**



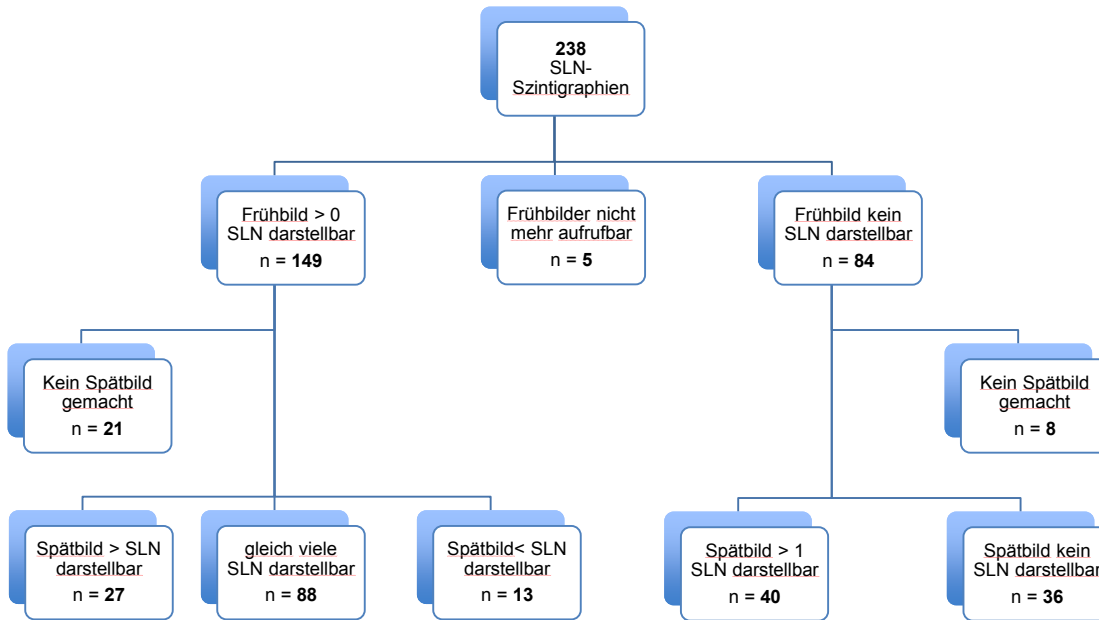
**Abbildung 16: Pathologischer Nodalstatus aller Patientinnen**

Insgesamt wurden 238 Sentinel-Lymphknotenszintigramme retrospektiv ausgewertet. Die Erfolgsrate der Darstellung des SLN lag bei den Frühbildern bei 62,6%, die Gesamterfolgsrate unter Einbeziehung der Spätaufnahmen betrug 81,1%. Das entspricht 193 von 238 Szintigraphien.

Von den verbliebenen 45 negativen Szintigraphien wurden bei 33/45 (73,3%) zusätzlich intraoperativ blauer Farbstoff appliziert, wodurch bei 31/33 Fällen (94%) ein oder mehrere SLN identifiziert werden konnte(n). Somit ergibt sich durch die kombinierte Anwendung von Szintigraphie und intraoperativ appliziertem blauem Farbstoff für die Darstellung des SLN eine Gesamterfolgsrate von 94,1%, das entspricht 224/238 Fällen.

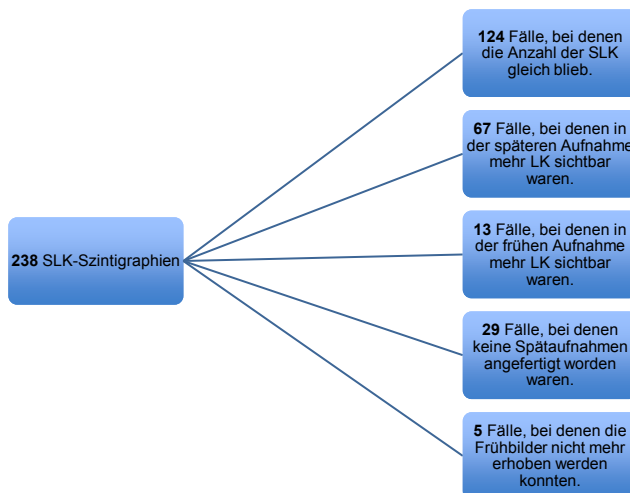
**Tabelle 4: Prozentuelle Auswertung der Ergebnisse**

Sichtbare SLN	Frühaufnahme	Spätaufnahme
0	84 (35,3%)	40 (16,8%)
1	122 (51,3%)	121 (50,8%)
2	19 (8%)	38 (16%)
3	7 (3%)	7 (3%)
>3	1 (0,4%)	3 (1,3%)



**Abbildung 17: Übersicht der Szintigraphieergebnisse**

Bei 29/238 Patientinnen (12,2%) wurden, unabhängig vom Ergebnis der Frühaufnahmen, keine Spätaufnahmen mehr angefertigt und bei 5/238 (2,1%) Szintigraphien konnten die Frühbilder, die laut Dokumentation durchgeführt worden waren, nicht mehr aus dem Archiv geladen werden (siehe **Abbildung 17**). Somit sind bei 204 Patientinnen (85,7%), die in die Studie eingeschlossen wurden, beide Aufnahmen durchgeführt worden.



**Abbildung 18: Übersicht über die Vergleiche der Szintigraphieaufnahmen**

### *3.2. Zusätzlicher Einsatz von blauem Farbstoff*

Bei 46/238 (19,3%) der Fälle wurde zusätzlich zum radioaktiven Tracer intraoperativ ein blauer Farbstoff appliziert, um den SLN sichtbar zu machen. Bei 44/46 Fällen (95,7%) war die Darstellung eines oder mehrerer SLN mit dieser Methode möglich. Bei 33/46 (71,8%) der Fälle wurde der blaue Farbstoff aufgrund eines negativen Szintigraphiebefundes angewandt und bei den restlichen 13/46 (28,3%) Fällen wurde trotz eines positiven Szintigraphiebefundes eine zusätzliche Injektion von blauem Farbstoff durchgeführt.

### *3.3. Frühbilder $\geq 1$ SLN*

Bei 149 Frühaufnahmen, bei denen  $\geq 1$  SLN zur Darstellung kam, wurden im Anschluss aus verschiedenen Gründen bei 21 keine weiteren Aufnahmen mehr angefertigt. Somit war es uns möglich, effektiv 128 Früh- mit 128 Spätbildern zu vergleichen.

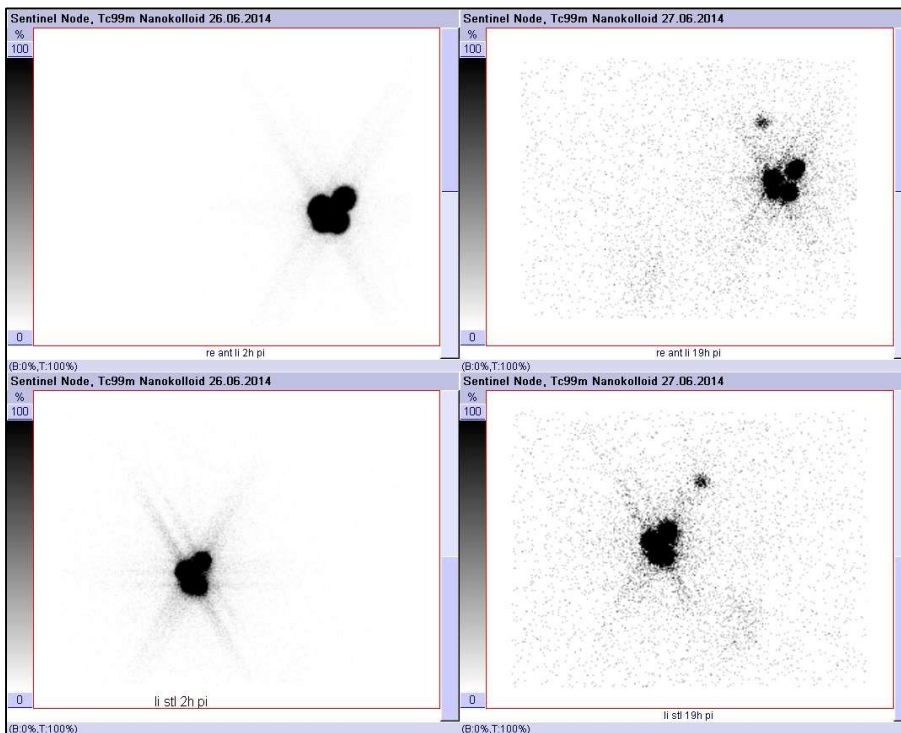
Es stellte sich heraus, dass in 88/128 Fällen (68,6%) die beiden Aufnahmen den gleichen Befund ergaben, bei 27/128 Fällen (21,1%) mehr Lymphknoten in der späten Aufnahme zur Darstellung kamen und bei 13/128 Fällen (10,2%) weniger Lymphknoten dargestellt wurden.

### *3.4. Frühbilder $< 1$ SLN*

Wenn man sich die Ergebnisse der 84 Aufnahmen ansieht, bei denen in der Frühaufnahme kein Lymphknoten darstellbar war, so wurden auch hier bei 8 Patientinnen keine spät-statischen Szintigramme mehr angefertigt. Bei den verbliebenen 76 Fällen war das Spätbild in 40/76 Fällen (52,6%) zielführend und brachte einen oder mehrere SLN zur Darstellung (siehe **Abbildung 20**). Ein Beispiel

zweier Szintigramme, bei denen in der Frühaufnahme kein Lymphknoten darstellbar war, die anschließende Spätaufnahme aber einen Informationsgewinn brachte, ist in **Abbildung 19** dargestellt.

In 36/76 Fällen (47,4%) war auch in den späten Szintigrammen kein SLN detektierbar und somit auch nicht markierbar.



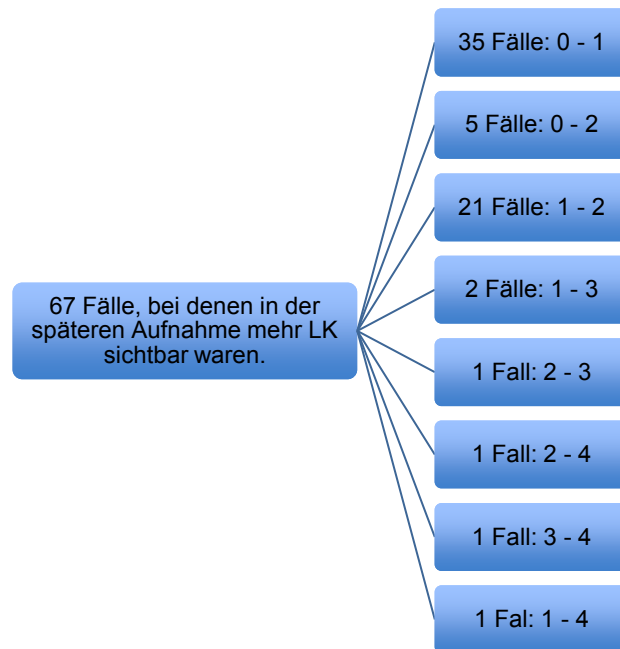
**Abbildung 19: Früh- und Spätbilder der Patientin 14/46**

### *3.5. Frühbilder versus Spätbilder*

Zum Vergleich konnten 204/238 Aufnahmen, bei denen sowohl Früh- als auch Spätbilder angefertigt wurden, herangezogen werden. Die durchschnittliche Anzahl an dargestellten Lymphknoten bei den 204 Frühbildern betrug  $< 1$  (0,79) SLN, wohingegen bei den Spätaufnahmen der Durchschnitt bei  $> 1$  (1,09) SLN lag.

In 124/204 Fällen (60,8%) waren die beiden Szintigramme identisch. In 67/204 Fällen (32,8%) waren in der späten Aufnahme mehr LK zu sehen (siehe **Abbildung 20**).

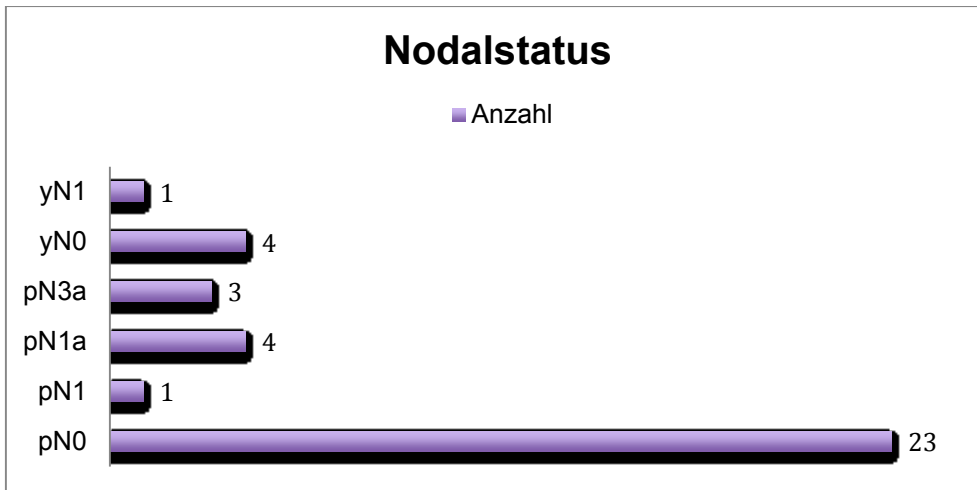
In 13/204 Fällen (6,4%) waren in der frühen Aufnahme mehr LK zu sehen.



**Abbildung 20: Szintigraphieaufnahmen, bei denen in der Spätaufnahme mehr LK darstellbar waren**

### 3.6. Tumorstadien der szintigraphisch negativen Patientinnen

Insgesamt gab es 36 Patientinnen, bei denen weder mittels Früh- noch Spätbild ein SLN detektiert werden konnte. Der pN Status dieser 36 Patientinnen ist in **Abbildung 21** veranschaulicht.



**Abbildung 21: pN/yN Status der 36 Patientinnen, bei denen kein SLN darstellbar war.**

### *3.7. Zusätzliche SPECT-CT*

Ergänzende SPECT-CT Untersuchungen wurden bei 203/238 Fällen (85,3%) im Anschluss an die Spätaufnahmen durchgeführt. Bei 35/238 der Fälle (14,7%) wurde auf ein SPECT-CT verzichtet. Von diesen 35 Fällen entfielen 13 (37,1%) auf Szintigraphien, bei denen keine Spätaufnahmen gemacht worden waren; 20 (57,1%) auf Szintigraphien, bei denen Früh- und Spätbilder durchgeführt worden waren und 2 (5,7%) auf Szintigraphien, bei denen zwar beide Aufnahmen durchgeführt worden waren, aber die Frühbilder nicht mehr erhoben werden konnten.

#### 4. Diskussion

Die Entwicklung der SNB war ein großer Fortschritt bei der operativen Therapie und dem axillären Staging von primär lymphogen metastasierenden Tumoren (33). Beim Mammakarzinom haben viele Studien ein gleichwertiges Ergebnis in Bezug auf das Langzeitüberleben und die Zuverlässigkeit für das axilläre Staging gegenüber der ALND nachgewiesen (27,57,58). Die geringere Morbidität und die weniger invasive sowie radikale Vorgehensweise führten dazu, dass die SNB zur Methode der Wahl für das axilläre Staging wurde (24,25).

Wie schon oben erwähnt, ist für die Indikation ein klinisch negativer Nodalstatus Voraussetzung (29). Nach prä- oder intraoperativer Markierung mittels radioaktivem Tracer und/oder Isosulfan Blau wird der SLN mittels Gammasonde und/oder Blaufarbstoff identifiziert und entfernt. Anschließend wird er histologisch untersucht und das Ergebnis dem Operateur mitgeteilt. Handelt es sich um einen Lymphknoten ohne Tumorzellbefall, kann auf eine ALND verzichtet werden. Ist der histologische Befund allerdings positiv und der SLN weist einen metastatischen Befall auf, so muss eine ALND der Level I und II erfolgen (12,46,49).

Obwohl die SNB unumstritten die primäre Empfehlung für das axilläre Staging bei klinisch negativem Nodalstatus und nicht fortgeschrittenen Mammakarzinom darstellt (12,46,47,60), gibt es in Bezug auf die Durchführung der Sentinel-Lymphknotenszintigraphie verschiedene Protokolle und Leitlinien, die sich in einigen Punkten deutlich voneinander unterscheiden. Uneinigkeit herrscht in Bezug auf die Aktivitätsmenge, die genaue Applikationstechnik, den verwendeten radioaktiven Tracer und auch den besten Zeitpunkt für die Szintigraphieaufnahme(n) (23,47,53,58,59,61–65). In Anbetracht der vielen verschiedenen Faktoren, die bei der Wächterlymphknoten Markierung zusammen spielen, kann unsere Frage nach der Wertigkeit der Spätaufnahme nicht beantwortet werden, ohne auf diese Faktoren näher einzugehen.

- Die *Aktivitätsmenge* ist entscheidend. Im Allgemeinen werden, wenn bei einer Sentinel-Lymphknotenszintigraphie Spätaufnahmen geplant sind, höhere Aktivitätsmengen und radioaktive Tracer mit größeren Partikeln empfohlen (47,66). Bei durchgeführter Applikation am präoperativen Nachmittag werden in den unterschiedlichen Leitlinien etwa 150 MBq empfohlen. Bei unserer Studie wurden 4 x 37 MBq <sup>99m</sup>Tc Nanokolloid periareolär subkutan appliziert, das entspricht 148 MBq und somit den Leitlinien (54). Durch eine ausreichend hohe Aktivitätsmenge ist die Traceranreicherung in der planaren Szintigraphie sowie in der SPECT-CT auch nach 18 Stunden p.i. gegeben.

- Der verwendete *radioaktive Tracer* ist, je nach geografischer Region, unterschiedlich. In Europa wird vor allem <sup>99m</sup>Tc Nanokolloid mit einer Teilchengröße von 5 – 100nm, in den USA <sup>99m</sup>Tc Sulfur Kolloid mit einer Teilchengröße von 15 – 5000 nm und in Kanada und Australien <sup>99m</sup>Tc Antimonsulfid mit einer Teilchengröße von 3 – 30nm verwendet (47). Die Partikelgröße ist entscheidend für die Anreicherungszeit des radioaktiven Tracers im Lymphknoten (47).

In den unterschiedlichsten Leitlinien herrscht Einigkeit dahingehend, dass eine möglichst ideale Ausgeglichenheit zwischen Abtransport und Anreicherung im Lymphknoten bzw. -system bestehen soll. Das in Europa und auch bei unserer Studie verwendete <sup>99m</sup>Tc Nanokolloid entspricht von seiner Partikelgröße her eher einem kleineren Kolloid. Es wird nach der Applikation schneller abtransportiert, reichert sich aber doch lang genug im Lymphknoten an, um Aufnahmen nach 18 Stunden zu ermöglichen (47,54).

- Die *Injektionsstelle bzw. -technik* ist nicht so sehr entscheidend, da in den verschiedenen Leitlinien mehrere Verfahren als gleichwertig erachtet werden (54,61). Es wird empfohlen, bei tief gelegenen Tumoren eine zusätzliche peritumorale Applikation durchzuführen (47). Bei der periareolären Applikation wird der Vorteil genannt, dass sie leichter durchzuführen und somit auch für nicht so erfahrenes Personal leicht anzuwenden ist (47,62,67). Intradermale

scheint der subkutanen Applikation überlegen zu sein, vor allem in Bezug auf den zeitlichen Faktor (63,64). Studien, welche die *subkutane peritumorale* Applikation mit der *intradermalen periareolären* Applikation verglichen haben, haben gezeigt, dass die Detektionsrate mit der *intradermalen periareolären* Applikation höher ist (61–65,67). Diesbezüglich sind jedoch weitere Studien notwendig.

Die subkutane, periareoläre Applikationsweise, die bei unserer Studie angewandt wurde, entspricht den nationalen sowie internationalen Leitlinien und Empfehlungen. Die Menge des radioaktiven Tracers sollte so gewählt werden, dass auch unter Berücksichtigung des radioaktiven Zerfalls und der Empfindlichkeit der Messsonde zum Zeitpunkt der Operation immer noch eine ausreichende Radioaktivität nachweisbar ist (45).

- Der oder die *Aufnahmezeitpunkt(e)* ist/sind in den Guidelines nicht eindeutig definiert (12,30,45–47,54). Entweder wird die Möglichkeit für Früh- sowie Spätbilder offen gelassen (45,47) oder es wird nicht näher auf den/die Aufnahmezeitpunkt(e) eingegangen (12,46).

Im BGZ Graz ist es seit der Einführung des Protokolls im Jahre 2000 üblich, planare szintigraphische Früh- und Spätbilder durchzuführen. Dazu wird der Patientin am Nachmittag vor der Operation an der Klinischen Abteilung für Nuklearmedizin der Tracer appliziert. Anschließend werden 2 Stunden p.i. planare Aufnahmen angefertigt und die Patientin wieder auf die Klinische Abteilung für Gynäkologie zurückgebracht. Am nächsten Tag wird die Patientin vor der Operation nochmals auf die Klinische Abteilung für Nuklearmedizin transferiert, um planare Aufnahmen 18 Stunden p.i. mitsamt einer SPECT-CT durchzuführen. Aus diesen Untersuchungen ergibt sich dann der Befund, der dem gynäkologischen Operationsteam übermittelt wird und als Grundlage für das weitere Vorgehen bei der intraoperativen SNB dient.

Obwohl man sich in Bezug auf die vorher genannten Faktoren in der Literatur uneinig ist, herrscht Konsens in Bezug auf die intraoperative Detektion, bei der ein

radioaktiver Tracer, ein blauer Farbstoff oder die Kombination aus beiden verwendet werden kann (12,30,47,59,68).

Es wurde in Studien zwar belegt, dass die Kombination aus blauem Farbstoff und radioaktivem Tracer eine höhere Erfolgsrate für die Darstellung eines SLN hat, jedoch sind bis zu diesem Zeitpunkt die Indikationen nicht ausreichend geklärt. Bei Patientinnen mit neoadjuvanter Chemotherapie oder positiver Lymphszintigraphie scheint der zusätzliche Einsatz von blauem Farbstoff nicht indiziert zu sein (69).

Das Augenmerk dieser Arbeit wurde auf den bestmöglichen Zeitpunkt für die planare Szintigraphie bei der Wächterlymphknoten Markierung gelegt. Im Speziellen widmeten wir uns der Rolle des Spätbildes und dessen Wertigkeit hinsichtlich des möglichen Informationsgewinns und einer daraus resultierenden Befunderweiterung.

Die wenigen Vergleichsstudien, die es zu dieser Fragestellung gibt (59,70–76), unterscheiden sich bezüglich der Radiopharmaka, der Aktivitätsmengen und des gewählten Aufnahmezeitpunktes. In Kanada und Australien wird vermehrt  $^{99m}\text{Tc}$  Antimonsulfid mit einer Partikelgröße zwischen 3 – 30nm eingesetzt (47) und mit diesem Tracer wurden zwei Studien veröffentlicht (59,71).

Die erste Studie von Sadeghi et al. im Jahr 2009 umfasste 75 retrospektiv ausgewertete PatientInnen, die eine intradermale periareoläre Injektion von  $^{99m}\text{Tc}$  Antimonsulfid erhalten haben. Anschließend wurden 2 Minuten p.i. statische Aufnahmen von vorne und seitlich angefertigt. Wenn kein SLN darstellbar war, wurden die Bilder innerhalb von 5,10, 30, 60, 90, 150 und 180 Minuten p.i. solange wiederholt, bis ein SLN darstellbar war. Die Erfolgsrate lag bei 96% und lediglich bei 4 Patientinnen konnte kein SLN nachgewiesen werden. Sadeghi et al. kamen zu dem Schluss, dass aufgrund der schnellen Traceraufnahme durch die intradermale Applikation und die kleine Partikelgröße eine Szintigraphieaufnahme 30 Minuten p.i. ideal wäre und eine spätere Aufnahme keine Befunderweiterung mehr bringen würde (59).

Die zweite Studie wurde von Jangjoo et al. 2010 veröffentlicht und behandelte 80 PatientInnen, die retrospektiv ausgewertet worden waren. Auch hier wurden 37 MBq  $^{99m}\text{Tc}$  Antimonsulfid periareolär intradermal appliziert und Szintigraphien 30 Minuten und 20 Stunden p.i. durchgeführt. Die Szintigraphien wurden anschließend miteinander verglichen. Die Erfolgsrate lag bei über 98% und bei 77 PatientInnen waren die Resultate der Früh- und Spätbilder ident. Laut diesem Ergebnis gibt es keine Indikation für eine Spätaufnahme, jedoch wird auf den Vorteil bezüglich des fehlenden zeitlichen Drucks hingewiesen, der aufgrund der langen Zeitspanne zwischen Szintigraphie und Operation nicht entsteht (71).

In den Jahren 2001 bis 2015 erschienen insgesamt 4 Studien, welche als Radioaktiven Tracer  $^{99m}\text{Tc}$  Sulfur Kolloid verwendeten (70,73–75).  $^{99m}\text{Tc}$  Sulfur Kolloid wird vor allem in den USA genutzt und hat eine Partikelgröße zwischen 5 - 5000nm (47).

Wang et al. veröffentlichten 2015 die aktuellste dieser 4 retrospektiven Studien, bei der 255 PatientInnen ausgewertet worden waren. Das Patientenkollektiv war in zwei Gruppen geteilt worden - je nachdem welches der beiden vorhandenen Protokolle für die präoperative Durchführung der Sentinel-Lymphknotenszintigraphie verwendet worden war. Gruppe A enthielt 152 PatientInnen, bei denen Früh- sowie Spätaufnahmen durchgeführt worden waren und bei Gruppe B handelte es sich um 102 PatientInnen, bei welchen nur eine Frühaufnahmen durchgeführt worden war. Bei Gruppe A wurden 74 MBq  $^{99m}\text{Tc}$  Sulfur Kolloid intradermal und subdermal peritumoral appliziert und anschließend 5 Minuten sowie 90 Minuten p.i. Szintigramme von anterior, lateral und oblique angefertigt. Bei der Gruppe B wurden 18,5 MBq  $^{99m}\text{Tc}$  intradermal periareolär appliziert und die Aufnahmen 5 Minuten p.i. angefertigt. In insgesamt 82% war die Darstellung des SLN erfolgreich, es zeigte sich im Vergleich aber ein deutlicher Unterschied in Bezug auf die Kombination aus Applikationsmethode und Aufnahmezeitpunkt (70). In den Frühaufnahmen waren in der Gruppe B signifikant mehr SLN sichtbar, was auch die Ergebnisse vorhergehender Studien unterstützt und auf die intradermale periareoläre Applikationstechnik und den damit verbundenen schnelleren Abtransport des Tracers

zurückzuführen sein dürfte (61–65,67). Die Gruppe kam zu dem Schluss, dass eine späte szintigraphische Aufnahme nicht notwendig ist.

Bei einer weiteren Studie aus dem Jahr 2006 werteten Wang et al. 401 PatientInnen retrospektiv aus. Bei allen PatientInnen wurde eine Frühaufnahmen innerhalb von 2 Stunden p.i. durchgeführt und bei negativem Ergebnis eine zusätzliche Aufnahme mindestens 15 Stunden p.i.. Von den 27 PatientInnen, die einen negativen Befund bei der Frühaufnahme aufwiesen, konnte bei 13 aus zeitlichen Gründen keine Spätaufnahme mehr durchgeführt werden. Bei 10 von den verbliebenen 14 Fällen waren in den Spätaufnahmen SLN darstell- und intraoperativ entfernbar. Die Schlussfolgerung, die Wang et al. aus diesen Ergebnissen zogen, war, dass eine Spätaufnahme bei primär negativem Ergebnis der Frühaufnahme durchaus als sinnvoll zu erachten ist (76).

In Bezug auf die Wertigkeit der SPECT-CT bei der Sentinel-Lymphknotenszintigraphie wurde im Jahr 2015 von Pouw et al. eine Studie veröffentlicht, bei der man die SPECT-CT mit einer Reinjektion des Tracers verglichen hat. Als radioaktiver Tracer wurde  $^{99m}\text{Tc}$  Nanokolloid verwendet und vor den SPECT-CT Aufnahmen wurden Früh- (15 Minuten p.i.) und Spätaufnahmen (3-4 Stunden p.i.) durchgeführt. Bei 284/1968 der PatientInnen, die in die Studie mit eingeschlossen worden waren, konnte mittels planarer Szintigraphie kein SLN dargestellt werden. Bei der anschließenden Durchführung von SPECT-CT und/oder Reinjektion wurde ein signifikanter Unterschied zugunsten der Reapplikation des Tracers festgestellt (55). Bei der Injektion des Tracers wurde, außer bei tastbaren Tumoren, die periareoläre subkutane Applikationsmethode gewählt, welche oberflächlich ist und daher leichter anzuwenden als die peritumorale Methode (47).

Die Ergebnisse unserer Studie zeigen, dass die Spätaufnahme 18 Stunden p.i. in 52% unserer Fälle, bei denen die Frühaufnahme einen negativen Befund ergab, zur positiven Darstellung des SLN und somit zu einer relevanten Befunderweiterung geführt hat. Dies könnte dahingehend begründet sein, dass die verwendete Dosis des

Radiopharmakons ausreichend hoch gewählt wurde (54) und in der angewandten, subkutanen Tracerapplikation (9). Durch diese Applikationstechnik wird der Tracer langsamer abtransportiert als bei der intradermalen, sodass Spätbilder 18 Stunden p.i. möglich waren und in diesen im Durchschnitt sogar mehr SLN zur Darstellung kamen.

Im Vergleich zu anderen Studien ist die SLN Detektionsrate der Frühbilder in unserer Studie mit 62,6% vergleichsweise niedrig (70,71,76). Dieses Ergebnis konnte durch die zusätzliche Durchführung der Spätaufnahmen auf 81,1% und durch den Einsatz von blauem Farbstoff schlussendlich auf 94,1% angehoben werden. Dieser endgültige Prozentsatz stellt ein zufriedenstellendes Ergebnis dar, jedoch müssen wir uns die Frage stellen, wieso die Detektionsrate mit der alleinigen Frühaufnahme vergleichsweise niedrig war.

Im etablierten Protokoll der Klinischen Abteilung für Nuklearmedizin werden in den Frühbildern nur die SLN diagnostiziert und befundet, welche eindeutig als solche identifizierbar sind. Eventuell angedeutete Lymphbahnen oder flauere Traceranreicherungen werden somit oft als negativ gewertet. Dies könnte mit ein Grund für die eher niedrige Detektionsrate, vor allem im Bezug auf die Frühbilder, sein. An der Klinischen Abteilung für Nuklearmedizin wird meist im Zuge der szintigraphischen Spätaufnahme auch eine ergänzende SPECT-CT durchgeführt, wodurch flauere Traceranreicherungen in der planaren Szintigraphie eindeutig Lymphknoten zugeordnet und zum Teil weitere Lymphknoten detektiert werden können.

Das Ergebnis unserer Studie lässt sich, ähnlich wie bei Wang et al., so zusammenfassen, dass die szintigraphische Spätaufnahme nach 18 Stunden bei jenen Patientinnen, die einen negativen Befund in der Frühaufnahme aufweisen, durchaus sinnvoll ist (76). Bei diesen Patientinnen kann mit der zusätzlichen Spätaufnahme eine erhebliche Befunderweiterung mit konsekutiver, klinischer Relevanz erreicht werden. Die zusätzliche Komponente der SPECT-CT, mit oder ohne Reinjektion des radioaktiven Tracers, müsste als Ergänzung zu der Spätaufnahme in weiteren Studien untersucht werden.

## Literaturverzeichnis

1. Thiel W. Photographischer Atlas der praktischen Anatomie: [mit allen chirurgischen Zugangswegen ; mit exakten und detaillierten Darstellungen der Gelenke]. 2., aktualisierte Neuausg., Sonderausg. Rothacker. Heidelberg: Springer Medizin [u.a.]; 2009. 862 p.
2. Anderhuber F, Pera F, Streicher J. Waldeyer - Anatomie des Menschen, Lehrbuch und Atlas in einem Band [Internet]. 19., vollst. überarb. und aktual. Berlin, Boston: De Gruyter; 2012 [cited 2016 Feb 25]. 1176 p. Available from: <http://www.degruyter.com.978110228632.han.medunigraz.at/viewbooktoc/product/44108>
3. Hafferl A, Thiel W. Lehrbuch der Topographischen Anatomie. Dritte Auflage. Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag; 1969. 971 p.
4. Madjar H. Kursbuch Mammasonographie: Ein Lehrbuch nach den Richtlinien der DEGUM und der KBV. Georg Thieme Verlag; 2005. 267 p.
5. Graumann W. CompactLehrbuch Anatomie: in 4 Bänden. Schattauer Verlag; 2004. 580 p.
6. Putz R, Pabst R. Sobotta Atlas der Anatomie des Menschen. 21. Auflage. Vol. 2. München: Urban&Fischer; 2000. 405 p.
7. Lemaine V, Simmons PS. The adolescent female: Breast and reproductive embryology and anatomy. Clin Anat. 2013 Jan;26(1):22–8.
8. Harris JR, Lippman ME, Osborne CK, Morrow M. Diseases of the Breast. 4th Edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2012. 2886 p.
9. Tanis PJ, Nieweg OE, Valdés Olmos RA, Kroon BB. Anatomy and physiology of lymphatic drainage of the breast from the perspective of sentinel node biopsy. J Am Coll Surg. 2001;192(3):399–409.
10. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012: Global Cancer Statistics, 2012. CA Cancer J Clin. 2015 Mar;65(2):87–108.
11. Kreienberg R, Volm T, Alt D. Krankheitsbild: Mammakarzinom. In: Management des Mammakarzinoms [Internet]. Springer Berlin Heidelberg; 2006 [cited 2016 Feb 23]. p. 69–71. (Onkologie aktuell). Available from: [http://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-540-31748-7\\_11](http://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-540-31748-7_11)

12. Kreienberg R, Albert U-S, Follmann M, Kopp I, Kühn T, Wöckel A, et al. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Langversion 3.0 [Internet]. Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, Deutschen Krebsgesellschaft e.V. und Deutschen Krebshilfe e.V.; 2012 [cited 2016 Feb 23]. Available from: [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/032-045OL\\_I\\_S3\\_\\_Brustkrebs\\_Mammakarzinom\\_Diagnostik\\_Therapie\\_Nachsorge\\_2012-07.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-045OL_I_S3__Brustkrebs_Mammakarzinom_Diagnostik_Therapie_Nachsorge_2012-07.pdf)
13. Böcker W, Denk H, Heitz PU, Moch H, Höfler G, Kreipe H. Lehrbuch Pathologie. Elsevier, Urban&FischerVerlag; 2012. 3297 p.
14. Schlehe DB, Schmutzler R. Hereditäres Mammakarzinom. Chir. 2008 Oct 16;79(11):1047–54.
15. Kauffmann GW, Moser E, Sauer R. Radiologie. 3. Auflage. München: Elsevier, Urban&FischerVerlag; 2006. 772 p.
16. Wittekind C. TNM Klassifikation maligner Tumoren. 7. Auflage. Weinheim: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGa; 2013. 320 p.
17. Albert U-S, Alt Di, Kreienberg R, Naß-Griegoleit, I, Schulte H, Wöckel A. Patientenleitlinie “Brustkrebs: Früherkennung” [Internet]. www.awmf.org. [cited 2016 Mar 21]. Available from: [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/032-045OLp1\\_S3\\_Brustkrebs\\_Fueherkennung\\_2010.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-045OLp1_S3_Brustkrebs_Fueherkennung_2010.pdf)
18. Zurrida S, Veronesi U. Milestones in Breast Cancer Treatment. Breast J. 2015 Jan;21(1):3–12.
19. Akram M, Siddiqui S. Breast cancer management: Past, present and evolving. Indian J Cancer. 2012;49(3):277.
20. Kuehn T, Klauss W, Darsow M, Regele S, Flock F, Maiterth C, et al. Long-Term Morbidity Following Axillary Dissection in Breast Cancer Patients – Clinical Assessment, Significance for Life Quality and the Impact of Demographic, Oncologic and Therapeutic Factors. Breast Cancer Res Treat. 2000 Dec;64(3):275–86.
21. Ververs J, Roumen RMH, Vingerhoets A, Vreugdenhil G, Coebergh JWW, Crommelin MA, et al. Risk, severity and predictors of physical and psychological morbidity after axillary lymph node dissection for breast cancer. Eur J Cancer. 2001;37(8):991–9.
22. Veronesi U, Saccozzi R, Del Vecchio M, Banfi A, Clemente C, De Lena M, et al. Comparing Radical Mastectomy with Quadrantectomy, Axillary Dissection, and Radiotherapy in Patients with Small Cancers of the Breast. N Engl J Med. 1981 Jul 2;305(1):6–11.

23. Fisher B, Bauer M, Margolese R, Poisson R, Pilch Y, Redmond C, et al. Five-Year Results of a Randomized Clinical Trial Comparing Total Mastectomy and Segmental Mastectomy with or without Radiation in the Treatment of Breast Cancer. *N Engl J Med*. 1985 Mar 14;312(11):665–73.
24. Giuliano AE, Dale PS, Turner RR, Morton DL, Evans SW, Krasne DL. Improved axillary staging of breast cancer with sentinel lymphadenectomy. *Ann Surg*. 1995;222(3):394.
25. Giuliano AE, Gangi A. Sentinel Node Biopsy and Improved Patient Care. *Breast J*. 2015 Jan;21(1):27–31.
26. Krag DN, Ashikaga T, Harlow SP, Skelly JM, Julian TB, Brown AM, et al. Surgeon Training, Protocol Compliance, and Technical Outcomes From Breast Cancer Sentinel Lymph Node Randomized Trial. *J Natl Cancer Inst*. 2009 Oct 7;101(19):1356–62.
27. Veronesi U, Paganelli G, Galimberti V, Viale G, Zurrida S, Bedoni M, et al. Sentinel-node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph-nodes. *The Lancet*. 1997;349(9069):1864–7.
28. Pschyrembel Klinisches Wörterbuch online [Internet]. De Gruyter; 2004 [cited 2016 Feb 14]. Available from: [//www.degruyter.com/view/db/pschykw](http://www.degruyter.com/view/db/pschykw)
29. Bockisch A, Döbert, Eisenhut. *Nuklearmedizin*. 4. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2008. 504 p.
30. Kuehn T, Bembenek A, Decker T, Munz DL, Sautter-Bihl M-L, Untch M, et al. A concept for the clinical implementation of sentinel lymph node biopsy in patients with breast carcinoma with special regard to quality assurance. *Cancer*. 2005 Feb 1;103(3):451–61.
31. Luschin G. Wächterlymphknotenbiopsie beim Mammakarzinom. *Wien Med Wochenschr*. 2010 Nov;160(19-20):497–500.
32. Del Bianco P, Zavagno G, Burelli P, Scalco G, Barutta L, Carraro P, et al. Morbidity comparison of sentinel lymph node biopsy versus conventional axillary lymph node dissection for breast cancer patients: Results of the sentinella–GIVOM Italian randomised clinical trial. *Eur J Surg Oncol EJSO*. 2008 May;34(5):508–13.
33. Cabanas RM. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer*. 1977 Feb;39(2):456–66.
34. Scheurer LK. Der prognostische Wert von klinischen Parametern und Tumoreigenschaften für einen metastatischen Befall von axillären Non-Sentinel-Lymphknoten beim Mammakarzinom. Universität Tübingen; 2013.

35. Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg.* 1994;220(3):391.
36. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, Luini A, Zurrada S, Galimberti V, et al. A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *N Engl J Med.* 2003;349(6):546–53.
37. Schijven MP, Vingerhoets AJJM, Rutten HJT, Nieuwenhuijzen GAP, Roumen RMH, van Bussel ME, et al. Comparison of morbidity between axillary lymph node dissection and sentinel node biopsy. *Eur J Surg Oncol EJSO.* 2003 May;29(4):341–50.
38. Edge SB, Niland JC, Bookman MA, Theriault RL, Ottesen R, Lepisto E, et al. Emergence of Sentinel Node Biopsy in Breast Cancer as Standard-of-Care in Academic Comprehensive Cancer Centers. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 2003 Oct 15;95(20):1514–21.
39. Giuliano AE, Jones RC, Brennan M, Statman R. Sentinel lymphadenectomy in breast cancer. *J Clin Oncol.* 1997 Jun 1;15(6):2345–50.
40. Posther KE, McCall LM, Blumencranz PW, Burak WE, Beitsch PD, Hansen NM, et al. Sentinel Node Skills Verification and Surgeon Performance: Data From a Multicenter Clinical Trial for Early-Stage Breast Cancer. *Trans Meet Am Surg Assoc.* 2005;123:287–96.
41. Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, Senn H-J. Meeting Highlights: International Consensus Panel on the Treatment of Primary Breast Cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1998 Nov 4;90(21):1601–8.
42. Goldhirsch A, Wood WC, Gelber RD, Coates AS, Thürlimann B, Senn H-J. Meeting Highlights: Updated International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer. *J Clin Oncol.* 2003 Sep 1;21(17):3357–65.
43. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, Luini A, Zurrada S, Galimberti V, et al. Sentinel-lymph-node biopsy as a staging procedure in breast cancer: update of a randomised controlled study. *Lancet Oncol.* 2006;7(12):983–90.
44. Beek MA, Verheuvcl NC, Luiten EJT, Klompenhouwer EG, Rutten HJT, Roumen RMH, et al. Two decades of axillary management in breast cancer: Management of the axilla in breast cancer. *Br J Surg.* 2015 Dec;102(13):1658–64.
45. Schmidt M, Bares R, Brenner W, Buck A, Grünwald F, Kopp J, et al. Verfahrensweisung für die technische Durchführung der nuklearmedizinischen Wächter-Lymphknoten-Diagnostik [Internet]. [cited 2016 Feb 24]. Available from: [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/031-033l\\_S1\\_W%C3%A4chter\\_Lymphknoten\\_Diagnostik\\_2014-10.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/031-033l_S1_W%C3%A4chter_Lymphknoten_Diagnostik_2014-10.pdf)

46. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Breast Cancer - 72881398143429924.pdf [Internet]. [cited 2016 Mar 4]. Available from: [http://www.24hmb.com/voimages/web\\_image//upload/file/20140422/72881398143429924.pdf](http://www.24hmb.com/voimages/web_image//upload/file/20140422/72881398143429924.pdf)
47. Buscombe J, Paganelli G, Burak ZE, Waddington W, Maublant J, Prats E, et al. Sentinel node in breast cancer procedural guidelines. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2007 Dec;34(12):2154–9.
48. Presseinformation Erfolgsmodell Brustgesundheitszentren 19.4.13 [Internet]. [cited 2016 Mar 6]. Available from: [http://doc-cert.com/wcms/ftp/d/doc-cert.com/uploads/130419\\_pt\\_pressegespr-ch\\_brustgesundheitszentren\\_-zk.pdf](http://doc-cert.com/wcms/ftp/d/doc-cert.com/uploads/130419_pt_pressegespr-ch_brustgesundheitszentren_-zk.pdf)
49. Reiser M, Kuhn F-P, Debus J. *Duale Reihe Radiologie*. 3. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2011. 728 p.
50. Schicha H, Schober O. *Nuklearmedizin: Basiswissen und klinische Anwendung*. 7. Auflage. Stuttgart: Schattauer Verlag; 2013. 441 p.
51. Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e.V. [Internet]. [cited 2016 Apr 18]. Available from: [http://www.nuklearmedizin.de/leistungen/leitlinien/html/ent\\_nano.php](http://www.nuklearmedizin.de/leistungen/leitlinien/html/ent_nano.php)
52. Kolloid [Internet]. [cited 2016 Apr 18]. Available from: <http://www.chemie.de/lexikon/Kolloid.html>
53. Caruso G, Cipolla C, Costa R, Morabito A, Latteri S, Fricano S, et al. Lymphoscintigraphy with peritumoral injection versus lymphoscintigraphy with subdermal periareolar injection of technetium-labeled human albumin to identify sentinel lymph nodes in breast cancer patients. *Acta Radiol*. 2014 Feb 1;55(1):39–44.
54. Giammarile F, Alazraki N, Aarsvold JN, Audisio RA, Glass E, Grant SF, et al. The EANM and SNMMI practice guideline for lymphoscintigraphy and sentinel node localization in breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013 Dec;40(12):1932–47.
55. Pouw B, Hellingman D, Kieft M, Vogel WV, van Os KJ, Rutgers EJT, et al. The hidden sentinel node in breast cancer: Reevaluating the role of SPECT/CT and tracer reinjection. *Eur J Surg Oncol EJSO* [Internet]. 2016 Jan [cited 2016 Mar 1]; Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0748798316000354>
56. Van der Ploeg IMC, Nieweg OE, Kroon BBR, Rutgers EJT, Baas-Vrancken Peeters M-JTFD, Vogel WV, et al. The yield of SPECT/CT for anatomical lymphatic mapping in patients with breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2009 Jun;36(6):903–9.

57. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, Brown AM, Harlow SP, Costantino JP, et al. Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2010 Oct;11(10):927–33.
58. Wiatrek R, Kruper L. Sentinel lymph node biopsy indications and controversies in breast cancer. *Maturitas*. 2011 May;69(1):7–10.
59. Sadeghi R, Forghani MN, Memar B, Rajabi Mashhadi MT, Dabbagh Kakhki VR, Abdollahi A, et al. How long the lymphoscintigraphy imaging should be continued for sentinel lymph node mapping? *Ann Nucl Med*. 2009 Aug;23(6):507–10.
60. Lyman GH, Temin S, Edge SB, Newman LA, Turner RR, Weaver DL, et al. Sentinel Lymph Node Biopsy for Patients With Early-Stage Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2014 May 1;32(13):1365–83.
61. Klimberg VS, Rubio IT, Henry R, Cowan C, Colvert M, Korourian S. Subareolar versus peritumoral injection for location of the sentinel lymph node. *Ann Surg*. 1999;229(6):860.
62. Pelosi E, Bellò M, Giors M, Ala A, Giani R, Bussone R, et al. Sentinel lymph node detection in patients with early-stage breast cancer: comparison of periareolar and subdermal/peritumoral injection techniques. *J Nucl Med*. 2004;45(2):220–5.
63. Motomura K, Komoike Y, Hasegawa Y, Kasugai T, Inaji H, Noguchi S, et al. Intradermal radioisotope injection is superior to subdermal injection for the identification of the sentinel node in breast cancer patients. *J Surg Oncol*. 2003 Feb;82(2):91–7.
64. McMasters KM, Wong SL, Martin RC, Chao C, Tuttle TM, Noyes RD, et al. Dermal injection of radioactive colloid is superior to peritumoral injection for breast cancer sentinel lymph node biopsy: results of a multiinstitutional study. *Ann Surg*. 2001;233(5):676–87.
65. Mudun A, Sanli Y, Ozmen V, Turkmen C, Ozel S, Eroglu A, et al. Comparison of Different Injection Sites of Radionuclide for Sentinel Lymph Node Detection in Breast Cancer: Single Institution Experience. *Clin Nucl Med*. 2008 Apr;33(4):262–7.
66. Chakera AH, Friis E, Hesse U, Al-Suliman N, Zerahn B, Hesse B. Factors of importance for scintigraphic non-visualisation of sentinel nodes in breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2005 Mar;32(3):286–93.
67. Shimazu K, Tamaki Y, Taguchi T, Takamura Y, Noguchi S. Comparison between periareolar and peritumoral injection of radiotracer for sentinel lymph node biopsy in patients with breast cancer. *Surgery*. 2002 Mar;131(3):277–86.

68. Schaafsma BE, Verbeek FPR, Rietbergen DDD, van der Hiel B, van der Vorst JR, Liefers GJ, et al. Clinical trial of combined radio- and fluorescence-guided sentinel lymph node biopsy in breast cancer: Multimodal sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *Br J Surg*. 2013 Jul;100(8):1037–44.
69. He P-S, Li F, Li G-H, Guo C, Chen T-J. The combination of blue dye and radioisotope versus radioisotope alone during sentinel lymph node biopsy for breast cancer: a systematic review. *BMC Cancer* [Internet]. 2016 Dec [cited 2016 Mar 13];16(1).
70. Wang H, Heck K, Pruitt SK, Wong TZ, Scheri RP, Georgiade GS, et al. Impact of delayed lymphoscintigraphy for sentinel lymphnode biopsy for breast cancer: Delayed lymphoscintigraphy for SLNB. *J Surg Oncol*. 2015 Jun;111(8):931–4.
71. Jangjoo A, Forghani MN, Mehrabibahar M, Rezapanah A, Kakhki VRD, Zakavi SR, et al. Comparison of early and delayed lymphoscintigraphy images of early breast cancer patients undergoing sentinel node mapping: *Nucl Med Commun*. 2010 Mar;1.
72. Seok JW, Kim IJ, Heo Y-J, Yang YJ, Choi YS, Kim BG, et al. Comparison of subareolar injection lymphoscintigraphy with the 1-day and the 2-day protocols for the detection of sentinel lymph nodes in patients with breast cancer. *Ann Nucl Med*. 2009 Jul;23(5):465–9.
73. Yeung HW, Cody III HS, Turlakow A, Riedel ER, Fey J, Gonen M, et al. Lymphoscintigraphy and sentinel node localization in breast cancer patients: a comparison between 1-day and 2-day protocols. *J Nucl Med*. 2001;42(3):420–3.
74. Babiera GV, Delpassand ES, Breslin TM, Ross MI, Ames FC, Singletary SE, et al. Lymphatic Drainage Patterns on Early Versus Delayed Breast Lymphoscintigraphy Performed after Injection of Filtered Tc-99m Sulfur Colloid in Breast Cancer Patients Undergoing Sentinel Lymph Node Biopsy. *Clin Nucl Med*. 2005 Jan;30(1):11–5.
75. Gutman F, Sanson A, Piquenot J-M, Hitzel A, Ladonne J-M, Dessogne P, et al. Intra-individual comparison of sentinel lymph node scintigraphy on the day of injection and on the following day in breast cancer. *Nucl Med Commun*. 2006 Jan;27(1):5–9.
76. Wang H-Y, Tsai C-C, Hung G-U, Lin W-Y. Effectiveness of Delayed 2-Day Lymphoscintigraphy on Sentinel Lymph Node Detection in Patients With Breast Cancer With Negative Early Lymphoscintigraphy: *Clin Nucl Med*. 2006 Sep;31(9):523–6.

# Anhang

CRF

Diplomarbeit Nadja Taumberger

## CRF: Sentinel-Lymphknotenszintigraphie beim Mammakarzinom: Rolle der Spätaufnahme

Pat. Nr.	Geburtsjahr
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zustand nach OP an der betroffenen Brust in den letzten 6 Wochen? <span style="float: right;">Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/></span></li> <li>• Zustand nach anderer OP an der betroffenen Brust im Laufe des Lebens? <span style="float: right;">Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/></span>                → Wenn ja: <input type="checkbox"/> benigne <input type="checkbox"/> maligne <input type="checkbox"/></li> <li>• Z.n. neoadjuvanter CTX <span style="float: right;">Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/></span></li> <li>• Z.n. neoadjuvanter antihormoneller Therapie <span style="float: right;">Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/></span></li> <li>• Z.n. Biopsie in der den letzten sieben Tagen <span style="float: right;">Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/></span></li> </ul>	

Szintigraphie am:	_____
OP am:	_____

Tumor		
Seite	Quadrant	Klinisches Stadium: cT
Rechts <input type="checkbox"/>	Oben lateral <input type="checkbox"/>	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: fit-content; margin: 0 auto;">           1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/>            3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> </div>
	Oben medial <input type="checkbox"/>	
Links <input type="checkbox"/>	Unten lateral <input type="checkbox"/>	
	Unten medial <input type="checkbox"/>	
Tumorgröße postoperativ		pT _____ yT _____
Lymphknotenstatus postoperativ		pN _____ yN _____
Lokalisation: <input type="checkbox"/> unifokal <input type="checkbox"/> multifokal <input type="checkbox"/> multizentrisch <input type="checkbox"/>		

Abbildung 22: Seite eins des unausgefüllten CRF

Szintigraphie			
	Wurde durchgeführt	LK darstellbar	Anzahl der LK
2h - Aufnahme	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>	
Spätbild (nächster Tag)	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Nicht durchgeführt <input type="checkbox"/>	

Tracer/Farbstoff

Technetium:

perimamillär peritumoral 

Blau:

perimamillär peritumoral 

Wurden intraoperativ mit der Gammasonde (szintigraphisch)

LK dargestellt?

Ja  Nein 

Wurde während der OP blauer Farbstoff verwendet?

Ja  Nein 

Abbildung 23: Seite zwei des unausgefüllten CRF

## Sentinel-Lymphknotenszintigraphie beim Mammakarzinom

Rolle der Spätaufnahme: Eine retrospektive Auswertung von etwa 250 Lymphszintigraphiebildern von Mammakarzinom Patientinnen, die erst frühestens 3-6 Stunden nach Injektion durchgeführt wurden

**Betreuer:** UP Dr. Karl Tamussino  
Klinische Abteilung für Gynäkologie / Univ. Frauenklinik Graz  
Auenbruggerplatz 14, 8036 Graz  
T: 385.81068  
[karl.tamussino@medunigraz.at](mailto:karl.tamussino@medunigraz.at)

**Zweiter Betreuer:** Dr. Birgit Pernthaler  
Klinische Abteilung für Nuklearmedizin / Univ. - Klinik für Radiologie  
Auenbruggerplatz 9, 8036 Graz  
[birgit.pernthaler@medunigraz.at](mailto:birgit.pernthaler@medunigraz.at)

**Mitarbeiter:** PD Dr. Gunda Pristauz ,  
AP Dr. Vesna Bjelic-Radicic (beide UFK)

**Diplomand:** Taumberger Nadja  
Matrikelnummer: 1010769  
Diplomstudium: Humanmedizin O202

**Stand der Wissenschaft**

Die Sentinel - Lymphknotenbiopsie (SLK) ist für die meisten Patientinnen mit Mammakarzinom zum Standard geworden. Es gibt jedoch erhebliche Unterschiede in der praktischen Durchführung, was die Technik und das Procedere betrifft. Internationale Leitlinien sind, was die Durchführung der SLK-Biopsie betrifft, oft vage oder divergent (1,2,3,4). Vor allem im Bezug auf den genauen Zeitpunkt der Aufnahmen nach der Markierung mit dem Radionuklid gibt es keine genauen Angaben, weder in den Guidelines noch in der vorhandenen Literatur (1,2,3,4,6).

**Ziel**

Ziel der Arbeit ist die Aussagekraft der Spätaufnahme (ab 3 Stunden) bei der Lymphknoten szintigraphie im Rahmen der chirurgischen Therapie des Mammakarzinoms zu evaluieren.

**Patienten**

Evaluieren werden alle Mammakarzinom Patientinnen, die im Rahmen der chirurgischen Therapie bzw. des Stagings eines Mammakarzinoms mittels Radionuklid markiert wurden. Der Zeitraum wird festgelegt von 1. April 2015 rückwärts.

**Fallzahl**

Etwa 250 Patientinnen sollen retrospektiv ausgewertet werden.

**Ergebnisse/Zielgrößen**

Verglichen werden die Ergebnisse der dargestellten SLK mittels Lymphszintigraphie:

- Frühaufnahmen (unmittelbar nach Injektion des Radionuklids)
- Spätaufnahmen (die definiert als Aufnahmen frühestens 3-6 Stunden nach Injektion)
- Aufnahmen am nächsten Tag

1. Kreienberg et al., "Interdisziplinäre S3-Leitlinie Für Die Diagnostik, Therapie Und Nachsorge Des Mammakarzinoms." 2012
2. Schmidt et al., Verfahrensweisung für die technische Durchführung der nuklearmedizinischen Wächter-Lymphknoten-Diagnostik. S1 – Leitlinie 2014
3. Breast Cancer Treatment (PDQ®)." *National Cancer Institute*. Accessed March 2015.
4. Lyman GH, Temin S, Edge SB, Newman LA, Turner RR, Weaver DL, et al. Sentinel Lymph Node Biopsy for Patients With Early-Stage Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *JCO*. 2014 May 1;32(13):1365–83.
5. Mansel RE, MacNeill F, Horgan K, Goyal A, Britten A, Townson J, et al. Results of a national training programme in sentinel lymph node biopsy for breast cancer: Training programme in sentinel node biopsy for breast cancer. *British Journal of Surgery*. 2013 Apr;100(5):654–61.  
<http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/breast/healthprofessional/page5>
6. Harris JR et al., *Diseases of the Breast*. 2010

2 von 2

**Abbildung 25: Seite 2 Studienprotokoll**