

AUS DER ABTEILUNG  
FÜR NUKLEARMEDIZIN  
LEITER: PROF. DR. MED. CHRISTOPH EILLES  
DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT  
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

**SENTINEL-LYMPH-NODE-SZINTIGRAPHIE: VERLAUFSBEOBACHTUNG AN  
EIGENEM PATIENTENKOLLEKTIV MIT MAMMAKARZINOM**

Follow-up von Sentinel-Lymph-Node-negativen Patientinnen

Inaugural - Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades

der  
Medizinischen Fakultät  
der Universität Regensburg

vorgelegt von  
Nelli Achajew

2010



AUS DER ABTEILUNG  
FÜR NUKLEARMEDIZIN  
LEITER: PROF. DR. MED. CHRISTOPH EILLES  
DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT  
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

**SENTINEL-LYMPH-NODE-SZINTIGRAPHIE: VERLAUFSBEOBACHTUNG AN  
EIGENEM PATIENTENKOLLEKTIV MIT MAMMAKARZINOM**

Follow-up von Sentinel-Lymph-Node-negativen Patientinnen

Inaugural - Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades

der  
Medizinischen Fakultät  
der Universität Regensburg

vorgelegt von  
Nelli Achajew

2010

Dekan:

Prof. Dr. Bernhard Weber

1. Berichterstatter:

PD Dr. med. Jörg Marienhagen

2. Berichterstatter:

Prof. Dr. med. Birgit Seelbach-Göbel

Tag der mündlichen Prüfung:

12.08.2010

## **Inhaltsverzeichnis**

|          |   |           |
|----------|---|-----------|
| <b>1</b> | <b>Einleitung .....</b>   | <b>1</b>  |
| 1.1      | Mammakarzinom .....   | 1         |
| 1.1.1    | Epidemiologie .....   | 1         |
| 1.1.2    | Histologische Grundlagen .....  | 2         |
| 1.1.3    | Risikofaktoren .....  | 2         |
| 1.1.4    | Klinische Zeichen .....   | 3         |
| 1.1.5    | Diagnostik des Mammakarzinoms .....                                   | 4         |
| 1.1.6    | Therapie .....  | 5         |
| 1.2      | Sentinel-Lymph-Node .....   | 6         |
| 1.2.1    | Sentinel-Lymph-Node-Szintigraphie .....                               | 7         |
| 1.2.2    | Gammasonde .....  | 9         |
| 1.2.3    | Sentinel-Lymph-Node-Biopsie .....                                     | 10        |
| 1.3      | Histopathologische Begutachtung .....                                 | 11        |
| 1.4      | Qualitätssicherung und Strahlenschutzrechtliche Voraussetzungen ..... | 12        |
| 1.5      | Fragestellung der Dissertation .....                                  | 13        |
| <b>2</b> | <b>Material und Methoden .....</b>                                    | <b>15</b> |
| 2.1      | Material .....  | 15        |
| 2.1.1    | Patientenkollektiv .....  | 15        |
| 2.1.2    | Geräte .....  | 16        |
| 2.1.3    | Software .....  | 16        |
| 2.1.4    | Verbrauchsmaterialien .....   | 16        |
| 2.1.5    | Gebrauchsfertige Kits .....   | 17        |
| 2.2      | Methoden .....  | 17        |
| 2.2.1    | Indikationsstellung und Vorbereitung des Patienten .....              | 17        |
| 2.2.2    | Präparation des Radiopharmakons .....                                 | 18        |
| 2.2.3    | Injektionstechnik .....   | 19        |
| 2.2.4    | Datenakquisition .....  | 20        |
| 2.2.5    | Lokalisation und Hautmarkierung .....                                 | 27        |
| 2.2.6    | Datenerfassung und Statistik .....                                    | 27        |
| <b>3</b> | <b>Ergebnisse .....</b>   | <b>28</b> |
| 3.1      | Beschreibung des Patientenkollektivs .....                            | 28        |

## Inhaltsverzeichnis

|           |  |           |
|-----------|--|-----------|
| 3.2       | Nachweis von Sentinellymphknoten .....                                       | 29        |
| 3.2.1     | Nachweis des Sentinellymphknoten in der szintigraphischen Untersuchung ..... | 29        |
| 3.2.2     | Intraoperativer Nachweis von Sentinellymphknoten.....                        | 31        |
| 3.3       | Tumorstadium im Patientenkollektiv .....                                     | 32        |
| 3.4       | Zuordnung szintigraphisch nicht nachweisbarer SLN zur TumorgroÙe.....        | 32        |
| 3.5       | Sentinellymphnode-Biopsie: TumorgroÙe und SLN Befall .....                   | 34        |
| 3.6       | Statistische Berechnung.....   | 35        |
| 3.7       | Verlaufsbeobachtung des Patientenkollektivs .....                            | 37        |
| <b>4</b>  | <b>Diskussion .....</b>  | <b>38</b> |
| 4.1       | Klinische Relevanz der Methode.....  | 38        |
| 4.2       | Korrelation zwischen TumorgroÙe und Nodalstatus .....                        | 39        |
| 4.3       | Falsch-negative Ergebnisse .....   | 39        |
| 4.3.1     | Falsch negative Sentinel-Lymph-Nodes.....                                    | 39        |
| 4.3.2     | Falsch negative SLNB Rate/Follow-up als Surrogat.....                        | 40        |
| 4.4       | Mikrometastasen und isolierte Tumorzellen im Sentinellymphknoten .....       | 41        |
| 4.5       | Mammaria-interna LK .....  | 43        |
| 4.6       | Follow-up von SLNB-negativen Patientinnen.....                               | 44        |
| 4.7       | SLN bei männlichen Patientinnen .....  | 46        |
| 4.8       | Technische Aspekte der Sentinelszintigraphie .....                           | 46        |
| <b>5</b>  | <b>Zusammenfassung.....</b>  | <b>48</b> |
| <b>6</b>  | <b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>  | <b>49</b> |
| <b>7</b>  | <b>Abbildungs- und Tabellenverzeichnis .....</b>                             | <b>51</b> |
| 7.1       | Abbildungsverzeichnis .....  | 51        |
| 7.2       | Tabellenverzeichnis .....  | 51        |
| <b>8</b>  | <b>Literaturverzeichnis.....</b>   | <b>53</b> |
| <b>9</b>  | <b>Danksagung.....</b>   | <b>62</b> |
| <b>10</b> | <b>Curriculum Vitae .....</b>  | <b>63</b> |
| <b>11</b> | <b>Eidesstattliche Erklärung .....</b>                                       | <b>65</b> |

## **1 Einleitung**

### **1.1 Mammakarzinom**

#### **1.1.1 Epidemiologie**

Brustkrebs ist die häufigste maligne Erkrankung der Frau. In der Bundesrepublik Deutschland werden jährlich 57.000 Neuerkrankungen an Brustkrebs registriert. Im Jahre 2004 waren es z. B. 57.230 Erkrankungen <sup>1</sup>.

Im Jahre 2006 erkrankten in Deutschland 57.970 Frauen an einem Mammakarzinom. Mit einem Anteil von 29 % ist Brustkrebs die häufigste Krebsneuerkrankung bei Frauen. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 64 Jahren <sup>2</sup>.

Nach Angaben des statistischen Bundesamtes starben im Jahr 2004 17.590 Frauen an Brustkrebs. Dies entspricht 4 % aller Todesfälle bei Frauen. Nach Bronchialkarzinom und kolorektalem Karzinom nimmt die Brustkrebserkrankung hinsichtlich der Sterblichkeit bei Malignomerkrankungen den 3. Platz ein. Der Anteil von Brustkrebs an den durch Krebs verursachten Todesfällen bei Frauen lag 2004 bei 17 %. Damit ist Brustkrebs bei Frauen die am häufigsten zum Tode führende Krebsart <sup>3</sup>.

Das so genannte Lebenszeitrisiko, an Brustkrebs zu erkranken, beträgt für Frauen 9,2 %. Das heißt, dass jede elfte Frau im Laufe ihres Lebens an Brustkrebs erkrankt. Das Brustkrebsrisiko erhöht sich mit fortschreitendem Alter. Der Anstieg der Neuerkrankungsraten ist besonders auffällig zwischen dem 30. und 50. Lebensjahr. Am höchsten sind die Erkrankungsraten ab einem Alter von 55 Jahren nach Eintritt der Menopause <sup>4</sup>.

Seit 1984 ist die absolute Zahl der Todesfälle durch Brustkrebs von 15.775 Fällen um 9 % gestiegen. Dieser Anstieg resultiert auch aus einem wachsenden Anteil der älteren weiblichen Bevölkerung. Rechnet man diesen Effekt heraus (Altersstandardisierung), zeigt sich, dass die Zahl der an Brustkrebs verstorbenen Frauen 1984 bei 40 je 100.000 Frauen lag, 1994 waren es 44 je 100.000 Frauen, und im Jahr 2003 sank die Zahl auf 37 je 100 000 Frauen <sup>1</sup>.

---

<sup>1</sup> <http://www.bmg.bund.de/> 14.05.2010.

<sup>2</sup> <http://www.gbe-bund.de> 14.05.2010 Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes: Krebs in Deutschland Krebs 2005/2006

<sup>3</sup> <http://www.destatis.de/> 15.02.2010

<sup>4</sup> <http://www.gbe-bund.de/> Gesundheit in Deutschland 2006 16.01.2010

### **1.1.2 Histologische Grundlagen**

Man unterscheidet nichtinvasive und invasive Mammakarzinome.

Nichtinvasive Karzinome (synonym: Carcinoma in situ) wachsen innerhalb der Gänge und Läppchen der Brust und füllen sie aus, ohne die Basalmembran zu durchbrechen, weshalb sie nicht metastasieren. Jedoch können diese Karzinome eine Ausdehnung von mehreren Zentimetern erreichen. Dabei unterscheidet man zwischen duktalem Carcinoma in situ (DCIS, in den Milchgängen wachsend) und lobuläres Carcinoma in situ (LCIS, in den Drüsenläppchen wachsend).

Eine Sonderform eines nichtinvasiven Mammakarzinoms stellt der Morbus Paget der Mamille dar. Bei dieser Erkrankung liegen die Tumorzellen innerhalb der Epidermis der Mamille. Klinisch liegt hier ein Hautekzem vor.

Im Gegensatz dazu durchbrechen invasive Karzinome die Basalmembran und wachsen infiltrierend und destruierend und zeigen dabei einen Einbruch in die Blut- und Lymphgefäße. Auch hier erfolgt eine Unterteilung in invasive lobuläre Karzinome und invasive duktales Karzinome mit Sonderformen (pleomorphe, mit osteoklastären Riesenzellen, Karzinome mit Eigenschaften eines Chorionkarzinoms, Karzinome mit melanotischen Eigenschaften). Darüber hinaus findet man auch Mammakarzinome mit spezieller Differenzierung, wobei die wichtigsten Formen medulläre, tubuläre, muzinöse und neuroendokrine Karzinome sind (Regierer et al. 2005).

### **1.1.3 Risikofaktoren**

Allgemeine Risikofaktoren

Neben dem Geschlecht stellt auch das Alter einen wichtigen Risikofaktor dar. Mit zunehmendem Alter nimmt die Inzidenz der Erkrankung deutlich zu: Im Alter von 30 bis 40 Jahren erkrankt eine von 252 Frauen an Brustkrebs, im Alter von 50 bis 60 Jahre eine von 35 Frauen (Regierer et al., 2005).

---

<sup>1</sup> Pressemitteilung Nr.090 vom 02.03.2006 ([www.destatis.de](http://www.destatis.de)) 16.01.2010 und <http://www.senologie.org/> 16.01.2010



Auch die Dauer der Östrogenexposition ist ein wichtiger Risikofaktor, wobei eine frühe Menarche (vor dem 12. Lebensjahr) bzw. eine späte Menopause (nach dem 55. Lebensjahr) einen negativen Effekt ausüben, das Brustkrebsrisiko also erhöhen.

Im Gegensatz dazu minimieren Geburten (pro Geburt um 7 %) und die Stilldauer (4,3 % pro 12 Monate) das Mammakarzinomrisiko (Armstrong et al., 2000).

### Genetische Prädisposition

Bei etwa 5-10 % aller Frauen wird eine genetische Prädisposition beobachtet. Von den Onkogenen sind das HER-2/neu-Gen (Synonyme: c-erbB-2, p185) sowie das Gen für den Epidermal-Growth-Factor-Rezeptor (Synonym: erbB-1) beschrieben. Von den Tumorsuppressorgen sind Mutationen von p53, BRCA-1 (auf dem Chromosom 17 lokalisiert (17q21)) und BRCA-2, (auf dem Chromosom 13 lokalisiert (13q12-13)) von Bedeutung.

Mutationen des BRCA-1- oder -2-Gens gehen für Trägerinnen dieser Mutationen mit einem Risiko von 56 % für eine Mammikarzinomentwicklung innerhalb von 75 Lebensjahren einher (Healy, 1997).

### Determinierende Risikofaktoren

Strahlenexposition und hormonelle Ersatztherapie (Östrogen und Gestagene) zählen zu den determinierenden Risikofaktoren.

#### **1.1.4 Klinische Zeichen**

Klinische Zeichen einer Brustkrebserkrankung sind tastbare, zum Teil auch schmerzhaftes Knoten, zudem Rötung, Schwellung, Retraktion der Mamille sowie Austreten von Sekret aus der Mamille. Bei fortgeschrittenem Befund auch finden sich derbe, nicht verschiebbliche Indurationen.

Bei diesen Symptomen können durch die Selbstuntersuchung der Brust viele Tumore von den Patientinnen selbst entdeckt werden. Deshalb sollten Frauen über die Wirkung, Vor- und

Nachteile der Maßnahme in einem Früherkennungsprogramm informiert und aufgeklärt werden (Stufe-3-Leitlinie Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland. Aktualisierung 2008) <sup>1</sup>.

### **1.1.5 Diagnostik des Mammakarzinoms**

Die Mammographie wird zur Mammikarzinomfrüherkennung durch Nachweis von Mikrokalzifikationen eingesetzt. Als Ergänzung zur Mammographie, insbesondere bei unklaren mammographischen Verdichtungen sowie bei der Abklärung zystischer Prozesse wird die Mammasonographie durchgeführt. Die radiologischen Befunde werden nach dem BIRADS-Klassifikationssystem (Breast Imaging Reporting and Data System, American College of Radiology) ausgewertet:

- BIRADS 1: unauffällig
- BIRADS 2: benigne
- BIRADS 3: unklar
- BIRADS 4: suspekt
- BIRADS 5: malignitätsverdächtig

Suspekte Befunde werden histologisch oder zytologisch untersucht, z. B. durch Stanzbiopsie, Vakuumbiopsie, Feinnadelpunktion und Sekretzytologie.

Zur Diagnostik gehört des Weiteren die Magnetresonanztomographie (MRT), die jedoch kein Screening-Verfahren ist und gemäß der aktuellen S3-Leitlinie (Stufe-3-Leitlinie Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland. Aktualisierung 2008) nur in folgenden speziellen Fällen durchgeführt werden sollte:

- lokales Staging zur Operationsplanung bei histologisch gesichertem Karzinom (z. B. zum Ausschluss einer Multizentrität vor brusterhaltener Operation (OP))
- Tumornachsorge
- Monitoring bei neoadjuvanter Therapie
- Tumorsuche bei unbekanntem Primarius

---

<sup>1</sup>. <http://www.senologie.org/download/pdf/s3/leitlinie/brustkrebs/frueherkennung.pdf> 12.04.2010

### 1.1.6 Therapie

Die Therapie des Mammakarzinoms ist durch die Individualisierung des Vorgehens gekennzeichnet.

Es bieten sich drei Vorgehensweisen:

- Brusterhaltende OP (BET)
- Modifiziert radikale Mastektomie
- Modifiziert radikale Mastektomie mit simultanem (oder sekundärem) Wiederaufbau

Alle operativen Techniken, auch die BET, erfordern eine exakte Beurteilung der axillären Lymphknotenstatus.

Gemeinsam mit der Entwicklung der Milchgänge und Lämpchen geht die Entstehung eines Lymphgefäßsystems einher. Die Achsellymphknoten, (Nodi lymphatici axillares), haben einen Variationsbereich von 8-50 Knoten, wobei 10-12 Knoten die Regel sind. Die axillären Lymphknoten (LK) werden in drei Level unterteilt (Berg, 1955):

- Level I (untere Axilla): LK lateral des lateralen Randes des Musculus pectoralis minor
- Level II (mittlere Axilla): LK zwischen dem medialen und lateralen Rand des Musculus pectoralis minor sowie die interpectoralen (Rotter-) Lymphknoten
- Level III (apikale Axilla): LK medial des medialen Randes des Musculus pectoralis minor

Zum Level I (9-24 Knoten) zählt man die Nodi lymphatici axillares brachiales, die Nodi lymphatici pectoralis inferiores, die Nodi lymphatici subscapulares und die Nodi lymphatici axillares centrales

Level II (2-7 Knoten) wird von den Nodi lymphatici pectorales superiores und Nodi lymphatici interpectoralis gebildet.

Level III-Lymphknoten (1-12 Knoten) gehören zur infraklavikulären Gruppe.

Intramammäre Lymphknoten werden definitionsgemäß als axilläre Lymphknoten klassifiziert. Andere Lymphknoten (supraklavikuläre, zervikale, kontralaterale Lymphknoten entlang der Arteria mammaria interna) werden als Fernmetastasen klassifiziert.

Aus chirurgischer Sicht sind Häufigkeit sowie Lokalisation der Lymphknotenmetastasen wichtig. Veronesi et al. 1990 beschreiben metastatische Lymphknoten in 54 % in Level I, bei weiteren 45 % der Patienten konnte ein Befall von Level I gemeinsam mit Level II oder Level III festgestellt werden.

Insgesamt finden sich 80-90 % der Metastasen in den Level I-Lymphknoten, aber nur 4-23 % im Level II ohne Beteiligung des Level I. In 3-5 % sind direkt die Level-III-Lymphknoten befallen, ohne Vorschaltung der beiden ersten Level (Jakesz, Frey, 2007).

Somit ist die axilläre Lymphknotendisektion (ALND) bis Level II die Methode der Wahl. Es sollten mindestens 10 Lymphknoten entnommen werden. Diese Anzahl ist für ein Staging ausreichend. Hier ist die Morbidität immer noch geringer, als bei einer Disektion im Bereich des Levels III, die mit vermehrten Komplikationen einhergeht, insbesondere mit einem Lymphödem. Bei kleinen Tumoren ohne klinischen Verdacht auf eine axilläre Metastasierung ist die Durchführung der Axilladisektion umstritten (Jonat, Maas, 2005).

So kommt dem Verfahren der Sentinel-Lymph-Node-Biopsie (SLNB) eine besondere Bedeutung zu.

## **1.2 Sentinel-Lymph-Node**

Das Konzept des Sentinel-Lymph-Node (SLN) basiert auf der Hypothese, dass ein primär lymphogen metastasierender Tumor zunächst zum ersten (Sentinel-) Lymphknoten im Abstromgebiet drainiert. Dieser stellt die wahrscheinlichste Lokalisation einer beginnenden Metastasierung dar, sodass ein komplettes Lymphknotenstaging durch eine einfache, nebenwirkungsarme Biopsie des SNL erfolgen könnte. Diese Hypothese wurde erstmals im Jahr 1977 von Cabanas et al. anhand lymphangiographischer Untersuchungen bei der Behandlung des Peniskarzinoms aufgestellt. Im Jahr 1992 wurde die Methode von Morton et al. bei malignen Melanomen angewendet. Diese Autoren haben zunächst auch den Begriff des „intraoperative lymphatic mapping“ noch unter Verwendung des Vitalfarbstoffes Patentblau eingeführt. Kurz danach wurden radioaktiv markierte Kolloide und Gammastrahlen zur Identifikation des SLN beim Mammakarzinom eingesetzt (Alex et al., 1993).

Guliano et al. (1994) untersuchten von 1991 bis 1994 insgesamt 174 Patienten mittels Patentblau mit einer Detektionsrate von 65,5 %.

1993 erweiterten Krag et al. die Methode durch den Einsatz eines Radionuklids (Detektionsrate von 82 %).

Seitdem sind multiple Studien veröffentlicht worden, in denen Problematik, Grenzen und Vorteile der Methodik diskutiert werden.

### **1.2.1 Sentinel-Lymph-Node-Szintigraphie**

#### Definitionen und Durchführung

Unter der Sentinel-Lymph-Node-Szintigraphie (Lymphatic Mapping) versteht man die Visualisierung der lymphatischen Drainagepfade eines (soliden) Primärtumors.

Am häufigsten wird die Markierung des Lymphknotens mit einem radioaktiv markierten Tracer vorgenommen. Man verwendet Technetium-99m ( $^{99m}\text{Tc}$ ). Das Nuklid wird mittels eines  $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ -Generators gewonnen und zerfällt unter Emission von Gammastrahlung mit einer Energie von 141 keV und einer Halbwertszeit von 6,02 Stunden zu  $^{99}\text{Tc}$ . Letzteres ist aufgrund seiner langen Halbwertszeit von  $2,13 \times 10^5$  Jahren als stabil anzusehen.

In Europa verwendet man für die Szintigraphie mit  $^{99m}\text{Tc}$  markiertes Humanalbumin-Nanokolloid (Partikelgröße um 80 nm) und Rheniumsulfid (Nanocis, Partikelgröße um 100 nm). In den USA wird gefiltertes Schwefelkolloid eingesetzt.

Hierbei spielen die Größe und Anzahl der Partikel, sowie das Lumen der Lymphkapillaren und das Interstitium eine Rolle. So beeinträchtigen z. B. große Partikel den Abtransport und zeigen dementsprechend einen höheren Uptake im SLN. Die kleinen Kolloidmoleküle zeigen dagegen einen schnellen Abtransport. Dies sollte bei der Wahl der Größe der Partikel berücksichtigt werden. In der klinischen Praxis liegt der Partikeldurchmesser meist zwischen 20 und 100 nm.

Ferner sollte die Substanz immer verfügbar und leicht markierbar sein sowie stabil bleiben.

Nachdem subkutaner Applikation der  $^{99m}\text{Tc}$ -Albumin-Nanokolloidpartikel in das Bindegewebe werden 30-40 % der Aktivität in die Lymphkapillaren gefiltert. Anschließend erfolgt ihr Transport entlang der Lymphgefäße zu den regionalen Lymphknoten und Hauptlymphstämmen, woraufhin sie von den Retikularzellen der funktionstüchtigen Lymphozyten aufgenommen werden. Eine gewisse Zahl der Kolloidpartikel wird von Histiozyten an der Injektionsstelle phagozytiert. Der Rest wird nach Erreichen der Blutbahn überwiegend von den Retikuloendothelialzellen aufgenommen.

Im Anschluss an die Injektion erfolgt die Anfertigung dynamischer oder sequenziell-frühstatischer (etwa 3-30 Minuten p.i.) Szintigramme, sowie Spätaufnahmen (etwa 3-6 Stunden p.i.). In allen Aufnahmen werden die sich darstellenden LK nach festgelegten Kriterien (siehe unten) bewertet. Es wird der SLN definiert und nachgeschaltete LK und evtl. weitere Lymphabflusswege beschrieben.

Die szintigraphischen Hauptkriterien eines SLN sind:

- frühe Erscheinungszeit
- eventuelle Darstellung einer eigenen Lymphbahn
- anatomische Lage (Nähe) zum Tumor (axillär, extraaxillär)
- relativer Uptake (orientierend: stark, mittel, schwach)
- mehrere SLN vermutet (ja/nein), eventuell (orientierend) Anzahl

Dabei werden wichtige Informationen gewonnen:

- Lokalisation des Lymphdrainagegebietes
- Anzahl der SLN, bzw. fehlende Darstellung des LK, als entscheidender Parameter für die Operation
- Unterscheidung zwischen Sentinel-LK und nachgeschalteten LK
- Detektion in unerwarteten Regionen bzw. nicht typischen Lokalisationen
- Lokalisierung und Markierung auf der Haut mit entsprechender Dokumentation und Angabe der Stärke des Signals in Counts (Kühn et al., 2003)

Eine weitere hilfreiche Methode für den Nachweis von SLN ist die SPECT/CT-Untersuchung (Wendler et al., 2010). Diese Methode zeichnet sich durch gute Ergebnisse bei dem Nachweis von SLN aus, die sich in der planaren Szintigraphie schlecht darstellen lassen und deren Lokalisation unklar ist (van der Ploeg et al., 2009).

### 1.2.2 Gammasonde

Nach entsprechender Visualisierung der SLN mit Hilfe der Gamma-Kamera erfolgt eine Detektion des SLN mittels Gammasonde.

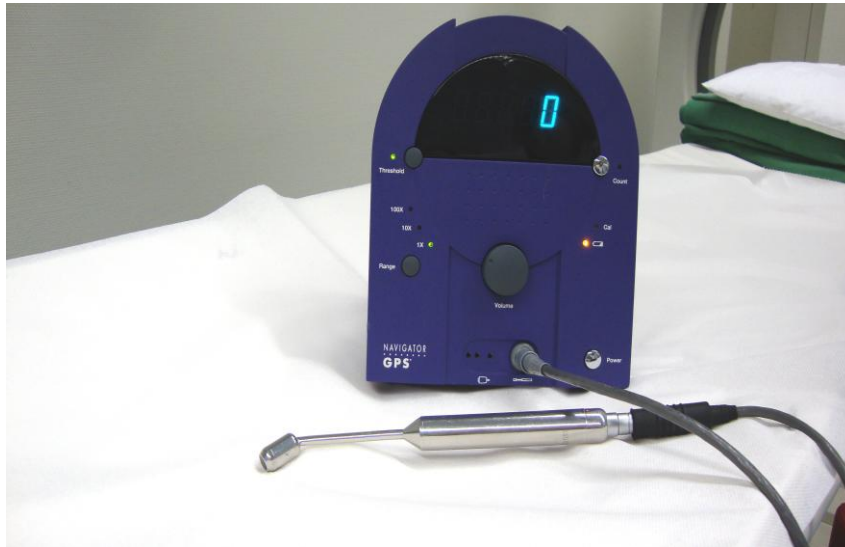
Es gibt obligate Mindestanforderungen (Verfahrensanweisungen Vogt et al., 2009) für die Verwendung einer Sonde, wie z. B. eine Nachweisempfindlichkeit von mehr als 5 cps/kBq. Von Bedeutung ist ferner, dass der Compton-Bereich und Photopeak trennbar sind und die seitliche Abschirmung kleiner als 0,1 % der maximalen Empfindlichkeit ist.

Ein weiterer Qualitätsparameter einer Sonde ist die Halbwertsbreite (FWHM). Sie beschreibt die Breite des Messkegels, aus welchem die Radioaktivität registriert wird. Bei breitem Messkegel werden andere Aktivitätsanreicherungen (Injektionsstelle, Untergrund) als Störungen erfasst. Somit kann der LK nicht registriert werden. Dagegen wird bei schmalem Messkegel das Untergrundsignal verringert während das Signal vom LK konstant bleibt und somit deutlich besser erfasst wird. Die radiale Halbwertsbreite sollte nicht größer als 40 Grad sein (Wengenmair et al., 2006).

Ein weiterer Parameter der Gammasonde ist das räumliche Auflösungsvermögen. Um einen nuklidbelegten LK im Gewebe zu lokalisieren, sollte es möglich sein, eindeutig zwischen den einzelnen Lymphknoten zu unterscheiden. Das Auflösungsvermögen hängt vom Abstand zum LK ab und sollte besser als 25 mm sein.

Eine deutliche Korrelation zwischen dem akustischen Signal und der Zählrate hat sich in der Praxis als hilfreich erwiesen.

Bei digitaler Messwertverteilung sollte eine fortlaufende Anzeige mit einstellbarem Messzeitintervall vorhanden sein, bei analoger Messwertverteilung empfiehlt sich eine geeignete Messbereichswahl mit einstellbarer Zeitkonstante (Wengenmair et al., 1999/Wengenmaier et al., 2006).



**Abbildung 1:** Gammasonde Navigator, Auto Suture, Norwalk, Connecticut, USA

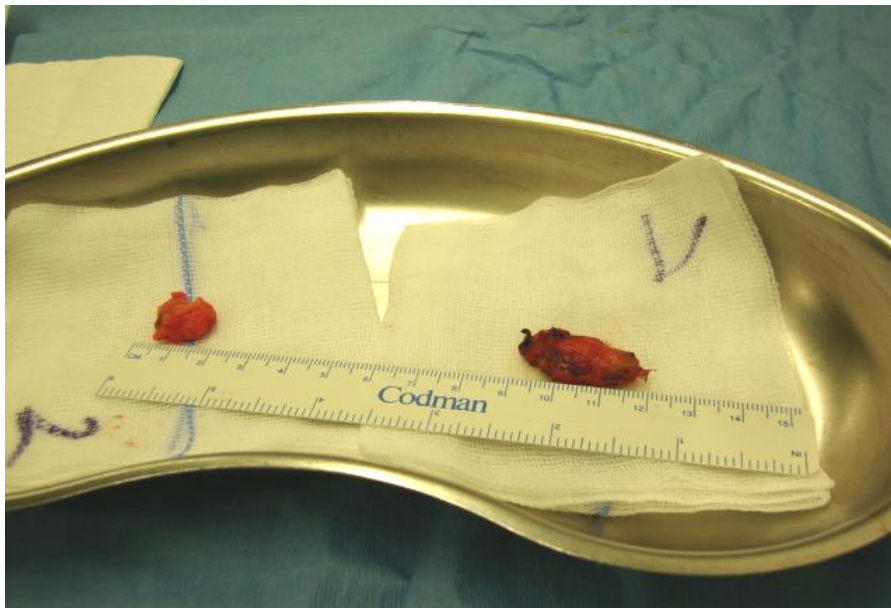
### 1.2.3 Sentinel-Lymph-Node-Biopsie

Die Sentinel-Lymph-Node-Biopsie entspricht der selektiven Entfernung des/der SLN(s). Die SLNs sollten ggf. in Reihenfolge nummeriert, einzeln asserviert und so zur histopathologischen Beurteilung gebracht werden (Abbildung 2 und 3).



**Abbildung 2:** Intraoperative Lokalisation des SLN





**Abbildung 3:** 2 exziierte SLN vor histopathologischer Begutachtung

### 1.3 Histopathologische Begutachtung

Die histopathologische Befundung erfolgt nach der TNM-Klassifikation (Kühn et al., 2003) und bestimmt das weitere therapeutische Vorgehen:

- Makrometastase (pN1): Lymphknotenmetastase mit Dokumentation des maximalen Durchmessers und eines eventuellen Kapseldurchbruchs. Verweis auf pN-Kategorie am axillären Dissektionspräparat.  
Lokale Therapie: Axilladisektion Level I und II
- Mikrometastase pN1 (mic): Mikrometastase (Größe von  $> 0,2$  mm und  $< 2$  mm) mit Dokumentation des maximalen Durchmessers. Verweis auf pN-Kategorie am axillären Dissektionspräparat.
- Isolierte Tumorzellen (ITC): Isolierte Tumorzellen ( $< 0,2$  mm ohne Gewebereaktion) im SLN pN0(i+)(sn): bei Nachweis durch immunhistochemischer Untersuchung pN0(i+)(sn).  
Keine lokale Therapie erforderlich

- Tumorfrei: metastasenfreier SLN ohne Nachweis isolierter Tumorzellen nach zusätzlicher Untersuchung in Stufenschnitten und/oder zusätzlicher immunhistochemischer Untersuchung: pN0(i-)(sn)

Sentinel-Lymphknotenbefall (Wittekind et al., 2003):

- pNX (sn): SLN kann histologisch nicht beurteilt werden
- pN0 (sn): histologisch keine SLN Metastasen
- pN1 (sn): Befall des SLN

Ist ein SLN mit zusätzlichen Methoden untersucht worden, wird dieser wie folgt klassifiziert (Wittekind et al., 2003):

- pN0(i-)(sn): histologisch keine SLN Metastasen, bei immunhistochemischer Untersuchung isolierte Tumorzellen nicht nachweisbar
- pN0(i+)(sn): histologisch keine SLN Metastasen, bei immunhistochemischer Untersuchung isolierte Tumorzellen nachweisbar
- pN0(mol-)(sn): histologisch keine SLN Metastasen, negativer Befund bei molekularpathologischer Untersuchung
- pN0(mol+)(sn): histologisch keine SLN Metastasen, positiver Befund bei molekularpathologischer Untersuchung

Bei histopathologischer Aufarbeitung des SLN ist die Entdeckung der Makrometastasen von Bedeutung. Eine systematische Suche nach Mikrometastasen oder isolierten Tumorzellen ist wegen des hohen Aufwands nicht zu empfehlen. Die entdeckten Mikrometastasen werden bei der Therapieentscheidung berücksichtigt (Kühn et al., 2003).

#### **1.4 Qualitätssicherung und Strahlenschutzrechtliche Voraussetzungen**

Strahlenschutzrechtliche Voraussetzungen gemäß der Konsensusübersicht (Kühn et al., 2003) ist zum einen die Erreichbarkeit des Strahlenschutzbeauftragten (aber nicht ständige Anwesenheit), zum anderen muss der Umgang mit offenen radioaktiven Stoffen im Operationssaal der regionalen Strahlenschutzbehörde angezeigt werden.

Die Aktivitätsmenge ist so zu wählen, dass zum Zeitpunkt der OP ein ausreichend starkes Signal detektiert werden kann. Soll die OP 24 Stunden p.i. erfolgen (Zweitagesprotokoll) und wird eine Sonde mit einer Empfindlichkeit von 10 cps/kBq verwendet, so ist nach unseren Erfahrungen eine Aktivität mindestens 80 MBq erforderlich. Bei Eintagesprotokollen liegt die Aktivitätsmenge zwischen 10 und 50 MBq.

Des Weiteren umfasst die Qualitätssicherung gemäß Verfahrensanweisungen folgende Aspekte (Vogt H et al., 2009):

- Erstellung der Körperkontur zur topographischen Orientierung, alternativ Konturmarkierung von Körper, Arm, Brust
- Präoperative Verifizierung des szintigraphischen Befundes, z. B. mittels Gammasonde mit Countsangabe
- Markierung der Lage der SLN auf der Haut
- Präoperative Befundbesprechung zwischen Nuklearmediziner und Operateur.

Die Strahlenexposition des Patienten bei intraparenchymatöser Injektion der Tracersubstanz von z. B. 200 MBq  $^{99m}\text{Tc}$ -Kolloid führt zu effektiven Dosen von 0,5 bis 1,5 mSv. Zum Vergleich: die natürliche Strahlenexposition beträgt 2-3 mSv/Jahr.

Wegen der vergleichsweise niedrigen Aktivität ist die Strahlenexposition des nuklearmedizinischen Personals gering (SSK 2001). Die Strahlenexposition für den Operateur (160 MBq) beträgt 0,4-7,3  $\mu\text{Sv}$ /Patient, für das OP-Personal 0,4-0,9  $\mu\text{Sv}$ /Patient und für den Pathologen 0,5-0,7  $\mu\text{Sv}$ /Patient (Verfahrensanweisungen Vogt, 2009).

Aufgrund der geringen Strahlenexposition müssen die genannten Personen nicht als beruflich strahlenexponiert erfasst werden. Aus Gründen des Strahlenschutzes muss jedoch immer beachtet werden, dass keine Kontamination oder Verschleppung von Radioaktivität stattfindet.

## 1.5 Fragestellung der Dissertation

Aktuell scheint die Technik der SLNB ausreichend durch randomisierte und kontrollierte Studien evaluiert zu sein. Diese Studien gelten als Goldstandard der Beweisführung. Hier werden jedoch oft Störgrößen so weit wie möglich ausgeschlossen (Kunz et al., 2000). Um

eine Methode zu bewerten, sind jedoch die Störgrößen zu berücksichtigen und die Effektivität der Methode unter Alltagsbedingungen zu beurteilen. Somit ist es angemessen, zum Zwecke einer evidenzbasierten Gesundheitsversorgung, die Ergebnisse kontrollierter Studien durch die Auswertung von Routinedaten zu ergänzen. Dies ist Ziel der durchgeführten Arbeit im Sinne einer angewandten Versorgungsforschung.

Das Hauptaugenmerk liegt auf die Gruppe der Patientinnen mit negativer SLNB, zumal die negative SLNB für die Patienten große therapeutische Konsequenzen hat.

Folgende Aspekte sind zu berücksichtigen:

- Axilläre Rezidive nach tumorfreier SLNB ohne zusätzliche axilläre Lymphadenektomie im Verlauf von 48 bzw. 60 Monaten (median 54 Monate)
- Lokalrezidive im eigenen Patientenkollektiv
- Fernmetastasierung im eigenen Patientengut
- Anzahl der verstorbenen Patienten im Verlaufszeitraum
- Falsch negative SLN, Falsch-negative SLN-Rate
- Falsch-negative Rate der SLNB im Vergleich zur kompletten Axilladisektion aus Literaturangaben
- Ist die von uns gewählte Technik zu SLN Szintigraphie richtig und weiterhin empfehlenswert?

## **2 Material und Methoden**

### **2.1 Material**

#### **2.1.1 Patientenkollektiv**

Von Januar 2005 bis Dezember 2006 erhielten in der Abteilung für Nuklearmedizin des Universitätsklinikums Regensburg 296 Patientinnen und 2 Patienten eine SLN Szintigraphie bei vorheriger Diagnose eines invasiven Mammakarzinoms. Die Patienten wurden jeweils von den gynäkologischen Kliniken der drei Regensburger Krankenhäuser Caritas-Krankenhaus St. Josef, Evangelisches Krankenhaus und St. Hedwig Klinik zugewiesen.

Initial wurde nach Erhebung persönlicher Daten die Indikation geprüft.

Es wurden folgende Daten erhoben:

- Alter
- Tumorcharakteristika nach Ergebniss einer Stanzbiopsie
- SLN Szintigraphie
  - Lokalisation des Lymphdrainagegebietes
  - Anzahl der SLN und Erscheinungszeit p.i., bzw. fehlende Darstellung des SLN
  - Unterscheidung zwischen SLN und nachgeschalteten LK
  - Detektion in unerwarteten Regionen bzw. nicht typischen Lokalisationen
- Ergebnisse der SLNB
  - Ergebnis der histopathologischen Untersuchung nach SLNB
  - Anzahl der entfernten SLN
  - Tumorcharakteristika des Mammatumors gemäß TNM-Klassifikation
  - ALND bzw. bei tumorfreiem SLN keine ALND
- Ergebnisse aus dem Brustzentrum Regensburg (letzter Follow-up-Status ist Februar 2010)
  - Überlebende bzw. Datum der letzten Meldung (wenn verstorben, Datum)
  - Lokalrezidiv (Datum)
  - Lymphknotenrezidiv (Lokalisation und Datum)

### 2.1.2 Geräte

Folgende Geräte werden für Durchführung der SLN Szintigraphie verwendet:

|                                      |  |
|--------------------------------------|--|
| Einkopfkamera DIACAM                 | Siemens, Deutschland                               |
| Zweikopfkamera e.cam duet            | Siemens, Deutschland                               |
| Kobalt 57-Flächenphantom             | Isotrak, QSA Global, Inc,<br>Burlington, MA 01803  |
| Gammasonde RMD Navigator GPS* System | RMD Instruments Corporation,<br>Massachusetts, USA |
| Gammasonde Navigator                 | RMD Instruments Corporation,<br>Massachusetts, USA |
| Apple Macintosh Quadra 950           | Apple Computer Inc., California,<br>USA            |

Es erfolgten regelmäßige Qualitätskontrollen aller Geräte unter Supervision durch einen Medizinphysikexperten (Eckardt et al., 2009).

### 2.1.3 Software

|                               |  |
|-------------------------------|--|
| Software Siemens ICON 7.1 SR3 | Siemens, Deutschland                       |
| Microsoft Office Excel.2007   | Microsoft Deutschland GmbH,<br>Deutschland |

### 2.1.4 Verbrauchsmaterialien

|   |                                    |
|---|------------------------------------|
| Lochtuch Foliodrape (50 cm x 60 cm)         | Paul Hartmann AG, Deutschland      |
| Desinfektionsmittel Softasept N             | Braun Melsungen AG,<br>Deutschland |
| Einmal-Insulinspritze                       | Braun Melsungen AG,<br>Deutschland |
| Kanülen BD Microlance 3 (0,4 x 19 mm)       | Becton Dickinson, Irland           |
| Bleiplatte (Abdeckung der Injektionsstelle) | eigene Anfertigung                 |

|  |  |
|--|--|
| NP-1600 Series Printer                             | Codonics Inc., Ohio, USA                     |
| Direct Vista Grayscale Film/Blue Base (20 x 25 cm) | Codonics Inc., Ohio, USA                     |
| Schneider Permanent Marker 133                     | Schneider Schreibgeräte GmbH,<br>Deutschland |

### **2.1.5 Gebrauchsfertige Kits**

|          |   |
|----------|---|
| NANOCOLL | GE Healthcare Buchler GmbH &<br>Co. KG, Hersteller GIPHARMA,<br>Italien |
|----------|---|

## **2.2 Methoden**

Die Vorbereitung und Durchführung der SLN Szintigraphie folgte der Verfahrensanweisung für die nuklearmedizinische Wächter-Lymphknoten-Diagnostik, die von Kühn et al. 2009 veröffentlicht wurde.

### **2.2.1 Indikationsstellung und Vorbereitung des Patienten**

Nach Überweisung der Patientin/des Patienten wurden nach Erhebung der persönlichen Daten die Indikationskriterien geprüft. Einschlusskriterien für die Durchführung einer SLNB waren:

- histopathologisch nachgewiesenes invasives unifokales/bifokales Mammakarzinom mit einer Tumorgröße von  $< 3$  cm
- keine palpatorisch/sonographisch suspekten axillären Lymphknoten
- Einverständniserklärung der Patientin/des Patienten nach adäquater Aufklärung

Folgende Kriterien führten zum Ausschluss von der Durchführung einer SLNB gemäß Vogt et al. (1999):

- Tumorgröße  $> 3$  cm

- Multizentrität des Mammakarzinoms
- inflammatorisches Mammakarzinom oder lokal fortgeschrittenes Karzinom
- Verdacht auf metastasensuspekte axilläre Lymphknoten
- Voroperation der Mamma und/oder der Axilla
- Schwangerschaft der Patientin
- bekannte Allergie oder Überempfindlichkeit gegen Humanalbumin
- fehlende Einverständniserklärung der Patientin

Die Anamneseerhebung und Sichtung der vorhandenen Befunde umfasste unter anderem Ergebnisse bildgebender Untersuchungen, kürzlich applizierte andere Radiopharmaka, Lage sowie Größe und Art des Tumors, uni- oder multifokales Wachstum, Ergebnisse vorangegangener Biopsien, Operationen oder anderer Manipulationen im Tumorbereich. Von Bedeutung waren vorangegangene Therapien (beispielsweise externe Radiatio, Chemotherapie und Hormontherapie) wie auch zusätzliche Erkrankungen der Mamma und/oder ihrer Umgebung, welche den Lymphhabstrom beeinflussen können (beispielsweise Entzündungen, Hämatome, weitere Tumorerkrankungen).

### **2.2.2 Präparation des Radiopharmakons**

Als Radiopharmakon wurde NANOCOLL verwendet. Eine Durstechflasche enthält 0,5 mg Humanalbumin (denaturiert) als arzneilich wirksamen Bestandteil. Sonstige Bestandteile sind Zinn(II)-chlorid-Dihydrat, D-Glucose, Poloxamer 238, Dinatriumhydrogenphosphat, Dodecanatriumfitat.

Zur Markierung wird die Durchstechflasche mit NANOCOLL in eine geeignete Bleiabschirmung gestellt. In die Flasche werden 500 MBq (5 ml)  $^{99m}\text{Tc}$ -Natriumpertechnetat mit steriler Injektionsspritze unter Vermeidung von Luftzutritt gegeben. Mit der eingestochenen Spritze wird der Überdruck in der Durchstechflasche durch Entnahme des gleichen Volumens Schutzgas ausgeglichen. Die Trockensubstanz wird durch wiederholtes Schwenken gelöst und 40 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert. Unmittelbar vor der Injektion wird die Lösung durch leichtes Schütteln homogenisiert.



Die Eigenschaften der fertigen Suspension sind:

- Volumen 1-5 ml
- freies  $^{99m}\text{Tc}$  (mittels Chromatographie) < 5 %
- Partikelgröße < 80 nm
- Der pH-Wert der gebrauchsfertigen Injektionslösung liegt zwischen 7 und 8

Die Zubereitung enthält keine Konservierungsstoffe. Die Bildung des  $^{99m}\text{Tc}$ -Albumin-Nanokolloid-Komplexes hängt davon ab, dass das Zinn in den reduzierten Zustand gehalten wird. Jeder Kontakt mit einem Oxidationsmittel (z. B. Luft), kann die Qualität der Zubereitung ungünstig beeinflussen.

Anschließend wird die fertige Substanz in 4 Insulinspritzen je 0,2-0,3 ml (je 20 MBq) aufgezogen und unter Beachtung des Strahlenschutzes in den Untersuchungsraum gebracht.

Vor der Untersuchung wird die Patientin/der Patient aufgefordert, Metallteile (Schmuck, Gürtel) abzulegen und den Oberkörper freizumachen.

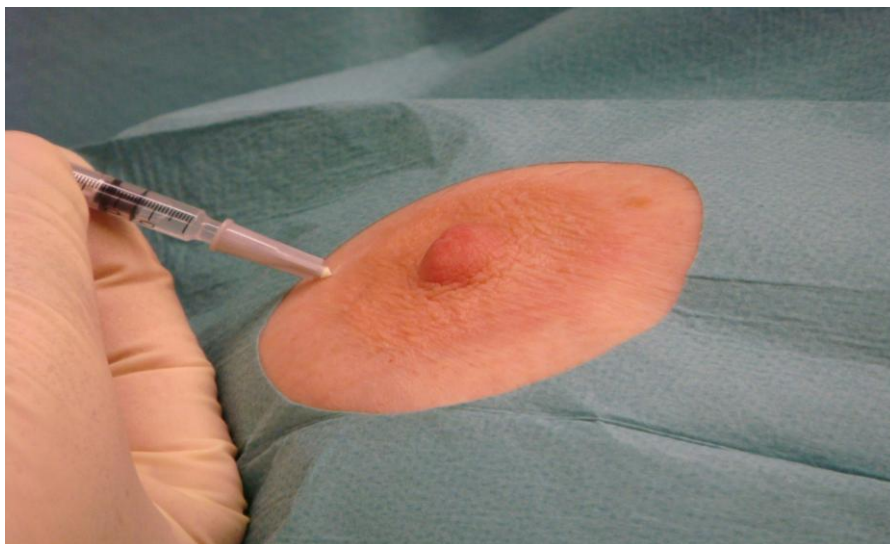
Die Patientin/der Patient wird bequem in Rückenlage hingelegt. Der Bereich um die Injektionsstelle wird mit einem selbstklebenden Lochtuch abgedeckt. Dies hilft Hautkontaminationen zu vermeiden, die durch die Injektion (Verschleppung) entstehen können. Es erfolgt die Desinfektion der Injektionsstelle.

### **2.2.3 Injektionstechnik**

Es existieren verschieden Injektionstechniken, die nach derzeitigem Kenntnisstand im Hinblick auf die Darstellung der axillären Lymphknoten als gleichwertig betrachtet werden. Bei uns wurde die subareoläre Injektionstechnik verwendet (siehe Abbildung 4 und 5).



**Abbildung 4:** Subareoläre Injektion des Radiopharmakons



**Abbildung 5:** Subareoläre Injektion des Radiopharmakons

#### 2.2.4 Datenakquisition

Die statischen Einzelaufnahmen beginnen unmittelbar nach Applikation des Radiotracers. Die Einstellungen der Kamera folgen dem Protokoll:

- DIACAM, (SLN-Mamma)
- Peak: 140 keV, Fensterbreite: 15 %

- Kollimator: High Resolution
- Protokoll: Matrix: 128 x 128, Zoom: 1.0

Die statischen Aufnahmen wurden in folgenden Projektionen angefertigt:

- RVL/LAO 30 Grad/VLD (linke Mamma)
- RVL /RAO 30 Grad/DRV (rechte Mamma)

Die Lagerung des Armes entspricht der Lagerung im Operationssaal mit etwa 90 Grad Abduktion auf einer Armstütze (siehe Abbildung 6 und 7).

Die Frühaufnahmen werden nach folgendem Protokoll angefertigt:

- Dokumentation der Injektionsstelle
- Abdeckung der Injektionsstelle mittels Bleiplatte und Start der Akquisition
- Aufnahmen: 2-3 min/View oder maximal 30000 Impulse
- Das Kobaltphantom zur Markierung der Körperkontur wird kurzfristig so platziert, dass sich die Patientin/der Patient zwischen Detektor und Phantomplatte befindet.

Idealerweise sollte eine dem SLN zuführende Bahn dargestellt werden.

Stellt sich innerhalb der ersten 10 Minuten p.i. kein SLN dar, erfolgt eine leichte Massage der Brust sowie eine Wärmeapplikation mit angewärmten Handtüchern und Wärmedecke.

Die Spätaufnahmen werden 2-3 Stunden p.i. gemäß des oben stehenden Protokolls angefertigt.

Die Aufnahmeserie wird erst dann beendet, wenn der Untersucher eine klare räumliche Vorstellung von der Lage des oder der SLN hat.



**Abbildung 6:** Aufnahme nach Applikation des Radiopharmakons in ventraler Projektion durch Einkopfkamera mit abduziertem Arm

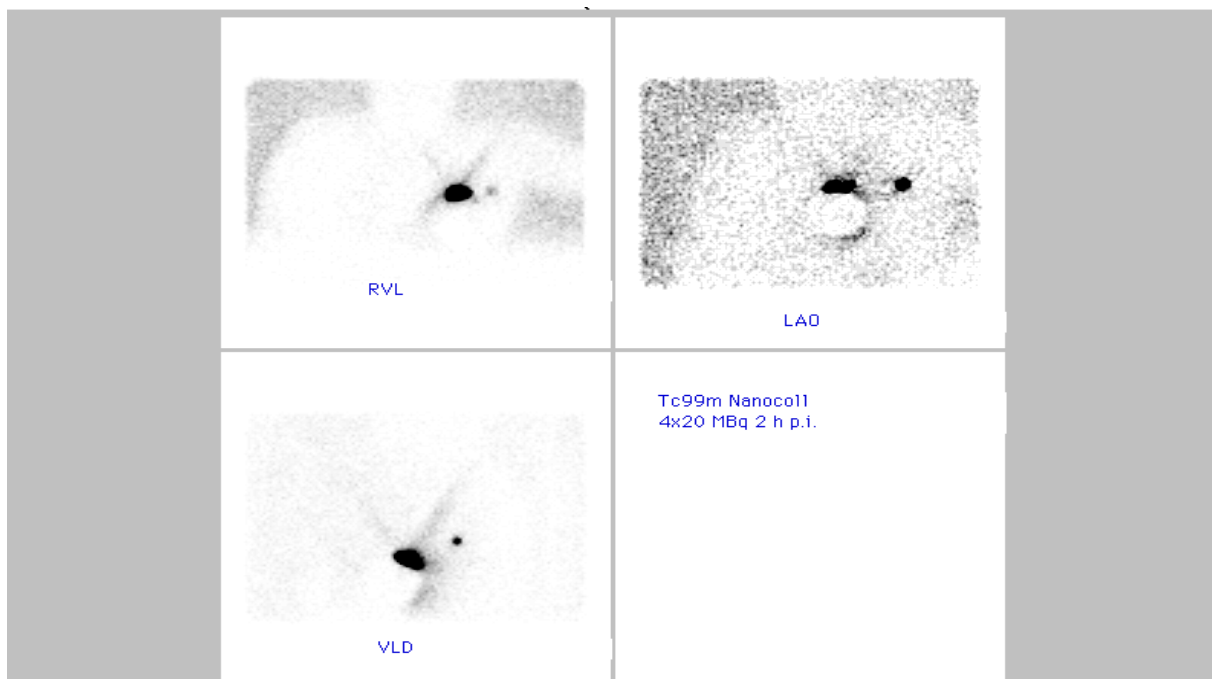


**Abbildung 7:** Aufnahme nach Applikation des Radiopharmakons in ventrolateraler Projektion durch Einkopfkamera mit abduziertem Arm

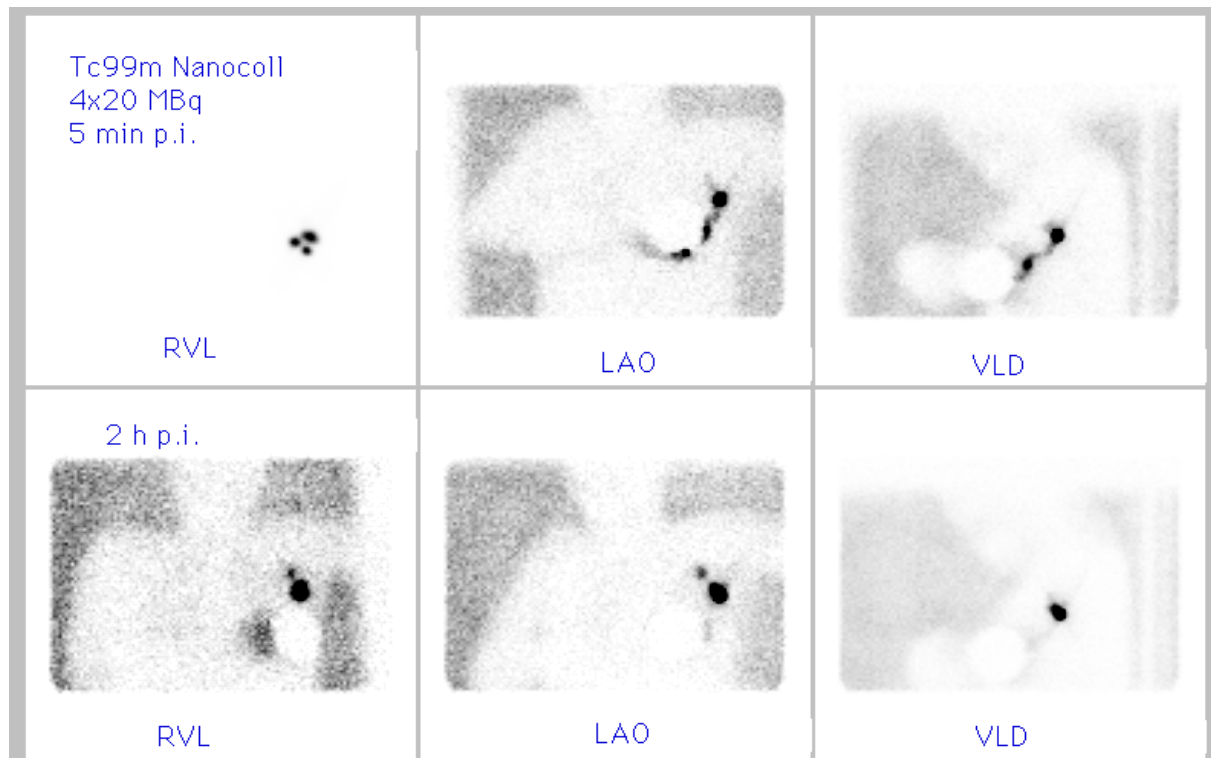
Mögliche Fehlerquellen bei der Durchführung der SLN Szintigraphie sind:

- Kontamination bei der Applikation (Lochtuch)
- Fehlerhafte Applikation
- Unzureichende Dokumentation des Lymphbahnverlaufs
- Überlagerung des SLN Signals durch die Injektionsstelle oder andere Radioaktivitätsquellen
- Falsch aufgezugene Tracersubstanz
- Voroperationen und andere Manipulationen im Lymphabstromgebiet
- Abdeckung tumornaher Lymphknoten durch Bleiabschirmung
- Unzureichende Sondenmesstechnik
- Unzureichende Befundübermittlung zwischen Nuklearmediziner und Operateur
- Vorschnelle Beendigung der Untersuchung
- Falsch-negativer Befund bei vollständiger metastatischer Durchsetzung

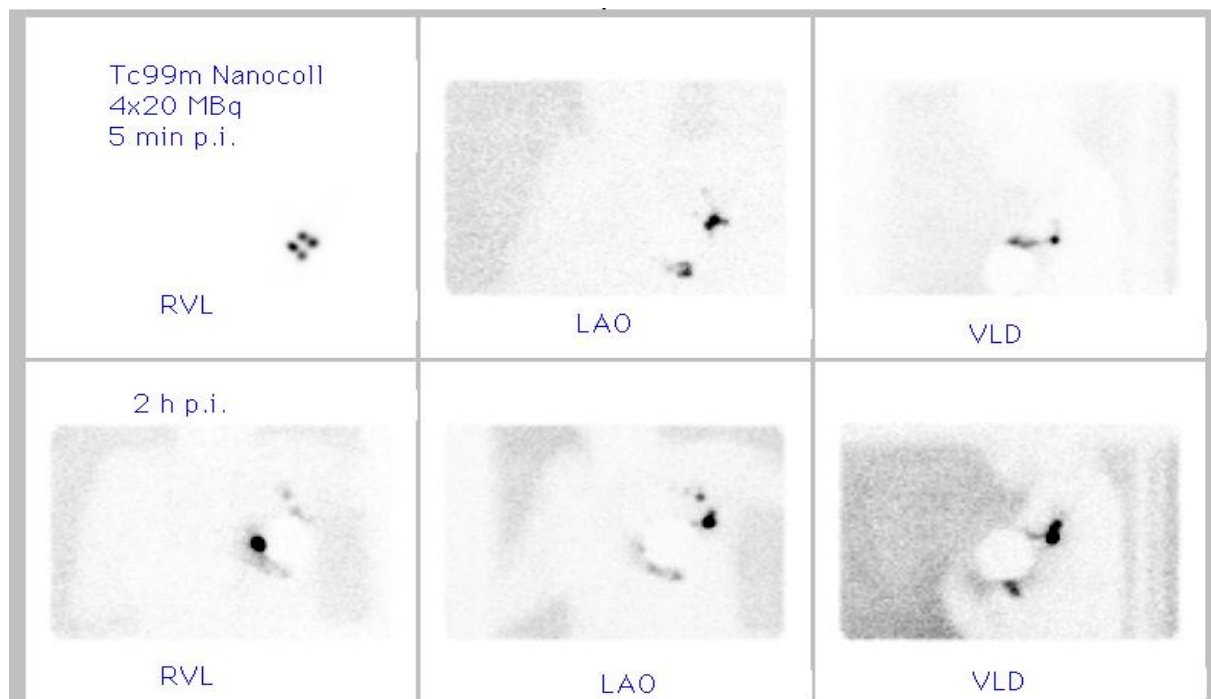
Die folgenden Abbildungen (Abbildung 8 bis 14) zeigen beispielhaft unterschiedliche Aufnahmen der SLN Szintigraphie:



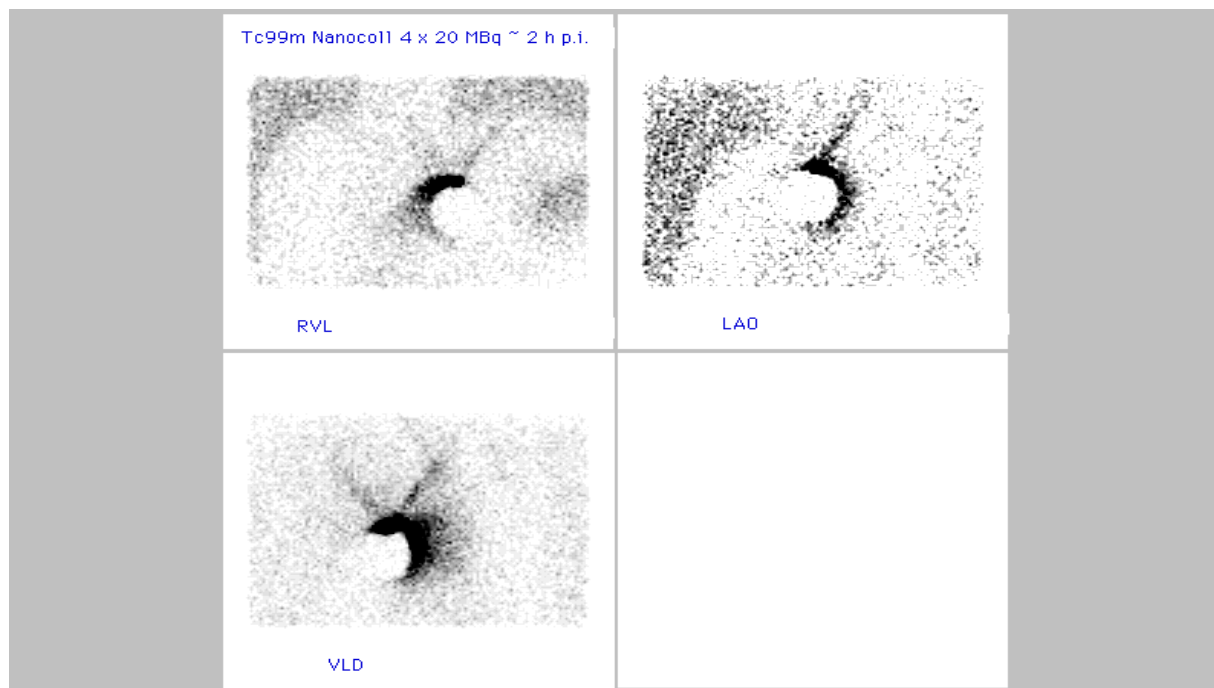
**Abbildung 8:** Darstellung eines SLN links axillär 2 Stunden p.i.



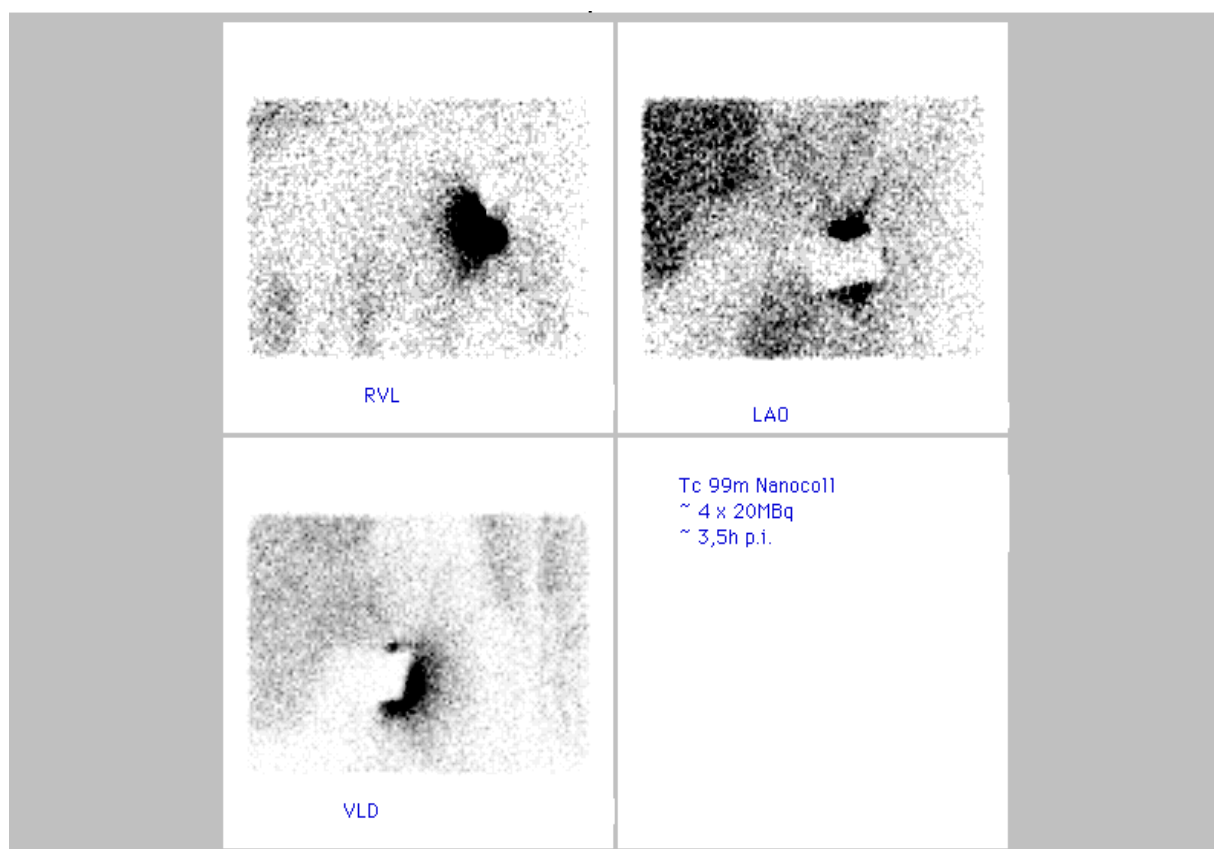
**Abbildung 9:** Nachweis eines SLN links axillär, bereits 5 Minuten p.i. sowie 2 Stunden p.i.



**Abbildung 10:** Nachweis von SLN mit zuführender Lymphbahn sowie 2 nachgeschalteter Lymphknoten

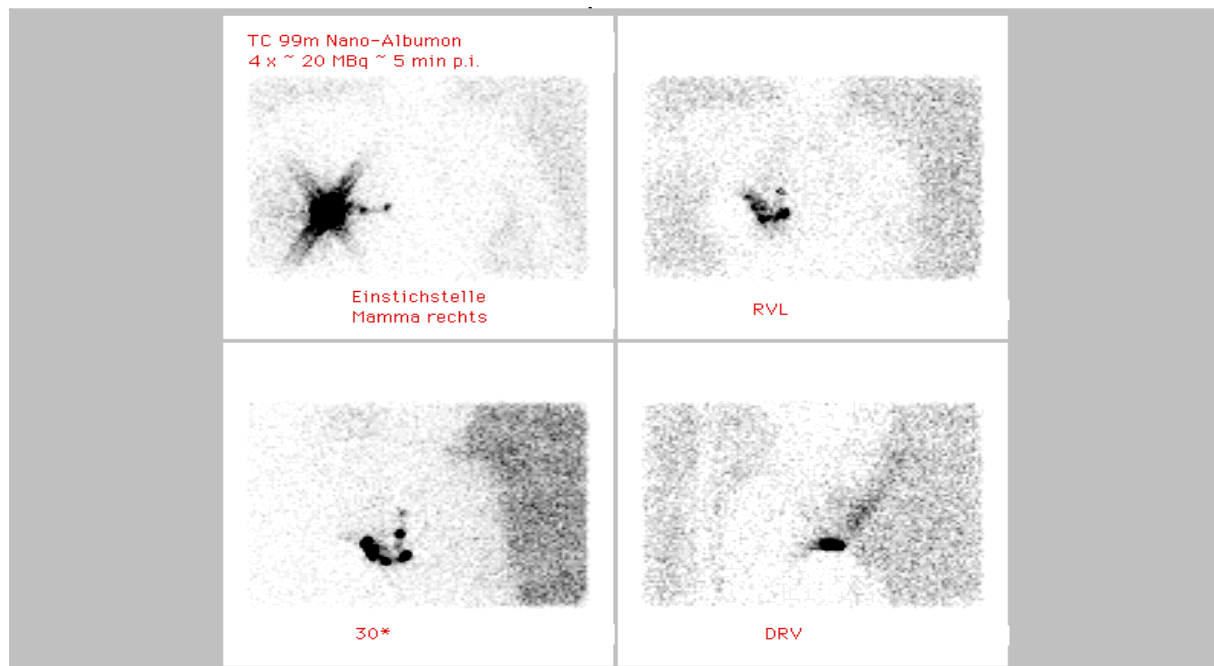


**Abbildung 11:** Kein Nachweis eines Lymphknotens bis 2 Stunden p.i.

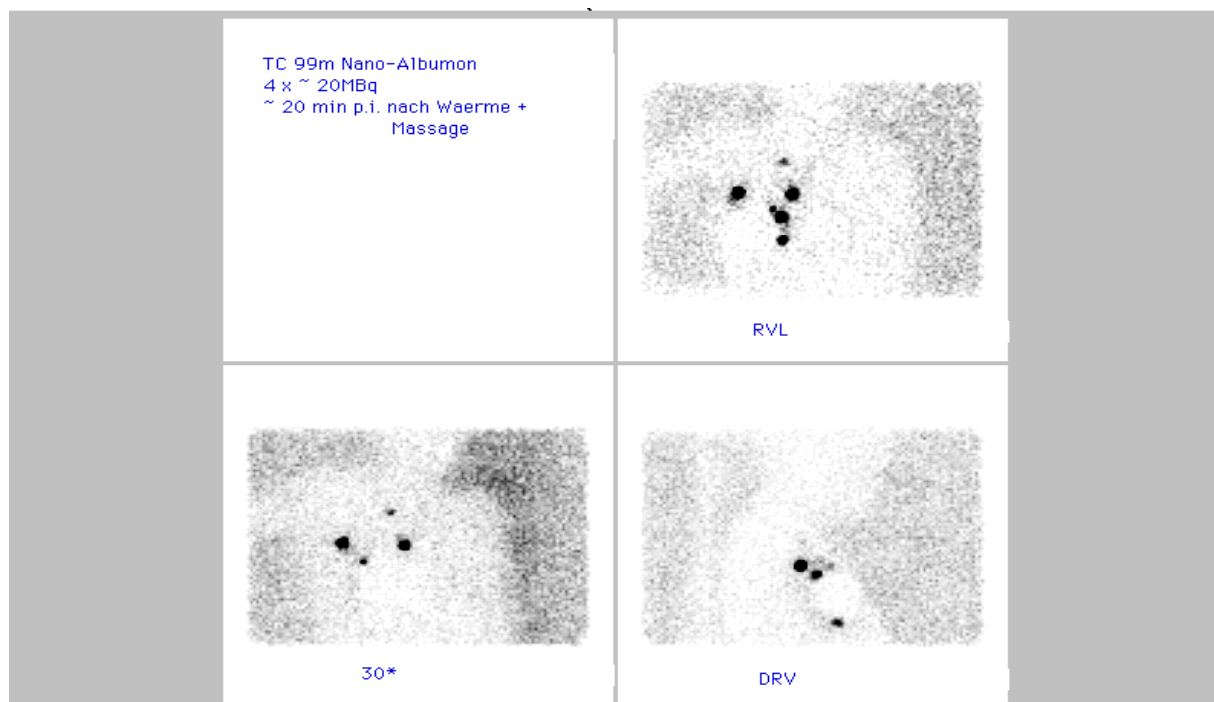


**Abbildung 12:** Gleiche Patientin wie Abbildung 11, bis zu 3,5 Stunden p.i. ohne Nachweis eines Lymphknotens





**Abbildung 13:** Bereits 5 Minuten p.i. Nachweis eines SNL mit zuführender Lymphbahn (am ehesten parasternal)



**Abbildung 14:** Gleiche Patientin wie Abbildung 13, 20 Minuten p.i. mit Nachweis parasternaler, rechts axillärer sowie weiterer parasternaler und subclavikulärer Lymphknoten



### 2.2.5 Lokalisation und Hautmarkierung

In Kenntnis der szintigraphischen Aufnahmen wird mit einer Gammasonde nach dem Aktivitätsmaximum gesucht. Die Stelle wird anschließend mit einem wasserfesten Schreiber auf der Haut markiert.

### 2.2.6 Datenerfassung und Statistik

Die erhobenen Daten (siehe Kapitel 2.1.1) wurden in einer Excel-Datei erfasst (Microsoft Office Excel.2007) und deskriptiv statistisch ausgewertet. Ferner erfolgte die Berechnung von Güteparametern (Abel, 1993). Die Spezifität der SNLB ist per definitionem 100 %.

Zur Errechnen der falsch-negativen (FN) Ergebnisse wird Tabelle 1 verwendet.

|             |         | <b>positiv</b><br>(tumorbefall) | <b>negativ</b><br>(tumorfrei) |
|-------------|---------|---------------------------------|-------------------------------|
| <b>Test</b> | positiv | richtig positiv                 | falsch positiv                |
| <b>Test</b> | negativ | falsch negativ                  | richtig negativ               |

**Tabelle 1:** Vierfeldertafel zur Auswertung der Ergebnisse

Tabelle 2 stellt die Berechnung der Güteparameter dar.

| <b>Sensitivität</b>         | richtig positiv                  |
|-----------------------------|----------------------------------|
|                             | richtig positiv + falsch negativ |
| <b>Falsch-negative Rate</b> | falsch negativ                   |
|                             | richtig positiv + falsch negativ |

**Tabelle 2:** Errechnung der Güteparameter

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Beschreibung des Patientenkollektivs

Im Zeitraum vom Januar 2005 bis Dezember 2006 wurden in der Abteilung für Nuklearmedizin des Universitätsklinikums Regensburg 302 (weiblich 300, männlich 2) Patientinnen/Patienten zur Durchführung einer SLN Szintigraphie zugewiesen.

Von diesen 302 Patienten wurde bei einer Patientin nach der Stanzbiopsie bei sehr ausgedehntem Hämatom keine SLN Szintigraphie durchgeführt. 3 Patientinnen hatten gutartige Erkrankungen. Somit wurden insgesamt 298 Patienten (weiblich 296, männlich 2) in das von uns beobachtete Kollektiv aufgenommen (siehe Tabelle 3).

Die meisten Patientinnen (179) wurden aus dem Caritas Krankenhaus St. Josef zugewiesen, 64 Patienten kamen aus der St. Hedwig Klinik und 55 Patienten erreichten uns über das Evangelische Krankenhaus in Regensburg (siehe Tabelle 4). Die Arbeit vergleicht nicht die Ergebnisse der einzelnen Kliniken, sondern betrachtet das Gesamtkollektiv der Patienten, das szintigraphisch untersucht wurde.

|  |            |
|--|------------|
| <b>Gesamtzahl der SLN-Szintigraphien<br/>(2005-2006)</b> | <b>298</b> |
| davon Frauen   | 296        |
| davon Männer   | 2          |

**Tabelle 3:** Geschlechterverteilung des untersuchten Patientenkollektivs

|                                |   |
|--------------------------------|---|
| <b>Zuweisendes Krankenhaus</b> | <b>Zahl der durchgeführten SLN-Szintigraphien</b> |
| St. Josef                      | 179   |
| St. Hedwig                     | 64  |
| Ev. Krankenhaus                | 55  |
| <b>Summe</b>                   | <b>298</b>  |

**Tabelle 4:** Übersicht der zuweisenden Krankenhäuser

Das durchschnittliche Alter der Patientinnen/Patienten zum Zeitpunkt der Untersuchung betrug 62 Jahre, wobei die jüngste Patientin 26 und die älteste 90 Jahre alt war (siehe Tabelle 5). Lediglich 2 Patientinnen waren jünger als 30 Jahre. Das Alter von 66 Patienten lag über 70 Jahren. Das mittlere Alter lag bei 59,4, median bei 60 Jahren.

Das Patientenkollektiv umfasste auch 2 Männer, deren Alter 68 und 70 Jahre betrug.

|           | < 30 | 31-40 | 41-50 | 51-60 | 61-70 | >70 | Summe      |
|-----------|------|-------|-------|-------|-------|-----|------------|
| 2005      | 0    | 3     | 25    | 29    | 33    | 24  | <b>114</b> |
| 2006      | 2    | 6     | 35    | 42    | 57    | 42  | <b>184</b> |
| 2005+2006 | 2    | 9     | 60    | 71    | 90    | 66  | <b>298</b> |

**Tabelle 5:** Altersverteilung in Jahren des untersuchten Patientenkollektivs

### 3.2 Nachweis von Sentinellymphknoten

#### 3.2.1 Nachweis des Sentinellymphknoten in der szintigraphischen Untersuchung

Bei den meisten Patientinnen (74,2 %) wurde szintigraphisch nur ein SLN detektiert. 51 Patientinnen (17,1 %) wiesen szintigraphisch 2 SLN auf. Ebenso konnten nur bei wenigen Patientinnen 3 und mehr SLN nachgewiesen werden (3,3 %). Bei 5 Patientinnen konnte aufgrund schlechter Abgrenzbarkeit keine exakte Zahl ermittelt werden, so dass szintigraphisch ein Konglomerat beschrieben wurde. Bei 11 Patienten konnte man präoperativ keine Lymphknoten darstellen (siehe Tabelle 6).

| <b>Anzahl der szintigraphisch detektierten SLN</b> | <b>Anzahl der Patientinnen</b> | <b>Relative Häufigkeit [%]</b> |
|--|--------------------------------|--------------------------------|
| 0  | 11                             | 3,7                            |
| 1  | 221                            | 74,2                           |
| 2  | 51                             | 17,1                           |
| 3  | 5                              | 1,7                            |
| 4  | 4                              | 1,3                            |
| 5  | 1                              | 0,3                            |
| Konglomerat  | 5                              | 1,7                            |
| <b>Summe</b>                                       | <b>298</b>                     | <b>100</b>                     |

**Tabelle 6:** Anzahl der szintigraphisch detektierten Sentinellymphknoten

| <b>Lokalisation der szintigraphisch detektierten SLN</b> | <b>Anzahl der Patientinnen</b> | <b>Relative Häufigkeit [%]</b> |
|--|--------------------------------|--------------------------------|
| axillär  | 273                            | 91,6                           |
| axillär sowie parasternale/subclavikulär                 | 14                             | 4,7                            |
| szintigraphisch nicht detektierten SLN                   | 11                             | 3,7                            |
| <b>Summe</b>   | <b>298</b>                     | <b>100</b>                     |

**Tabelle 7:** Lokalisation der szintigraphisch detektierten Sentinellymphknoten

Aus Tabelle 6 und 7 ergibt sich, dass die szintigraphische Auffindungsrate 96,3 % (287 von 298) betrug. Bei den meisten Patientinnen wurden nur axilläre Lymphknoten lokalisiert. Bei 14 Patientinnen (4,7 %) waren zusätzlich parasternale und subclavikuläre Lymphknoten szintigraphisch abgrenzbar.

### 3.2.2 Intraoperativer Nachweis von Sentinellymphknoten

Bei 34 Patienten (11,4 %) konnte die SLNB nicht durchgeführt werden. Konsekutiv erfolgte hier eine Axilladisektion (siehe Tabelle 8).

Bei diesen Patientinnen zeigte sich in 8 Fällen eine schwache Speicherung, die als lediglich diskrete fokale Anreicherung im szintigraphischen Befund beschrieben wurde. Intraoperativ konnte kein SLN aufgefunden werden.

Bei weiteren 11 Patientinnen konnte wie beschrieben der SLN nicht szintigraphisch dargestellt werden, so dass in diesen Fällen konsekutiv eine ALND durchgeführt wurde.

Bei 15 Patientinnen war die Durchführung der SLNB unter anderem wegen einer veränderten Tumorausdehnung und aus logistischen Gründen nicht möglich.

|                         | <b>Zahl der Patientinnen</b> | <b>Relative Häufigkeit [%]</b> |
|-------------------------|------------------------------|--------------------------------|
| SLNB durchgeführt       | 264                          | 88,6                           |
| SLNB nicht durchgeführt | 34                           | 11,4                           |
| <b>Summe</b>            | <b>298</b>                   | <b>100</b>                     |

**Tabelle 8:** Häufigkeit der durchgeführten SLNB

Während der Operation wurde bei der Mehrzahl der Patientinnen ein LK detektiert (48,9 %). Bei 73 Patientinnen (27,7 %) wurden 2 LK entfernt, bei 62 Patientinnen (23,4 %) wurden mehr als 3 LK exstirpiert (siehe Tabelle 9).

| <b>Anzahl der exstirpierten LK</b> | <b>Anzahl der Patienten</b> | <b>Relative Häufigkeit [%]</b> |
|------------------------------------|-----------------------------|--------------------------------|
| 1                                  | 129                         | 48,9                           |
| 2                                  | 73                          | 27,6                           |
| 3                                  | 40                          | 15,1                           |
| 4                                  | 11                          | 4,2                            |
| > 5                                | 11                          | 4,2                            |
| <b>Summe</b>                       | <b>264</b>                  | <b>100</b>                     |

**Tabelle 9:** Anzahl der intraoperativ entfernten Lymphknoten

### 3.3 Tumorstadium im Patientenkollektiv

Bei dem größten Teil der Patientinnen wurde histologisch ein Tumor der Klassifikation pT1c nachgewiesen (48 %). 16 Patientinnen wurde ein Tumor des Stadiums pT1a exstirpiert (5,4 %) und in 51 Fällen war ein pT1b-Stadium vorzufinden (17,1 %). Ein als pT2 einzuordnenden Tumor fand sich in 54 Fällen (18 %).

Bei einigen Patientinnen zeigte sich intraoperativ/histopathologisch eine größere Tumorausdehnung als initial angenommen, so dass ein histologisches Upgrading zu einem Tumorstadium von pT3 oder pT4 führte.

Anzumerken ist, dass beide Männer einen Tumor im fortgeschrittenen Stadium hatten (siehe Tabelle 10).

| <b>Tumorgröße</b> | <b>Patientenzahl</b> | <b>Relative Häufigkeit [%]</b> |
|-------------------|----------------------|--------------------------------|
| DCIS              | 18                   | 6,0                            |
| pT1 mic           | 8                    | 2,7                            |
| pT1a              | 16                   | 5,4                            |
| pT1 b             | 51                   | 17,1                           |
| pT1c              | 143                  | 48                             |
| pT2               | 54                   | 18                             |
| pT3               | 3                    | 1,0                            |
| pT4a              | 0                    | 0                              |
| pT4b              | 5                    | 1,7                            |
| <b>Summe</b>      | <b>298</b>           | <b>100</b>                     |

**Tabelle 10:** Patientenverteilung nach Tumorstadium

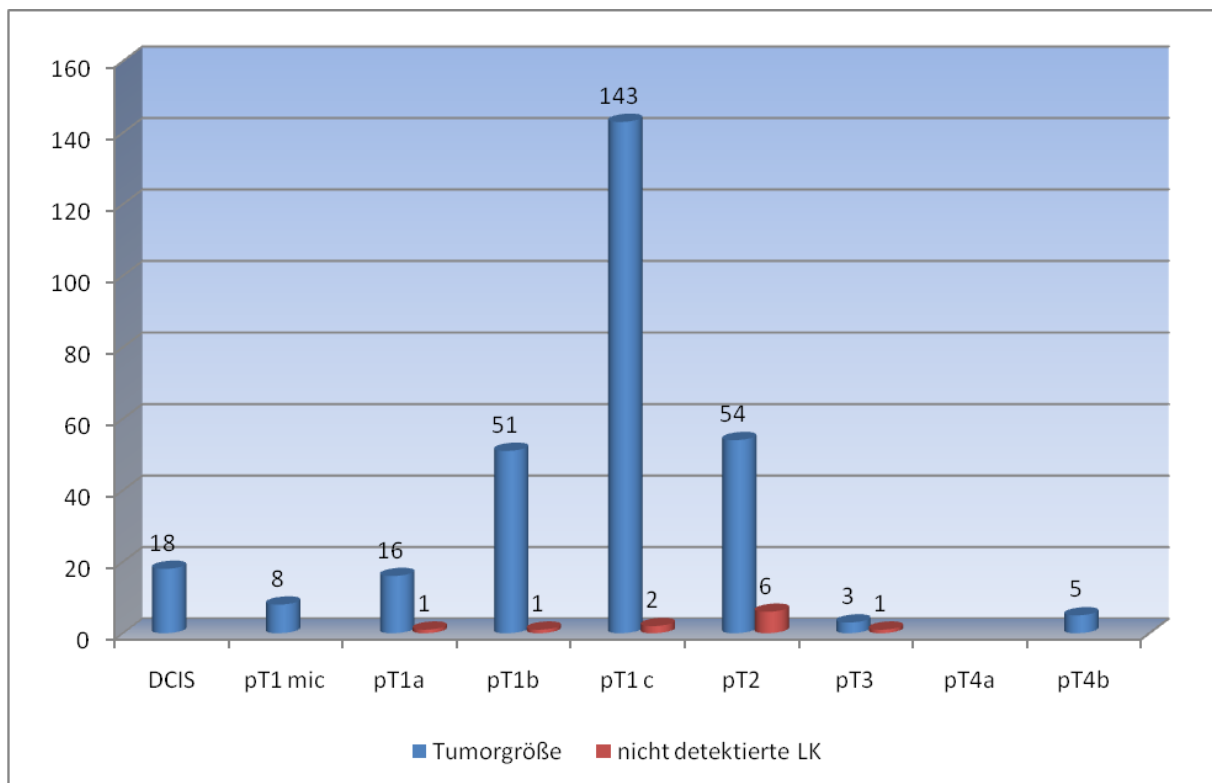
### 3.4 Zuordnung szintigraphisch nicht nachweisbarer SLN zur Tumorgröße

Wie in Kapitel 3.2.1 beschrieben, wurde bei 11 Patientinnen kein SLN szintigraphisch nachgewiesen.

Die meisten nicht detektierten SLN gingen mit einem Tumorstadium von pT2 einher, nämlich 6 von 54 Fällen (13 %). Bei einem Tumorstadium von pT1c wurde bei 2 von 143 Patienten kein SLN detektiert (1,4 %). Bei einer Klassifikation von pT1a,b und pT3 wurde in jeweils

einem Fall kein SLN szintigraphisch aufgefunden (siehe Diagramm 1). Somit hat in unserem Patientengut die Größe des Tumors keinen relevanten Bezug auf die Detektionsrate.

In diesen Fällen wurden als operatives Vorgehen eine ALND gewählt. Im Rahmen der histopathologischen Begutachtung zeigten sich in 2 von 6 Fällen bei einem Tumorstadium von pT2 die LK tumorbefallen. Ebenso fand sich bei einem Tumorstadium von pT3 ein tumorbefallener LK bei szintigraphisch nicht abgrenzbarem SLN. In den übrigen Fällen der szintigraphisch nicht detektierbaren SLN fand sich nach ALND kein tumorpositiver LK.



**Abbildung 15:** Tumorgröße und Detektierbarkeit der SLN im Vergleich

Somit ist die Durchführung der ALND bei nicht nachweisbaren SLN indiziert.

Von den 8 Patienten, bei denen sich eine schwache Speicherung zeigte, die als lediglich diskrete fokale Anreicherung im szintigraphischen Befund beschrieben wurde, konnte in einem Fall nach ALND ein tumorpositiver LK nachgewiesen werden.

### 3.5 Sentinellymphnode-Biopsie: Tumorgröße und SLN Befall

Von 264 Patienten, bei denen eine SLNB durchgeführt wurde, konnte in 36 Fällen ein tumorbefallener SLN (13,6 %) und in 228 Fällen (86,4 %) ein tumornegativer Lymphknotenstatus intraoperativ nachgewiesen.

Mit steigender Tumorgröße konnte in unserem Patientengut eine Zunahme der tumorbefallenen SLN beobachtet werden (siehe Tabelle 11).

Bei Patienten, die einen Tumor der Klassifikation pT3 hatten, waren alle SLN befallen. Von 4 Patienten mit dem Tumorstadium pT4, war bei 2 Patienten der SLN befallen. In 24,4 % der Fälle bei Tumorstadium pT2 zeigte sich im SLN eine Lymphknotenmetastase. Bei 14,2 % der Patienten mit einem als pT1c einzuordnenden Tumorstadium konnte histologisch ein Lymphknotenbefall nachgewiesen werden.

Bei Patienten mit DCIS, einem Mikrokarzinom (pT1) oder einem Tumorstadium von pT1a fand sich in keinem SLN ein tumorsuspekter Befund.

Wenige tumorpositive SLN zeigten die Patienten mit Tumorstadien zwischen pT1b und pT1c (6,4 % beziehungsweise 14,2 %).

| <b>Tumorgröße</b> | <b>gesamt</b> | <b>LK negativ</b> | <b>LK positiv</b> | <b>Relative Häufigkeit pos. LK [%]</b> |
|-------------------|---------------|-------------------|-------------------|--|
| DCIS              | 15            | 15                | 0                 | 0                                      |
| pT1 mic.          | 8             | 8                 | 0                 | 0                                      |
| pT1a              | 13            | 13                | 0                 | 0                                      |
| pT1 b             | 47            | 44                | 3                 | 6,4                                    |
| pT1c              | 134           | 115               | 19                | 14,2                                   |
| pT2               | 41            | 31                | 10                | 24,4                                   |
| pT3               | 2             | 0                 | 2                 | 100                                    |
| pT4b              | 4             | 2                 | 2                 | 50                                     |
| <b>Summe</b>      | <b>264</b>    | <b>228</b>        | <b>36</b>         |  |

**Tabelle 11:** Einteilung des Nodalstatus in Abhängigkeit von der Tumorgröße und SLN-Befall

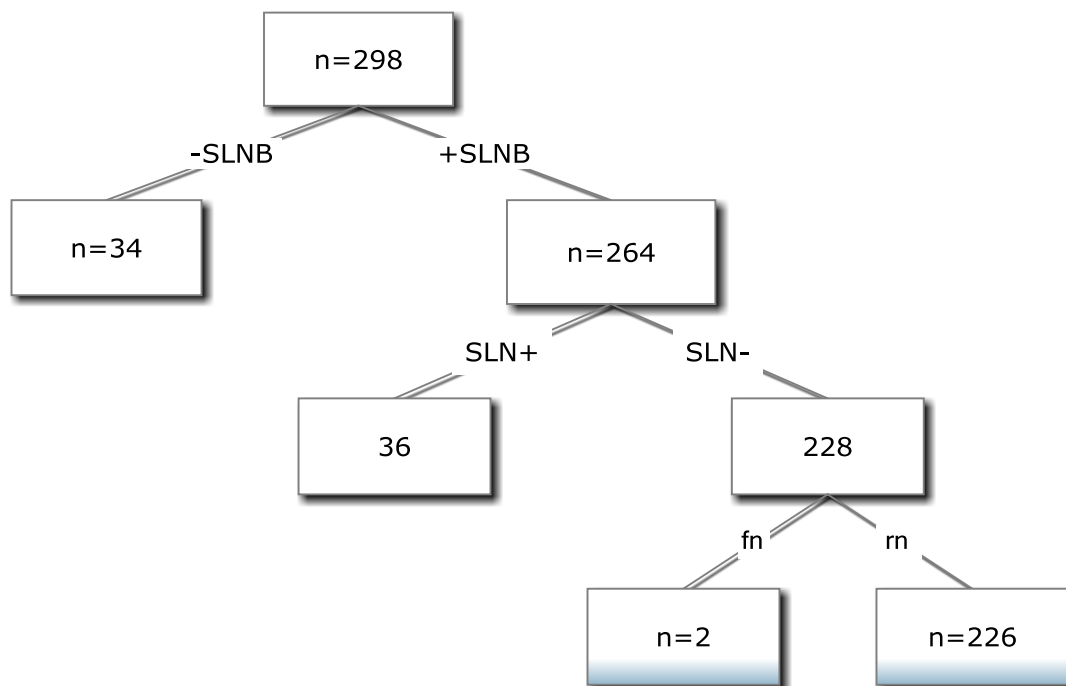


Bei 16 von 36 Patienten war nur der SLN besiedelt. Bei der anschließend durchgeführten ALNB wurde kein weiterer positiver LK gefunden (Tabelle 12).

| Tumorstadium | LK Befall       |                    |
|--------------|-----------------|--------------------|
|              | Nur SLN positiv | Weitere LK positiv |
| pT1b         | 2               | 1                  |
| pT1c         | 10              | 9                  |
| pT2          | 3               | 7                  |
| pT3          | 0               | 2                  |
| pT4          | 1               | 1                  |
| <b>Summe</b> | <b>16</b>       | <b>20</b>          |

**Tabelle 12:** Verteilung der einzigen und weiteren positiven SLN in Abhängigkeit von der Tumorgroße

### 3.6 Statistische Berechnung



**Abbildung 16:** Baumdiagramm mit Übersicht des Patientenkollektivs mit Hinblick auf falsch-negative (fn) und richtig negative (rn) Befunde

|                   | <b>Nodal pos.</b> | <b>Nodal neg.</b> | <b>Summe</b> |
|-------------------|-------------------|-------------------|--------------|
| <b>SLNB: pos.</b> | 36                | 0                 | 36           |
| <b>SLNB: neg.</b> | 2                 | 226               | 228          |
| <b>Summe</b>      | 38                | 226               | 264          |

**Tabelle 13:** Vierfeldertafel der Ergebnisse

Die Vierfeldertafel (Tabelle 13) zeigt die Befunde (+/-) der SLNB die gegen den endgültigen Nodalstatus (Goldstandard Histologie bzw. Sicherung richtig negativer Befunde durch Fehlen eines axillären Rezidivs innerhalb von 5 Jahren) aufgetragen wurden.

|                                   |          |               |
|-----------------------------------|----------|---------------|
| <b>Sensitivität</b>               | 36       | <b>94,7 %</b> |
|                                   | $36 + 2$ |               |
| <b>Falsch-negative Rate (FNR)</b> | 2        | <b>5,2 %</b>  |
|                                   | $36 + 2$ |               |

**Tabelle 14:** Sensitivität, FNR, der SLN Szintigraphie bzw. SLNB

Es wurden 2 Fälle mit falsch negativen SLN dokumentiert.

In einem der beiden Fälle war der entfernte SLN negativ, jedoch der benachbarte palpatorisch auffällige und deshalb exstirpierte LK positiv. Hier lag ein pT1c Tumor vor. Die anschließend durchgeführte ALND stellte eine pN2a Lymphknotensituation mit 4 tumorbefallenen von 26 exstirpierten Lymphknoten dar.

Im 2. Fall waren bei einem pT2 Tumor sowohl der Schnellschnitt als auch die Paraffinaufarbeitung des axillären LK negativ, intramammär wurde dagegen ein positiver LK gefunden. Die ALND ergab keinen weiteren positiven LK.

Auf die Wichtigkeit der systematischen histopathologischen Aufarbeitung der SLN deutet hin, dass bei 3 Patientinnen der Schnellschnitt negativ war, hingegen die Paraffinaufarbeitung Metastasen nachgewiesen hat. (alles pT1c Tumore). Die anschließend durchgeführte ALND wies in 2 Fällen keinen weiteren befallenen LK nach, in einem Fall war ein weiterer LK mit Tumorzellen besiedelt.

In einem Fall ging der negativen Paraffinaufarbeitung ein positives Schnellschnittergebnis voraus. Die nach der Begutachtung des Schnellschnitts durchgeführte ALND fiel negativ aus. Bei 7 Patientinnen wurden Mikrometastasen festgestellt, die weiter entfernten LK waren tumornegativ.

### **3.7 Verlaufsbeobachtung des Patientenkollektivs**

Während der Nachbeobachtungszeit von 60 bzw. 48 Monaten wurde bei 10 von 298 Patienten ein Lokalrezidiv festgestellt.

Von diesen 10 Patientinnen befanden sich 3 in der Gruppe mit positivem SLN und anschließend durchgeführter ALND, 3 in der Gruppe nicht detektierbaren SLN, und 4 Fälle fanden sich in der Gruppe mit negativem SLN und Verzicht auf die ALND. Letztere Gruppe wird von uns untersucht. So trat das Lokalrezidiv nach 11 Monaten, 2 Jahren und zweimal drei Jahre nach der Erstdiagnose auf. Histopathologisch lag bei allen vier ein pT1c Tumor vor.

Ein axilläres LK Rezidiv trat nur bei einer Patientin nach 3 Jahren auf. Diese hatte eine ALND bei Mikrometastasen erhalten und gehörte nicht in die untersuchte Gruppe.

Im Beobachtungszeitraum sind 10 Patientinnen verstorben.

Dabei waren 2 der 10 Verstorbenen der von uns betrachteten Patientengruppe zugehörig. Bei den übrigen 8 Patientinnen wurde eine ALND nach festgestelltem positivem SLN durchgeführt.

Bei 6 Patienten wurden im Verlauf Fernmetastasen festgestellt. Bei 3 Patientinnen waren es Lebermetastasen, in 2 Fällen eine ossäre Metastasierung und bei einer Patientin eine LK Fernmetastasierung. Bei näherer Betrachtung gehörten 2 Patientinnen zur Gruppe mit positiver SLNB und anschließender ALND, 3 zur Gruppe mit nicht detektierbaren/schlecht darstellbaren SLN und eine Patientin zur untersuchten Gruppe.

## **4 Diskussion**

### **4.1 Klinische Relevanz der Methode**

Der axilläre Nodalstatus ist neben der Tumorausdehnung der wichtigste prognostische Faktor sowie Parameter zur Abschätzung der Rezidivgefährdung wie auch des Langzeitüberlebens.

Die axilläre Lymphknotendisektion ist oft mit akuten wie auch chronischen Komplikationen verbunden. Zu den akuten Komplikationen gehören beispielsweise Hämatome, Wundserome, Wundinfektionen und Wundheilungsstörungen. Die Spätfolgen beinhalten unter anderem Lymphödeme des Armes, Bewegungseinschränkungen, Dysästhesien und chronische Schmerzsyndrome (Oerti, 2007).

Von ähnlichen Ergebnissen wird in der ALMANAC Studie 2008 (Latosinsky et al.) berichtet. Bei einem prospektiven randomisierten Vergleich zwischen SLNB und ALND (Veronesi et al., 2003) traten die axillären Schmerzen in 39 % nach der ALND im Vergleich zu 8 % nach SLNB auf, eine leichte Schwellung in 63 % nach ALNB gegenüber 7 % nach SLNB.

Eine weitere Studie mit 449 Patienten (Langer et al., 2007) vergleicht SLNB alleine und SLNB mit anschließender ALND: Lymphödem nach SLNB versus ALND (3,5 % zu 19,1 %), Beeinträchtigung der Beweglichkeit der Schulter (3,5 % versus 11,3 %), Schulter-/Arm-Schmerzen (8,1 % versus 21,1 %) und Hypästhesie (10,9 % versus 37,7 %).

Die Morbidität nach SLN Biopsie alleine ist nicht zu vernachlässigen, aber im Vergleich deutlich niedriger als die Morbidität nach ALND in Level I und II. Aktuell wird die SLNB ausdrücklich bei klinisch negativer Axilla und bei Frühstadien der Erkrankung empfohlen.

In der heutigen Situation der Abklärung und Screeningmethoden werden Tumoren in früheren Stadien entdeckt, auch ohne Axillabefall. Diese Patientinnen mussten sich früher standardmäßig einer ALND unterziehen. Die SLNB erlaubt also eine Aussage über den Lymphknotenstatus mit einem geringeren Risiko für die oben genannten Komplikationen.

Für die SLN Diagnostik ist die enge interdisziplinäre Zusammenarbeit von Gynäkologie, Nuklearmedizin und Pathologie erforderlich.

## **4.2 Korrelation zwischen Tumorgröße und Nodalstatus**

Die meisten Erfahrungen mit SLN Biopsie liegen bei Patienten mit einem klinischen Stadium T1-2 N0 vor. Exemplarisch seien die Arbeiten von Cody (2001), Olson et al. (2000) und Bedrosian et al. (2000) aufgeführt.

Die Erfahrungen mit der SNLB bei T3-Tumoren sind begrenzt und mit einer erhöhten falsch-negativen Rate verbunden.

Boolbol et al. berichten 2001 über 4 falsch-negative SLN bei 46 Patienten (falsch-negative Rate 9 %). Im Einzelnen betrug die falsch-negative Rate 0 von 24 (0 %) für T1-Tumoren, 2 von 18 (11 %) für T2-Tumoren und 2 von 4 für T3-Tumoren. Drei von vier Patienten mit falsch-negativen LK hatten intraoperativ tastbare, klinisch suspekte LK. Über ähnliche Ergebnisse berichten Nason et al. (2000).

Der axilläre Lymphknotenstatus korreliert mit der Tumorgröße (Carter et al., 1989). Axilläre Lymphknotenmetastasen fanden die Autoren bei Tumoren bis 10 mm in 21 % der Fälle, bei Tumoren über 30 mm in 52 %.

Ähnliche Korrelationen wurden von Port et al. 1998 sowie von Jakub et al. 2003 beschrieben. An 83 Patientinnen fanden Heidenreich et al. 2001 nach SNLB und anschließender ALND bei pT1-Tumoren positive LK in 30 % der Fälle (11/37), bei pT2-Tumoren in 52 % (22/42) und bei pT3-Tumoren in 66 % (2/3).

In unserem Patientenkollektiv wurde bei pT2-Tumoren in 24,4 % der Fälle ein positiver LK Befall festgestellt, dagegen lag eine LK-Metastasierung bei pT3-Tumoren in 100 % der Fälle vor (3 Patientinnen).

Bei einer Tumorgröße von 1 bis 2 cm wurde in 14,2 %, bei 0,5 bis 1 cm in 6,4 % der Fälle eine LK-Metastasierung beobachtet. Somit zeigt das hier untersuchte Patientengut vergleichbare Verhältnisse wie die in der Literatur beschriebenen Kollektive.

## **4.3 Falsch-negative Ergebnisse**

### **4.3.1 Falsch negative Sentinel-Lymph-Nodes**

Der falsch-negative SLN ist definiert als ein tumorfreier SLN bei Nachweis eines Tumorbefalls in mindestens einem nachgeschalteten LK.

In unserem Kollektiv wurden in 2 von 298 Fällen falsch negative Ergebnisse festgestellt (0,68 %).

In einem der beiden Fälle war der entfernte SLN negativ, jedoch der benachbarte palpatorisch auffällige mitentfernte LK positiv.

Im zweiten Fall waren sowohl der Schnellschnitt als auch die Paraffinaufarbeitung des axillär gelegenen LK negativ, intramammär wurde dagegen ein tumorpositiver LK aufgefunden. Die ALND zeigte keine weiteren positiven axillären LK.

Zum Vergleich: In einer randomisierten kontrollierten Studie von Veronesi et al. (2010) finden sich bei 8 von 516 (1,5 %) Patienten falsch-negative SLN.

Die Ursache für die falsch-negativen Ergebnisse kann zum einen die Umleitung des Lymphabflusses durch eine Tumorblokade des Lymphknotens sein, zum anderen die Variabilität des Lymphabflusses (Mariani et al., 2001).

In der Literatur werden auch nicht patientenbezogene Einflüsse beschrieben. So sind falsch-negative Ergebnisse von der technischen Durchführung der Methode, dem Operateur, der histopathologischen Aufarbeitung, der Patientenselektion, dem Injektionsverfahren, sowie von tumorspezifischen Faktoren wie beispielsweise der Tumorgroße abhängig.

Ein wesentlicher Bestandteil der sachgerechten SLNB ist nach wie vor die sorgfältige intraoperative Palpation der Axilla. Jeder suspekten LK sollte entfernt und histopathologisch untersucht werden (Tanis et al., 2000).

Für die Reduzierung der falsch-negativen Ergebnisse sind eine enge interdisziplinäre Zusammenarbeit und qualitätsgesicherte Anwendung der Methode unbedingt erforderlich. Auf den interdisziplinär abgestimmten Konsensus der Deutschen Gesellschaft für Senologie wird diesbezüglich verwiesen (Kühn et al., 2003).

#### **4.3.2 Falsch negative SLNB Rate/Follow-up als Surrogat**

Alle durchgeführten Studien zeigen eine gewisse Anzahl von falsch-negativen Ergebnissen. Der Prozentsatz der Patientinnen mit falsch-negativen Resultaten sollte nicht auf die Gesamtzahl der Patientinnen bezogen werden, da die Mehrzahl der Studien an Kollektiven mit T1- und T2-Tumoren durchgeführt wurden, die meistens metastasenfreie LK aufwiesen. Hier wird die falsch-negative Rate zu Hilfe gezogen. Die Empfindlichkeit der Methode hängt vom Anteil der LK-positiven Patientinnen ab (Maza et al., 2006).

Die falsch-negative Rate kann nur bei einer routinemäßig durchgeführten Axilla-Lymphknotendissektion berechnet werden. Eine falsch-negative Rate unter 10 % wird gefordert.

In einer Metaanalyse von 18 Phase-I/II Studien mit 2500 SLNB einschließlich ALND zur Bestätigung der Validität der Methode wurden nur Studien mit mehr als 50 LK-positiven Patientinnen verwendet (Fraile et al., 2000). Die Sensitivität lag hier bei 91 %, die falsch-negative Rate betrug 4 %. Andere Autoren berichten von einer falsch-negativen Rate zwischen 10 % und 5,2 %. Sensitivität und negativ-prädikativer Wert entsprechen 77,1 % und 91,1 %. (Canavese et al., 2009).

Es muss aber angeführt werden, dass die falsch-negative Rate der Axilladisektion nie 0 % betragen kann. Durch genauere Aufarbeitung der Lymphknoten werden auch vermehrt Metastasen gefunden, z. B. nach Anwendung von Serienschnitten oder immunhistochemischen Techniken.

In unserem Patientenkollektiv wurde dennoch eine FNR berechnet, obwohl keine routinemäßige ALND durchgeführt worden ist. Hier wurde bei entsprechend langer Beobachtungszeit aus dem Fehlen eines axillären Rezidivs auf die Wertigkeit der Methode geschlossen. Somit entspricht das Follow-up ohne Axillarezidiv einem Surrogat für die Axilladisektion. Im beobachteten Patientenkollektiv betrug die falsch-negative Rate 5,2 %.

#### **4.4 Mikrometastasen und isolierte Tumorzellen im Sentinellymphknoten**

Die Sentinel-Technik hat es möglich gemacht, eine exaktere Kenntnis über den Befall der Axilla bei Mammakarzinom zu erhalten. Mit dem Einsatz immunhistochemischer Färbungen und molekularbiologischer Techniken ist der Nachweis von Mikrometastasen und isolierten Tumorzellen möglich.

Nach der neuen TNM-Klassifikation werden Lymphknotenmetastasen im SLN mit einer Größe von  $> 0,2$  mm und  $< 2$  mm als Mikrometastasen pN1 (mic)(sn) bezeichnet. Tumorabsiedlungen  $< 0,2$  mm ohne Gewebereaktion werden als isolierte Tumorzellen (ITC) pN0(i+)(sn) eingestuft.

Der Nachweis von Mikrometastasen ist nicht ausschlaggebend für eine anschließende systemische Therapie. Es wird noch diskutiert, ob bei diesen Metastasen eine Axilladisektion durchgeführt werden sollte.

So stellte unter anderem de Boer et al. 2010 fest, dass der Nachweis von 2 mm großen Metastasen in den axillären LK mit einer schlechteren Gesamtüberlebenszeit assoziiert ist. Allerdings wurden nur kleine Patientengruppen untersucht und kurze Verlaufsbeobachtungszeiten gewählt.

Pernas et al. berichteten 2010 von einem Verzicht auf die ALND bei Mikrometastasen und negativen SLN. Mit einem medianen Follow-up von 60 (8-94) Monaten entwickelte keine der Patientinnen, bei denen bei Mikrometastasen auf die ALND verzichtet wurde, ein axilläres Rezidiv. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass bei Patienten mit Mikrometastasen die ALND vermieden werden kann, vorausgesetzt, dass eine adjuvante systemische Therapie vorgesehen ist. Jedoch sollten die Ergebnisse der prospektiven Studien abgewartet werden.

Eine 10 Jahres Analyse stellten Reed et al. 2009 vor. Es wurden Daten von 1.259 Patienten ausgewertet (1996 bis 2005). Bei 893 (71 %) fanden sich negative SLN, bei 284 (23 %) positive SLN. In 25 Fällen (2 %) zeigten sich isolierte Tumorzellen und in 57 Fällen (5 %) waren Mikrometastasen detektierbar. Keiner der Patienten mit isolierten Tumorzellen, die sich einer ALND unterzogen, hatte zusätzliche positive Lymphknoten, jedoch 27 % der Patienten mit Mikrometastasen. Die Fernmetastasierungsrate bei Mikrometastasen lag bei 14 % gegenüber 21 % in der SLN-positiven Gruppe. Bei negativem SLN lag diese Rate bei 6 %, bei isolierten Tumorzellen bei 8 %. Das Vorliegen von Mikrometastasen im SLN ist mit einem wesentlich kürzeren krankheitsfreien Intervall assoziiert, vergleicht man diese Gruppe mit dem SNL-negativen Kollektiv.

Die Datenlage deutet darauf hin, dass die ALND bei Patienten mit isolierten Zellen unnötig ist. Eine ALND und adjuvante Therapie sollte bei Patienten mit SLN Mikrometastasen in Betracht gezogen werden.

Die Studien von Viale et al. (2006) und Houvenaeghel et al. (2006) zeigten bei Patienten im Stadium pN0 (i+) (sn) bzw. pN1 (mic)(sn) in 14-16 % bzw. in 14-19 % der Fälle eine Beteiligung weiterer LK.

Wir beobachteten in unserem Patientengut in 7 Fällen SLN Mikrometastasen sowie bei 1 Patientin isolierte Tumorzellen. In der anschließend durchgeführten ALND wurden keine Makrometastasen nachgewiesen. Im Verlauf entwickelte eine der Patientinnen mit Mikrometastasen ein axilläres Rezidiv.



#### 4.5 Mammaria-interna LK

Cserni und Szekeres (2001) errechneten, dass für alle Patientinnen, die eine SLNB erhielten, die Metastasierungsrate der Mammaria-interna Lymphknoten bei  $< 5\%$  lag und im Falle eines unauffälligen Status der axillären Lymphknoten etwa  $1\%$  betrug.

Die Biopsie dieser Lymphknoten ist sehr anspruchsvoll, zudem ist unbekannt, ob durch die SLNB der Mammaria-interna Lymphknoten und durch die nachfolgende adjuvante Radiatio die Überlebensrate signifikant erhöht werden kann.

Nach peritumoraler Applikation des Radionuklids werteten Kong et al. 2008 1.854 Patientinnen aus. Es wurden 2 Gruppen gebildet: mit oder ohne szintigraphischen Nachweis von Mammaria-interna-Lymphknoten.

Bei 344 der Patientinnen konnte ein Mammaria-interna-Abfluss detektiert werden, bei 315 Frauen waren axillärer und Mammaria-interna-Abfluss nachweisbar, nur bei 28 Frauen war allein ein Mammaria-interna-Abfluss detektierbar. Nach einem medianen Follow-up von 57,9 Monaten unterschied sich die regionale Rezidivrate zwischen beiden Gruppen nicht signifikant. Die systemische Metastasierung (fünf Jahre) betrug  $3,8\%$  für die Frauen mit nachgewiesenem Mammaria-interna-Abfluss und  $2,1\%$  für Frauen ohne detektierten Mammaria-interna-Lymphabfluss. Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant. Das Gesamtüberleben war ohne Unterschied im Vergleich beider Gruppen. Die Autoren kamen zu der Schlussfolgerung, dass der Nachweis des Mammaria-interna-Abflusses in der Szintigraphie keinen prognostischen Faktor darstellt.

Im untersuchten Patientenkollektiv der vorliegenden Arbeit wurden Mammaria-interna LK neben axillären LK szintigraphisch bei 14 Patientinnen festgestellt. Der Nachweis wurde im Befund dokumentiert und mit der Gammasonde gemessen und markiert. Bei keinem wurde eine SLNB der internen LK durchgeführt. Singuläre LK im Bereich der Mammaria interna waren im vorliegenden Patientengut nicht nachweisbar.

Bei der tiefen tumoralen Injektion der Tracersubstanz werden die Mammaria interna Lymphknoten häufiger visualisiert, als bei der intradermalen Technik, insbesondere bei Sitz der Tumoren in inneren Quadranten. Paganelli et al. stellten 2002 fest, dass bei der tiefen Injektion die Mammaria interna LK in  $65,6\%$  der Patienten dargestellt wurden und in  $2,1\%$  nach oberflächlicher Injektion. Eine Stagingveränderung ergab sich in  $8\%$  der Fälle. Es ist unklar, ob diese zusätzlichen Informationen zu einer besseren Überlebensrate führen.

#### **4.6 Follow-up von SLNB-negativen Patientinnen**

Obwohl die SLNB-Methode sich gut bewährt hat, wird weiterhin von falsch negativen Ergebnissen berichtet.

Eine Möglichkeit, die SLNB zu bewerten, ist die Untersuchung der Rate axillärer Rezidive nach einer negativen SLNB ohne ALND.

2010 wurde eine randomisierte kontrollierte Studie mit 10 Jahren Verlaufsbeobachtung von Veronesi et al. publiziert. Hier wurde über 516 Patienten mit Mamakarzinom bis zu 2 cm Durchmesser berichtet, die entweder eine SLNB und komplette Axilladisektion oder SLNB und Axilladisektion nur bei Sentinel-Lymphknoten-Metastasen erhielten. Bei 8 Patienten in beiden Gruppen wurden falsch-negative SLN festgestellt. 2 Patientinnen entwickelten ein axilläres Rezidiv. Das Gesamtüberleben war bei den Patientinnen, die eine ALND nur bei positiven SLNB erhalten hatten, höher. Folglich wurde die ALND bei Patientinnen mit Tumoren bis 2 cm ohne vorherige SLNB nicht empfohlen.

Weltweit wurden an mehreren Zentren, die das Verfahren inzwischen routinemäßig einsetzen, Follow-up Studien durchgeführt. (siehe Tabelle 15). Die Follow-up Zeiträume betrugen 27 Monate bis 10 Jahre. Es wurde von insgesamt 36 Axillarezidiven berichtet.

In diesen Rahmen werden exemplarisch 2 Studien näher vorgestellt.

Poletti et al. berichteten 2008 über 804 Patienten mit negativer SLNB ohne ALND. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 38,8 Monaten, traten in 4 (0,5 %) Fällen axilläre Rezidive 22, 11, 19 und 4 Monate nach Operation auf. Darüber hinaus fanden sich 9 Lokalrezidive, und 2 Patientinnen bekamen sowohl ein axilläres als auch ein lokales Rezidiv. Alle Patienten mit Axillarezidiv erhielten eine Axilladisektion und systemische adjuvante Therapie und waren gesund.

Kiluk et al. untersuchten im Jahre 2010 1.530 Patientinnen mit negativer SLNB ohne ALND. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 63 Monate (0,1 bis 144 Monate). Es wurden 4 Fälle (0,26 %) mit axillärem Rezidiv beschrieben, 54 Fälle (3,53 %) zeigten ein lokales Rezidiv in der ipsilateralen Brust und in 24 Fälle (1,57 %) traten Fernmetastasen auf. Diese Daten bestätigten, dass die SLNB eine wirksame und sichere Alternative zu ALND zur Detektion von Lymphknotenmetastasen bei Patienten mit invasivem Mammakarzinom ist.

Wir beobachteten unser eigenes Patientenkollektiv 60 bzw. 48 Monate (median 54).

Bei 228 Patientinnen, bei denen nach der negativen SLNB auf die ALND verzichtet wurde, ist kein axilläres Rezidiv festgestellt worden.

Lediglich ein axilläres LK Rezidiv war nach 3 Jahren Nachbeobachtungsperiode bei einer Patientin zu erkennen, die eine ALND bei positiven SLN erhalten hatte.

Bei 4 Patienten stellte sich ein Lokalrezidiv im 11. Monat, nach 2 Jahren und in zwei Fällen nach 3 Jahren heraus.

Somit sind die am eigenen Patientenkollektiv erhobenen Resultate vergleichbar mit den in der Literatur angegebenen Rezidivraten (siehe Tabelle 15).

Die sehr niedrige Rate von axillären Rezidiven in diesen Studien unterstützt die Richtigkeit des derzeitigen Vorgehens, bei SLN-negativen Mammakarzinompatientinnen auf die ALND zu verzichten.

Die längerfristigen Ergebnisse sind abzuwarten.

| Studie                   | Patienten  | Medianes Follow -<br>up<br>[Monat] | Axilläre Redizive |
|--------------------------|------------|------------------------------------|-------------------|
| Sampol et al.            | 218        | 27                                 | 0                 |
| Poletti et al.           | 804        | 38,8                               | 4                 |
| Kiluk et al.             | 1530       | 63                                 | 4                 |
| Giuliano et al.          | 67         | 39                                 | 0                 |
| Ganavese et al.          | 110        | 66                                 | 0                 |
| Bergkvist et al.         | 2246       | 37                                 | 13                |
| Heuts et al.             | 344        | 43                                 | 3                 |
| Takei et al.             | 822        | 36                                 | 4                 |
| Palesty et al.           | 335        | 33                                 | 2                 |
| Jeruss et al.            | 633        | 27                                 | 2                 |
| Kokke et al.             | 113        | 37                                 | 1                 |
| Langer et al.            | 123        | 42                                 | 1                 |
| Zavagno et al.           | 479        | 36                                 | 0                 |
| Veronesi et al.          | 516        | 120                                | 2                 |
| <b>Eigenes Kollektiv</b> | <b>298</b> | <b>54</b>                          | <b>0</b>          |

**Tabelle 15:** Axilläre Rezidivrate nach alleiniger SLNB

#### **4.7 SLN bei männlichen Patientinnen**

In der Literatur wird die SLN-Biopsie bei allenfalls kleinen männlichen Patientenkollektiven beschrieben.

Cimmino et al. berichteten 2004 über die Erfahrungen mit der SLNB bei 6 Männern. Goyal et al. (2004) führten eine erfolgreiche SLNB bei 9 Patienten durch. Die Autoren empfehlen die Methode auch bei männlichen Patienten in Frühstadien der Erkrankung.

In unserem Patientenkollektiv fanden sich 2 männliche Patienten, bei denen jedoch ausgedehnte Tumoren mit positivem Nodalstatus vorlagen (pN2 (13/13) und pN1(4/14)). Folglich bekamen beide Patienten eine ALND. Ein Patient ist inzwischen verstorben.

#### **4.8 Technische Aspekte der Sentinelszintigraphie**

Die Tracersubstanz kann auf die Haut (intradermal oder subkutan) oder auf den Primärtumor bezogen (peritumoral oder intratumoral) injiziert werden.

Gegenwärtig wird zunehmend die hautbezogene Methode eingesetzt. Diese basiert auf dem Konzept, dass die Milchdrüse und die darüberliegende Haut den gleichen Lymphabfluss zeigen. Zwei Studien, die eine Kombination von peritumoraler Radiotracerapplikation und intradermaler Applikation von Patentblau durchführen, zeigten eine hohe Übereinstimmung der Lymphabflußwege im Vergleich beider Methoden (Borgstein et al., 2000 und Borgstein et al., 1997).

Die intradermale Applikation ist vorteilhaft, da die lymphatische Gefäßdichte in der Haut sehr hoch ist. Somit werden ein schneller Abfluss gewährleistet und bessere szintigraphische Bilder erzeugt (Mariani et al., 2001). Auch eine multizentrische Studie bestätigte die hautbezogene Applikation des Tracersubstanz: bei peritumoraler Applikation lag die Detektionsrate bei 89,9 % mit einer falsch-negativen Rate von 8,3 %. Bei Anwendung der dermalen Technik ergab sich eine Detektionsrate von 98 % bei einer falsch-negative Rate von 6,3 % (McMasters et al., 2001).

Eine gute Detektionsrate zeigt die subdermale Injektion über dem Primärtumor (Veronesi et al., 1997).

In der nuklearmedizinischen Abteilung der Universität Regensburg wird eine periareoläre Injektionstechnik gewählt. Es wurden insgesamt 4 Depots des Radiotracers bei 3, 6, 9, 12 Uhr

um die Mamille injiziert. Dabei sind mehrere Aspekte zu beachten: Diese Injektionstechnik ist einfach und vermeidet die Notwendigkeit einer bildgeführten Injektion von nicht palpablen Läsionen der Brust. Zudem sind weniger Überlagerungsartefakte, insbesondere bei im medialen und oberen äußeren Quadranten lokalisierten Tumoren zu sehen (Reitsamer et al., 2003). Die Technik ist vorteilhaft bei multizentrischen Tumoren (Holl et al., 2008).

Goyal et al. berichteten 2008 über gute Ergebnisse einer quadrantenorientierten periareolären Applikation von Tracersubstanz und Patenblau. Hier wurden Daten von 4334 Patientinnen mit operablem, klinisch nodal negativem primärem Mammakarzinom untersucht. 163 Operateure aus 83 Kliniken in Großbritannien nahmen an dem New-Start-Projekt teil. Nanocoll wurde intradermal periareolär entsprechend dem Quadranten des Tumorsitzes appliziert, während die Injektion von Patentblau zeitnah präoperativ subdermal periareolär erfolgte. Die Identifikationsrate des SLN betrug 97,7-99 %. Bei nur 1,2 % der Fälle ist kein SLN identifiziert worden. Etwa 30 % der SLN waren positiv. Die FNR betrug 8,6 %.

Die periareoläre, quadrantenorientierte Markierungstechnik ist der peritumoralen Applikation zur SLN-Markierung gleichwertig, auch die Rate der falsch-negativen SLN ist mit der peritumoralen Markierungstechnik vergleichbar. Es kommen weniger Lymphknoten im Bereich der A. mammaria interna zur Darstellung.

Die peritumorale Applikation wäre lediglich beim Staging von anderen Lymphabflussregionen, beispielsweise LK im Bereich der Arteria mammaria interna sowie beim Staging von tiefen Mammatumoren indiziert.

Zusammenfassend gibt es viele Variationen der Injektionstechnik bei der SLN-Radioisotopentechnik.

Solange die Bedeutung der extraaxillären Lymphknoten für das operative Vorgehen nicht geklärt ist, ist die Technik zu wählen, die vorteilhaft für die Darstellung der axillären LK ist: die von uns praktizierte zirkumareoläre oder quadrantenorientierte periareoläre Applikation.

## **5 Zusammenfassung**

Die vorliegende Arbeit erfasst 296 Patientinnen und 2 Patienten die von Januar 2005 bis Dezember 2006 in der Abteilung für Nuklearmedizin des Universitätsklinikums Regensburg eine SLN Szintigraphie bei vorheriger Diagnose eines invasiven Mammakarzinoms erhielten. Die Patienten wurden jeweils von den gynäkologischen Kliniken der drei Regensburger Krankenhäuser Caritas-Krankenhaus St. Josef, Evangelisches Krankenhaus und St. Hedwig Klinik zugewiesen.

Die Lymphszintigraphie zur präoperativen Identifikation des SLN ist hilfreich und generell zu empfehlen. Es werden alle Lymphabflussregionen ohne großen Aufwand erfasst.

Die in dieser Studie praktizierte zirkumareoläre Applikation der Tracersubstanz hat sich bewährt.

Der negative szintigraphische Befund ist eine wichtige Information und beeinflusst das therapeutische Vorgehen.

Die SNLB-Technik lieferte zuverlässige Information zur Identifikation der Makrometastasen. Die anschließend durchgeführte ALND war eindeutig indiziert.

Bei negativer SLNB wurde auf die ALND verzichtet. In dieser Patientengruppe konnte kein axilläres Rezidiv beobachtet werden.

Die Ergebnisse korrelieren mit den Ergebnissen internationaler Follow-up Studien.

Die Erfolgsrate der SLNB hängt von der erfolgreichen interdisziplinären Zusammenarbeit zwischen Operateur, Nuklearmedizinern und Pathologen ab. Von besonderer Bedeutung ist die sorgfältige technische Durchführung jedes einzelnen Schrittes der Methode. Eine strenge Qualitätssicherung muss etabliert sein.

Im Jahr 2005 wurde in Regensburg ein Brustzentrum gegründet, dessen wichtigste Aufgabe die ständige Verbesserung der Diagnostik, Behandlung und Nachsorge der Patientinnen mit Mammakarzinom ist. Die Abteilung für Nuklearmedizin des Universitätsklinikums Regensburg arbeitet mit dem Tumorzentrum zusammen.

Das SLNB Konzept erwies sich bereits nach wenigen Jahren als bedeutender Schritt in Richtung einer standardisierten und individuell angepassten Therapie.

## 6 Abkürzungsverzeichnis

|        |  |
|--------|--|
| Abb.   | Abbildung  |
| ALND   | Axilläre Lymphknotendisektion  |
| BET    | Brusterhaltende Therapie   |
| BIRADS | Breast Imaging Reporting and Data System (American College of Radiology) |
| Bq     | Becquerel  |
| BRCA-1 | Breast cancer gen-1  |
| BRCA-2 | Breast cancer gen-2  |
| bzw.   | Beziehungsweise  |
| cm     | Zentimeter   |
| cts.   | Counts   |
| DCIS   | Duktales Carcinoma in situ   |
| DRV    | Dorsal rechts ventral  |
| FWHW   | Full width half maximum  |
| FNR    | Falsch-negative Rate   |
| HER-2  | Human epidermal growth factor receptor 2                                 |
| ITC    | Isolierte Tumorzellen  |
| keV    | Kiloelektronenvolt   |
| LAO    | Links anterior oblique   |
| LCIS   | Lobuläres Carcinoma in situ  |
| LK     | Lymphknoten  |
| M      | Metastasenstatus   |
| mic    | Mikrokarzinom  |
| MRT    | Magnetresonanztomographie  |
| N      | Nodalstatus  |
| nm     | Nanometer  |
| NPW    | Negativer prädikativer Wert  |
| OP     | Operation  |
| p.i.   | Post injectionem   |
| RAO    | Rechts anterior oblique  |
| RVL    | Rechts ventral links   |
| SLN    | Sentinel-Lymph-Node  |

|                          |   |
|--------------------------|---|
| SLNB                     | Sentinel-Lymph-Node-Biopsy                                      |
| sn                       | Sentinel  |
| s.o.                     | Siehe oben  |
| SPECT CT                 | Single Photon Emission Computed Tomography Computer Tomographie |
| Sv                       | Sievert   |
| T                        | Tumorgröße  |
| Tab.                     | Tabelle   |
| $^{99}\text{Tc}$         | Technetium 99   |
| $^{99\text{m}}\text{Tc}$ | Technetium 99 metastabil  |
| VLD                      | Ventral links dorsal  |
| z. B.                    | Zum Beispiel  |



## **7 Abbildungs- und Tabellenverzeichnis**

### **7.1 Abbildungsverzeichnis**

- Abbildung 1: Gammasonde Navigator, Auto Suture Norwalk, Connecticut, USA (Seite 10)
- Abbildung 2: Intraoperative Lokalisation des SLN (Seite 10)
- Abbildung 3: 2 exzidierte SLN vor histopathologischer Begutachtung (Seite 11)
- Abbildung 4: Subareoläre Injektion des Radiopharmakons (Seite 20)
- Abbildung 5: Subareoläre Injektion des Radiopharmakons (Seite 20)
- Abbildung 6: Aufnahme nach Applikation des Radiopharmakons in ventraler Projektion durch Einkopfkamera mit abduziertem Arm (Seite 22)
- Abbildung 7: Aufnahme nach Applikation des Radiopharmakons in ventrolateraler Projektion durch Einkopfkamera mit abduziertem Arm (Seite 22)
- Abbildung 8: Darstellung eines SLN links axillär 2 Stunden p.i. (Seite 23)
- Abbildung 9: Nachweis eines SLN links axillär, bereits 5 Minuten p.i. (Seite 24)
- Abbildung 10: Nachweis von SLN mit zuführender Lymphbahn sowie 2 nachgeschalteter Lymphknoten (Seite 24)
- Abbildung 11: Kein Nachweis eines Lymphknotens bis 2 Stunden p.i. (Seite 25)
- Abbildung 12: Gleiche Patientin wie Abbildung 11, bis zu 3,5 Stunden p.i. ohne Nachweis eines Lymphknotens (Seite 25)
- Abbildung 13: Bereits 5 Minuten p.i. Nachweis eines SNL mit zuführender Lymphbahn (am ehesten parasternal) (Seite 26)
- Abbildung 14: Gleiche Patientin wie Abbildung 13, 20 Minuten p.i. mit Nachweis parasternaler, rechts axillärer sowie weiterer parasternaler und subclavikulärer Lymphknoten (Seite 26)
- Abbildung 15: Tumorgröße und Detektierbarkeit der SLN im Vergleich (Seite 33)
- Abbildung 16: Baumdiagramm mit Übersicht des Patientenkollektivs mit Hinblick auf falsch-negative (fn) und richtig negative (rn) Befunde (Seite 35)

### **7.2 Tabellenverzeichnis**

- Tabelle 1: Vierfeldertafel zur Auswertung der Ergebnisse (Seite 27)

|             |  |
|-------------|--|
| Tabelle 2:  | Errechnung der Güteparameter (Seite 27)  |
| Tabelle 3:  | Geschlechterverteilung des untersuchten Patientenkollektivs (Seite 28)                           |
| Tabelle 4:  | Übersicht der zuweisenden Krankenhäuser (Seite 28)   |
| Tabelle 5:  | Altersverteilung in Jahren des untersuchten Patientenkollektivs (Seite 29)                       |
| Tabelle 6:  | Anzahl der szintigraphisch detektierten Sentinellymphknoten (Seite 30)                           |
| Tabelle 7:  | Lokalisation der szintigraphisch detektierten Sentinellymphknoten (Seite 30)                     |
| Tabelle 8:  | Häufigkeit der durchgeführten SLNB (Seite 31)  |
| Tabelle 9:  | Anzahl der intraoperativ entfernten Lymphknoten (Seite 31)                                       |
| Tabelle 10: | Patientenverteilung nach Tumorstadium (Seite 32)   |
| Tabelle 11: | Einteilung des Nodalstatus in Abhängigkeit von der Tumorgröße und SLN-Befall (Seite 34)          |
| Tabelle 12: | Verteilung der einzigen und weiteren positiven SLN in Abhängigkeit von der Tumorgröße (Seite 35) |
| Tabelle 13: | Vierfeldertafel der Ergebnisse (Seite 36)  |
| Tabelle 14: | Sensitivität, FNR, der SLN Szintigraphie bzw. SLNB (Seite 36)                                    |
| Tabelle 15: | Axilläre Rezidivrate nach alleiniger SLNB (Seite 45)   |

## 8 Literaturverzeichnis

Abel, Ulrich. Die Bewertung diagnostischer Tests. 1993, Hippokrates-Verlag, Stuttgart

Alex JC, Krag DN. Gamma-probe-guided localization of lymph nodes. Surg Oncol. 1993; 2:137–143

Armstrong K, Eisen A, Weber BN. Assessing the risk of breast cancer N Engl J Med. 2000; 342:564-571

Aiello LP, Avery RL, Arrigg PG, Keyt BA, Jampel HD, Shah ST, Pasquale LR, Thieme H, Iwamoto MA, Park JE, Nguyen H, Aiello LM, Ferrara N, King GL. Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. N Engl J Med. 1994; 331:1480-1487

Bedrosian I, Reynolds C, Mick R et al.. Accuracy of sentinel lymph node biopsy in patients with large primary breast tumors. Cancer. 2000; 88:2540–2545

BERG JW. The significance of axillary node levels in the study of breast carcinoma. Cancer. 1955; 8:776-8.

Bergkvist L, de Boniface J, Jönsson PE, Ingvar C, Liljegren G, Frisell J. Swedish Society of Breast Surgeons. Axillary recurrence rate after negative sentinel node biopsy in breast cancer: three-year follow-up of the Swedish Multicenter Cohort Study. Ann Surg. 2008; 247(1):150-6

de Boer M, van Dijck JA, Bult P, Borm GF, Tjan-Heijnen VC. Breast Cancer Prognosis and Occult Lymph Node Metastases, Isolated Tumor Cells, and Micrometastases. J Natl Cancer Inst. 2010; 102:410-25

Boolbol SK, Fey JV, Borgen PI, Heerdt AS, Montgomery LL, Paglia M, Petrek JA, Cody HS 3rd, Van Zee KJ. Intradermal isotope injection: a highly accurate method of lymphatic mapping in breast carcinoma. Ann Surg Oncol. 2001; 8:20-4

Borgstein PJ, Meijer S, Pijpers RJ, van Diest PJ. Functional lymphatic anatomy for sentinel node biopsy in breast cancer: echoes from the past and the periareolar blue method. *Ann Surg.* 2000; 232:81-89

Borgstein PJ, Meijer S, Pijpers R. Intradermal blue dye to identify sentinel lymph-node in breast cancer. *Lancet.* 1997; 349:1668-9

Cabanas RM. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer.* 1977; 39:456–66

Canavese G, Catturich A, Vecchio C, Tomei D, Gipponi M, Villa G, Carli F, Bruzzi P, Dozin B. Sentinel node biopsy compared with complete axillary dissection for staging early breast cancer with clinically negative lymph nodes: results of randomized trial. *Ann Oncol.* 2009; 20:1001-7

Carter CL., Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer.* 1989; 63:181-187

Cody HS 3rd. Clinical aspects of sentinel node biopsy. *Breast Cancer Res.* 2001; 3:104-8

Cserni G, Szekeres JP. Internal mammary lymph nodes and sentinel node biopsy in breast cancer. *Surg Oncol.* 2001; 10:25-33

Cimmino VM, Degnim AC, Sabel MS, Diehl KM, Newman LA, Chang AE. Efficacy of sentinel lymph node biopsy in male breast cancer. *J Surg Oncol.* 2004; 1;86:74-7.

Eckardt J, Geworski L., Lerch H, Reiners C, Schober O. Empfehlungen zur Qualitätskontrolle in der Nuklearmedizin. Klinik und Messtechnik. In Kooperation mit der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin. 2. Auflage. Schattauer Verlag. Stuttgart 2009

Fraille M, Rull M, Julián FJ, Fusté F, Barnadas A, Llatjós M, Castellà E, Gonzalez JR, Vallejos V, Alastrué A, Broggi MA. Sentinel node biopsy as a practical alternative to axillary lymph node dissection in breast cancer patients: an approach to its validity. *Ann Oncol.* 2000; 11:701-5

Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg.* 1994; 220:391-8

Giuliano AE, Haigh PI, Brennan MB, Hansen NM, Kelley MC, Ye W, Glass EC, Turner RR. Prospective observational study of sentinel lymphadenectomy without further axillary dissection in patients with sentinel node-negative breast cancer. *J Clin Oncol.* 2000;18:2553-2559

Goyal A, Horgan K, Kissin M, Yiangou C, Sibbering M, Lansdown M, Newcombe RG, Mansel RE, Chetty U, Ell P, Fallowfield L, Kissin M; ALMANAC Trialists Group. Sentinel lymph node biopsy in male breast cancer patients. *Eur J Surg Oncol.* 2004; 30:480-3

Goyal A, MacNeill F, Keshtgar M, Horgan K, Kissin M, Layer G, Wishart G, Brown D, Purusotham A, Mansel R.E., NEW START steering group and trainers. Injection of radioactive colloid and blue dye at the peri-areolar edge in the tumor quadrant for sentinel lymph node biopsy in breast cancer: Results of the UK NEW START training program. *J Clin Oncol.* 2008; 20 suppl; abstr 538).

Healy B. BRCA genes –bookmaking, fortunetelling, and medical care. *N Engl J Med.* 1997; 336:1448-49

Heidenreich P, Vogt H, Bachter D, Büchels H, Steinfeld D, Wawroschek F, Wengenmair H, Wagner T. Das Konzept des Wächterlymphknotens *Dt. Ärztebl.* 2001; 98:534-540

Heuts EM, van der Ent FW, Hulsewé KW, Heeren PA, Hoofwijk AG.

Incidence of axillary recurrence in 344 sentinel node negative breast cancer patients after intermediate follow up. A prospective study into the accuracy of sentinel node biopsy in breast cancer patients. *Acta Chir Belg.* 2007;107:279-283

Holl G, Stöcklein R, Dorn R, Vogt H, Wischnik A, Sciuk J. Influence of the injection technique on the false negative rate of SLNE in multifocal breast Cancer. *Nuklearmedizin.* 2008;47:216-9

Houvenaeghel G, Nos C, Mignotte H, Classe JM, Giard S, Rouanet P, Lorca FP, Jacquemier J, Bardou VJ; Groupe des Chirurgiens de la Federation des Centres de Lutte Contre le Cancer. Micrometastases in sentinel lymph node in a multicentric study: predictive factors of nonsentinel lymph node involvement--Groupe des Chirurgiens de la Federation des Centres de Lutte Contre le Cancer. J Clin Oncol. 2006 20;24:1814-22

Jakesz R, Frey M. Mammakarzinom Operative Behandlungskonzepte 1. Auflage Springer Verlag 2007, Wien

Jakub JW, Ebert MD, Diaz NM, Cantor A, Reintgen DS, Dupont EL, Shons AR, Cox CE. Effect of lymphatic mapping on diagnosis and treatment of patients with T1a, T1b favorable breast cancer. Ann Surg 2003; 237:838-41;841-3

Jonat W, Maas N.

Mammakarzinom- aktuelle Diagnostik und Therapie. 2. Auflage, Uni-Med Verlag, 2005, Bremen

Jeruss JS, Winchester DJ, Sener SF, Brinkmann EM, Bilimoria MM, Barrera E Jr, Alwawi E, Nickolov A, Schermerhorn GM, Winchester DJ. Axillary recurrence after sentinel node biopsy. Ann Surg Oncol. 2005; 12:34-40

Kokke MC, Jannink I, Barneveld PC, van der Linden JC, Gelderman WA, Wissing JC, Bosscha K. Incidence of axillary recurrence in 113 sentinel node negative breast cancer patients: a 3-year follow-up study. Eur J Surg Oncol. 2005; 31:221-5

Kong A.L, Hunt K.K, Weatherspoon M, Yi, K, Bedrosian I, Tereffe W, Hwang R, Ross M. I, Buchholz T.A, Meric-Bernstam F. The impact of IMC nodal drainage on primary breast cancer outcome. J Clin Oncol. 26: 2008; 20 suppl; abstr 534.

Kunz K, Ollenschläger G, Raspe H, Jonitz G, Donner-Banzhoff N. Lehrbuch Evidenzbasierte Medizin in Klinik und Praxis. 1 Auflage, Deutscher Ärzte-Verlag, 2000, Köln

Kühn T, Bembenek A, Büchels H, Decker T, Dunst J, Müllerleile U, Munz D.L, Ostertag H, Sautter-Bihl M.L, Schirrmeister H, Tulusan A. H, Untch M, Winzer K.J, Wittekind C.

Sentinel-Node-Biopsie beim Mammakarzinom: Interdisziplinär abgestimmter Konsensus der Deutschen Gesellschaft für Senologie für eine qualitätsgesicherte Anwendung in der klinischen Routine. Geburtsh Frauenheilk 2003; 63:835-840

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

Kiluk JV, Ly QP, Santillan AA, Meade T, Ramos D, Reintgen DS, Dessureault S, Davis M, Shamehdi C, Cox CE. Erratum to: Axillary recurrence rate following negative sentinel node biopsy for invasive breast cancer: long-term follow-up. Ann Surg Oncol. 2010;17:552-7

Krag DN, Weaver DL, Alex JC, Fairbank JT Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe. Surg Oncol. 1993; 2:335-9

Langer I, Guller U, Berclaz G, Koechli OR, Schaer G, Fehr MK, Hess T, Oertli D, Bronz L, Schnarwyler B, Wight E, Uehlinger U, Infanger E, Burger D, Zuber M.

Morbidity of sentinel lymph node biopsy (SLN) alone versus SLN and completion axillary lymph node dissection after breast cancer surgery: a prospective Swiss multicenter study on 659 patients. Ann Surg. 2007;245:452-61

Langer I, Marti WR, Guller U, Moch H, Harder F, Oertli D, Zuber M. Axillary recurrence rate in breast cancer patients with negative sentinel lymph node (SLN) or SLN micrometastases: prospective analysis of 150 patients after SLN biopsy. Ann Surg. 2005;241:152-8

Latosinsky S, Dabbs K, Moffat F, and for the members of the Evidence-Based Reviews in Surgery Group. Canadian Association of General Surgeons and American College of Surgeons Evidence-Based Reviews in Surgery. 27. Quality-of-life outcomes with sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in patients with operable breast cancer Randomized multicenter trial of sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in operable breast cancer: the ALMANAC Trial. Can J Surg. 2008; 51:483-5

Mariani G, Moresco L, Viale G et al. Radioguided sentinel lymph node biopsy in breast cancer surgery. J Nucl Med 2001; 42:1198–1215

Maza S., Munz D.L. Das Sentinel-Lymph-Node-Management: Grundlagen, Technik, Dokumentation, Klassifikation und Empfehlungen zur Qualitätssicherung Der Nuklearmediziner 2006; 29:63-69

McMasters KM, Wong SL, Martin RC 2nd, Chao C, Tuttle TM, Noyes RD, Carlson DJ, Laidley AL, McGlothlin TQ, Ley PB, Brown CM, Glaser RL, Pennington RE, Turk PS, Simpson D, Cerrito PB, Edwards MJ. University of Louisville Breast Cancer Study Group. Dermal injection of radioactive colloid is superior to peritumoral injection for breast cancer sentinel lymph node biopsy: results of a multiinstitutional study. Ann Surg. 2001; 233:676-687

Morton DL, Wen DR, Wong JH, Economou JS, Cagle LA, Storm FK, Foshag LJ, Cochran AJ. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. Arch Surg. 1992; 127:392–399

Nason KS, Anderson BO, Byrd DR et al. Increased false negative sentinel node biopsy rates after preoperative chemotherapy for invasive breast carcinoma. Cancer. 2000; 89:2187–2194

Nuklearmedizinischer Nachweis des Wächter-Lymphknotens. Empfehlungen der Strahlenschutzkommission. Verabschiedet in der 175. Sitzung am 13/14. Dezember 2001

Oerti D. Lymphadenektomie der Axilla. Chirurg. 2007; 78:194-202

Olson JA Jr, Fey J, Winawer J et al. Sentinel lymphadenectomy accurately predicts nodal status in T2 breast cancer. J Am Coll Surg. 2000; 191:593–599

Paganelli G, Galimberti V, Trifirò G, Travaini L, De Cicco C, Mazzarol G, Intra M, Rocca P, Prisco G, Veronesi U. Das Internal mammary node lymphoscintigraphy and biopsy in breast cancer. Q J Nucl Med. 2002; 46:138-44

Palesty JA, Foster JM, Hurd TC, Watroba N, Rezaishiraz H, Edge SB.

Axillary recurrence in women with a negative sentinel lymph node and no axillary dissection in breast cancer. J Surg Oncol. 2006; 93:129-32



Pernas S, Gil M, Benitez A, Bajen MT, Climent F, Pla MJ, Benito E, Guma A, Gutierrez C, Pisa A, Urruticoechea A, Perez J, Gil Gil M. Avoiding axillary treatment in sentinel lymph node micrometastases of breast cancer: a prospective analysis of axillary or distant recurrence. *Ann Surg Oncol*. 2010;17:772-7

van der Ploeg IM, Olmos RA, Kroon BB, Rutgers EJ, Nieweg OE.

The hidden sentinel node and SPECT/CT in breast cancer patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009; 36:6-11

Poletti P, P Fenaroli, Milesi A, Paludetti A, S Mangiarotti, Virota G, Candiago E, A Bettini, Caremoli ER, Labianca R, Tondini C. Axillary recurrence in sentinel lymph node-negative breast cancer patients. *Ann Oncol*. 2008; 19:1842-6

Port ER, Tan LK, Borgen PI and Van Zee KJ.

Incidence of axillary lymph node metastases in T1a and T1b breast Karzinoma. *Ann Surg Oncol*. 1998; 5:23-27

Reed J, Rosman M, Verbanac KM, Mannie A, Cheng Z, Tafral L. Prognostic implications of isolated tumor cells and micrometastases in sentinel nodes of patients with invasive breast cancer: 10-year analysis of patients enrolled in the prospective East Carolina University/Anne Arundel Medical Center Sentinel Node Multicenter Study. *J Am Coll Surg*. 2009; 208:333-40

Regierer A.C., Possinger K. Mammakarzinom Manual Diagnostik und Therapie. 1. Auflage, Deutscher Ärzte-Verlag 2005, Köln

Reitsamer R, Peintinger F, Rettenbacher L, Prokop E, Sedlmayer F. Subareolar subcutaneous injection of blue dye versus peritumoral injection of technetium-labeled human albumin to identify sentinel lymph nodes in breast cancer patients. *World J Surg*. 2003; 27:1291-4.

Sampol C, Giménez M, Torrecabota J, Serra C, Canet R, Daumal J, Peña C, Gonzalez L, Hernandez E, Graner A, Pozo A, Vega F. Axillary recurrences after sentinel lymph node biopsy in initial breast cancer. *Rev Esp Med Nucl*. 2010; 11. Abstract

Schwartz GF, Tannebaum JE, Jernigan AM, Palazzo JP Axillary sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy for Karzinoma of the breast. *Cancer*. 2010; 116:1243-51

Takei H, Suemasu K, Kurosumi M, Horii Y, Yoshida T, Ninomiya J, Yoshida M, Hagiwara Y, Kamimura M, Hayashi Y, Inoue K, Tabei T.

Recurrence after sentinel lymph node biopsy with or without axillary lymph node dissection in patients with breast cancer. *Breast cancer* 2007; 14:16-24

Tanis PJ, Nieweg OE, Merkus JW Peterse JL, Kroon BB. False negative sentinel node procedure established through palpation of the biopsy wound. *Eur J Surg Oncol*. 2000; 26: 714–715

Veronesi U. Luini A, Galimberti V, Marchini S, Sacchini V, Rilke F. Extent of metastatic axillary involvement in 1446 cases of breast cancer. *Eur J Surg Oncol*. 1990;16:127-133

Veronesi U, Paganelli G, Galimberti V et al. Sentinel-node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph-nodes. *Lancet*. 1997; 349:1864-1867

Veronesi U, Paganelli G, Viale G, Luini A, Zurrada S, Galimberti V, Intra M, Veronesi P, Robertson C, Maisonneuve P, Renne G, De Cicco C, De Lucia F, Gennari R. N.

A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *Engl J Med*. 2003 7;349:546-53

Veronesi U., Viale G, Paganelli G, Zurrada S, Luini A, Galimberti V, Veronesi P, Intra M, Maisonneuve P, Zucca F, Gatti G, Mazzarol G, De Cicco C, Vezzoli D. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: ten-year results of a randomized controlled study. *Ann Surg*. 2010;251:595-600

Viale G, Maiorano E, Pruneri G, Mastropasqua MG, Valentini S, Galimberti V, Zurrada S, Maisonneuve P, Paganelli G, Mazzarol G. Predicting the risk for additional axillary metastases in patients with breast carcinoma and positive sentinel lymph node biopsy. *Ann Surg*. 2005;241:319-25

Vogt H, Schmidt M., Bares R , Brenner W, Grünwald F, Kopp J, Reiners C, Schober O, Schümichen C, Schicha H, Sciuk J, Sudbrock F, Wengenmaier H. Verfahrensanweisung für die nuklearmedizinische Wächterlymphknoten (sentinel lymph node; SLN). Leitlinien der DGN. (<http://www.nuklearmedizin.de> 26.10.09)

Vogt H et al. Der Sentinel-Lymphknoten: prä-und intraoperative nuklearmedizinische Diagnostik. Der Nuklearmediziner. 1999; 22- 233

Wendler T, Herrmann K, Schnelzer A, Lasser T, Traub J, Kutter O, Ehlerding A, Scheidhauer K, Schuster T, Kiechle M, Schwaiger M, Navab N, Ziegler SI, Buck AK. First demonstration of 3-D lymphatic mapping in breast cancer using freehand SPECT. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2010; 31

Wengenmair H , Kopp J., Vogt H., Sciuk J. Gammasonden zur intraoperativen Lokalisierung von radioaktiv markierten Wächterlymphknoten, Tumoren und Metastasen. Der Nuklearmediziner 2006; 29:76 -83.

H.Wengenmair, J. Kopp, H.Vogt, P. Heidenreich Qualitätskriterien und Vergleich von Gammasonden zur Sentinel-Lymphnodeektomie. Der Nuklearmediziner. 1999; 22, 271-280

Wittekind, C, Meyer H, Bootz F. TNM - Klassifikation maligner Tumoren. 2003, Berlin Heidelberg: Springer Verlag

Zavagno G, Carcoforo P, Franchini Z, Renier M, Barutta L, De Salvo GL, Maravegias K, Capitanio G, Nitti D, Lise M. Axillary recurrence after negative sentinel lymph node biopsy without axillary dissection: a study on 479 breast cancer patients. Eur J Surg Oncol. 2005; 31:715-20

## **9 Danksagung**

Ich danke allen, die mir bei der Durchführung dieser Arbeit behilflich waren.

Herrn Prof. Dr. med. Christoph Eilles möchte ich für die Möglichkeit danken, in der Abteilung für Nuklearmedizin des Universitätsklinikums Regensburg zu arbeiten und diese Promotion in der von ihm geleitete Abteilung durchführen zu können, sowie für die Durchsicht und Korrektur der Arbeit.

Mein besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. med. Jörg Marienhagen für die Überlassung des Themas, für das persönliche Engagement in allen Phasen dieser Arbeit insbesondere für die statistische Auswertung der Arbeit, moralische Unterstützung, und für die Geduld bei der Korrektur des Manuskriptes.

Frau Prof. Dr. med. Birgit Seelbach-Göbel und Frau Oberärztin Dr. med. Andrea Hofstädter danke ich herzlich für die freundliche Unterstützung, und die Zusammenarbeit.

Ein besonderer Dank geht an Frau Oberärztin Dr. Regina Görse für die Zusammenarbeit und die zahlreichen Hilfestellungen, die zum Abschluss der Dissertation beigetragen haben.

Frau Dr. med. Monika Klinkhammer-Schalke vom Brustzentrum Regensburg danke ich für die Hilfestellung beim Zusammentragen der Verlaufsbeobachtung.

Für das Korrekturlesen und geduldige Hilfestellung bei der graphischen Ausarbeitung danke ich meinem Kollegen Dr. med. Jirka Grosse.

Für das Korrekturlesen meiner Arbeit und moralische Unterstützung danke ich meiner Kollegin und Freundin Frau Dr. med. Margarete Dorbath.

Der herzlichste Dank gilt meiner Familie, insbesondere meinem Mann Lom-Ali und meiner Tochter Aisana.

## **10 Curriculum Vitae**

Aus Gründen des Datenschutzes ausgelassen.

Aus Gründen des Datenschutzes ausgelassen.

**11 Eidesstattliche Erklärung**

Ich, Nelli Achajew, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: „Sentinel-Lymph-Node-Szintigraphie. Verlaufsbeobachtung an eigenem Patientenkollektiv mit Mammakarzinom. Follow-up von Sentinel-Lymph-Node-negativen Patientinnen“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.

Regensburg, 04. Juni 2010

Nelli Achajew