

T. Kühn¹, A. Bembenek²
H. Büchels³, T. Decker⁴
J. Dunst⁵, U. Müllerleile⁶
D. L. Munz⁷, H. Ostertag⁸
M. L. Sautter-Bihl⁹
H. Schirrmeister¹⁰
A. H. Tulusan¹¹, M. Untch¹²
K. J. Winzer¹³, C. Wittekind¹⁴

Sentinel-Node-Biopsie beim Mammakarzinom

Interdisziplinär abgestimmter Konsensus der Deutschen Gesellschaft
für Senologie für eine qualitätsgesicherte Anwendung
in der klinischen Routine

*Sentinel-Node Biopsy in Breast Cancer – An Interdisciplinary Consensus
of the German Breast Cancer Society for the Implementation of a Quality
Assurance Protocol for Routine Clinical Use*

Einleitung

Die Sentinel-Lymphknotenbiopsie (Sentinel-Node-Biopsie, SNB) ist ein diagnostisches Verfahren beim Mammakarzinom, mit dem der Nodalstatus durch selektive Entnahme und Untersuchung des (der) Lymphknoten mit der höchsten Wahrscheinlichkeit für eine Metastasierung bestimmt wird. Hauptziel der Methode ist eine vollständige Erfassung der Patientinnen mit Lymphknotenmetastasen sowie die Vermeidung von Morbidität durch eine Axilladissektion bei nodalnegativen Frauen. Aufgrund der hohen Übereinstimmung zwischen dem histologischen Status des Sentinel-Nodes und dem definitiven Nodalstatus (ermittelt durch konventionelle Axilladissektion) stellt sich immer mehr die Frage, ob und unter welchen Bedingungen die SNB als Routineverfahren für das axilläre Staging gelten kann.

Trotz aller Euphorie über die hohe Sensitivität der neuen Methode und der damit verbundenen Option auf eine Verbesserung der Lebensqualität von Brustkrebspatientinnen darf nicht übersehen werden, dass die Reproduzierbarkeit der viel versprechenden

Daten zur SNB nicht ohne weiteres vorausgesetzt und auf die breite Anwendung in der klinischen Routine übertragen werden kann. In Anbetracht des uneinheitlich definierten Indikationspektrums sowie fehlender Standards für die histopathologische Aufarbeitung, die technische Durchführung und auch für die Gestaltung der notwendigen Lernphasen erscheint eine kontrollierte Implementierung der SNB notwendig.

Die Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS) hat eine Arbeitsgruppe beauftragt, einen interdisziplinär abgestimmten Konsens zur qualitätsgesicherten Durchführung der SNB beim Mammakarzinom zu erarbeiten. Für das Konsensuspanel wurden bis zu drei Vertreter der beteiligten Fachgebiete (Gynäkologie, Chirurgie, Pathologie, Nuklearmedizin, Onkologie, Radioonkologie) vom Vorstand der DGS benannt. Die Zielsetzung der Gruppe bestand darin, die strukturellen Voraussetzungen für die Durchführung der SNB in Bezug auf technische und personelle Erfordernisse festzulegen (Strukturqualität). Darüber hinaus sollte das Indikationsspektrum definiert, die technische Durchführung standardisiert und die notwendige Dokumentation, ebenso wie

Institutsangaben

¹ Frauenklinik und Projektgruppe interdisziplinäre Senologie, Gifhorn (Koordination und Leitung)

² Klinik für Chirurgie und chirurgische Onkologie, Robert-Roessler-Klinik im Helios Klinikum Buch, Berlin

³ Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie, Abteilung für plastische Chirurgie, Klinikum Augsburg

⁴ Pathologisches Institut, Mamma-Zentrum, Helios Klinikum Berlin

⁵ Klinik für Strahlentherapie, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

⁶ Onkologische Abteilung, Krankenhaus Barmbeck, Hamburg

⁷ Klinik für Nuklearmedizin, Charité-Universitätsmedizin, Berlin

⁸ Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus, Kiel

⁹ Klinik für Strahlentherapie, Städt. Klinikum Karlsruhe

¹⁰ Klinik für Nuklearmedizin, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel

¹¹ Frauenklinik, Klinikum Bayreuth

¹² Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der LMU München

¹³ Brustzentrum, Universitätsklinikum Charité – Campus Mitte, Berlin

¹⁴ Institut für Pathologie, Universitätsklinikum Leipzig

Korrespondenzadresse

Priv.-Doz. Dr. med. Thorsten Kühn · Frauenklinik und Projektgruppe interdisziplinäre Senologie Gifhorn ·
Bergstraße 30 · 38518 Gifhorn · E-mail: kuehn.thorsten@t-online.de

Eingang Manuskript: 11.2.2003 · **Eingang revidiertes Manuskript:** 28.3.2003 · **Akzeptiert:** 9.4.2003

Bibliografie

Geburtsh Frauenheilk 2003; 63: 835 – 840 © Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York · ISSN 0016-5751

die Patientenaufklärung und Nachbeobachtung festgelegt werden (Prozessqualität). Schließlich sollten Möglichkeiten aufgezeigt werden, um die Ergebnisqualität durch Definition von Qualitätsindikatoren zu überprüfen.

Alle relevanten Fragestellungen wurden zunächst in einem Katalog zusammengestellt. Aus Sicht der verschiedenen Fachrichtungen wurden Positionspapiere zu den jeweiligen Fragenkomplexen verfasst, die den aktuellen Stand der Literatur zusammenfassten. Am 11.5.2003 fand das Konsensusmeeting der DGS in Hamburg statt. Der gesamte Fragenkatalog wurde diskutiert und Empfehlungen im Konsens festgelegt. Grundlage und Orientierungshilfe waren die Empfehlungen des internationalen Konsensusmeetings in Philadelphia 2001.

Die Ergebnisse sind im Folgenden in verkürzter Form zusammengefasst:

Allgemeines

Definitionen

Sentinel-Node

Der (die) Sentinel-Node(s) ist (sind) der (die) erste(n) Lymphknoten im Lymphabfluss eines Mammakarzinoms mit der höchsten Wahrscheinlichkeit für einen metastatischen Befall. Der Sentinel-Lymphknoten wird lymphographisch durch radioaktive Tracer und/oder durch Farbstoffe markiert. Alle Lymphknoten, bei denen entweder eine zuführende Lymphbahn identifiziert werden kann oder die den Farbstoff, das Radionuklid oder beide Tracer aufnehmen, werden als „Sentinel-Node“ bezeichnet.

Sentinel-Node-Biopsie

Als Sentinel-Node-Biopsie wird die Entfernung aller Lymphknoten bezeichnet, die der Definition eines „Sentinel-Node“ entsprechen. Es werden ausschließlich markierte Lymphknoten entfernt.

Lymphatic Mapping

Unter Lymphatic Mapping versteht man die Darstellung des funktionellen Lymphabstromes aus der Brust bzw. eines Tumoreals.

Stellenwert der SNB in der klinischen Routine

Bis heute liegt kein Level I of evidence für die Gleichwertigkeit der SNB mit der konventionellen Axilladissektion in Bezug auf rezidivfreies Überleben und Gesamtüberleben vor. Die Daten aus zahlreichen Uni- und Multizenterstudien, die den histologischen Status des SN mit dem der übrigen axillären Lymphknoten verglichen sowie mehreren Beobachtungsstudien nach alleiniger SNB führen zu folgender Bewertung der SNB:

Unter der Voraussetzung einer geeigneten Patientinnenselektion sowie einer standardisierten und qualitätsgesicherten Durchführung stellt die SNB eine geeignete Alternative für das axilläre Staging beim Mammakarzinom dar. Zielsetzung ist die Reduktion der operationsbedingten Morbidität im Schulter-Arm-Bereich ohne Verminderung der Staginggenauigkeit.

Strukturvoraussetzungen

Die SNB ist in hohem Maße an eine funktionierende interdisziplinäre Zusammenarbeit gebunden. Die qualitätsgesicherte Durchführung der SNB erfordert eine standardisierte und reproduzierbare technische Vorgehensweise, eine definierte histopathologische Aufarbeitung des SN sowie eine Sicherung der Ergebnisqualität. Da lediglich die Verwendung von radioaktiven Tracern eine objektivierbare Methode darstellt, sollte die Durchführung der SNB unter Verwendung von Radioisotopen erfolgen. Der Gebrauch von Farbstofflösungen stellt eine sinnvolle additive Maßnahme dar, wird jedoch zum heutigen Zeitpunkt noch nicht als allein stehende Standardmethode empfohlen.

Anforderungen an die Institution

1. Enge Kooperation zwischen Brustoperateur, Nuklearmediziner und Pathologen (Klinik/Praxis).
2. Möglichkeit der Applikation radioaktiv markierter Tracer, Möglichkeit der Lymphoszintigraphie.
3. Vorhandensein einer Gammasonde für die intraoperative SN-Detektion.
4. Gesicherte protokollgerechte histopathologische Aufarbeitung des SN.
5. Möglichkeit der protokollgerechten Dokumentation und Auswertung der eigenen Daten.

Anforderungen an die Operateure

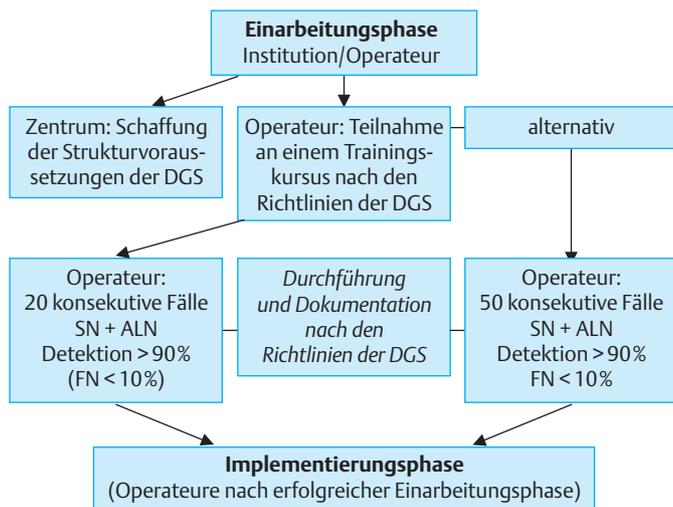
Wenngleich es sinnvoll erscheint, Lernphasen für Operateure zu definieren, so sollten diese Lernkurven nicht unabhängig von dem gesamten (interdisziplinär organisierten) Prozess festgelegt werden. Aus diesem Grunde wurde ein Modell entwickelt, das eine qualitätsgesicherte Implementierung der Methode für eine Institution ermöglicht (Abb. 1). Folgende Empfehlungen gelten für Operateure, die eine alleinige SNB durchführen:

1. Die konventionelle Axilladissektion muss beherrscht werden.
2. Operateure sollten möglichst 50 Mamma-Ca.-Operationen pro Jahr durchführen.
3. Erfolgreiche Absolvierung der Einarbeitungs- und Implementierungsphase.
4. Alternativ: 20 Assistenzen bei einem erfahrenen SNB-Operateur (Qualifizierung nach Punkt 3), 20 eigene SN-Biopsien unter Assistenz eines erfahrenen Operateurs.
5. Mindestens 20 SN-Biopsien/Jahr.
6. Die Teilnahme an Studien (z. B. KISS-Studie) wird empfohlen.

Indikationen

Die Standardindikation für eine Sentinel-Node-Biopsie ist das kleine unifokale Mammakarzinom bis 2 cm Größe mit klinisch negativem Nodalstatus. Die Durchführung einer SNB ist unabhängig von der Tumorlokalisation, vom Alter sowie vom operativen Konzept (BET, Ablatio, Onkoplastik). Auch in Fällen, bei denen präoperativ die Malignität nicht gesichert werden konnte, erscheint bei dringlichem Karzinomverdacht die Planung einer SNB prinzipiell möglich, sofern intraoperativ die Dignität geklärt wird.

Tab. 1 gibt eine Übersicht über anerkannte Indikationen, mögliche Anwendungsgebiete sowie aktuell geltende Kontraindikationen.



Verfahren	Anzahl	Indikation	Qualitätskontrolle (Institutionen)
SN only	unbegrenzt	T ₁ low risk *	Detektion > 90% Rezidiv < 2%
SN + Axilla	30	T ₁ high risk * T ₂	

Auswertung 50 Fälle SN + Axilla: FN-Rate < 10% aus Einarbeitungs- und Implementierungsphase

* low risk: G1,2; LO high risk: G3, L1

Erhaltungsphase
(Institutionen) **

Verfahren	Indikation	Qualitätskontrolle (Institutionen)
SN only	Katalog DGS	Detektion > 90% Rezidive < 2% (2 J.) Durchführung und Dokumentation nach DGS-Standard möglichst 20 OPs/Operateur und Jahr, möglichst 50 Ma-Ca.-OPs/Operateur und Jahr

** Kliniken in der Erhaltungsphase bilden die Operateure selbst aus (s. I.3)

Abb. 1 Empfohlenes Vorgehen für die Neueinführung der SNB.

Patientinnenaufklärung

Die Patientinnenaufklärung sollte folgende Punkte beinhalten:

- Hinweis auf die Neuartigkeit der Methode, deren Wertigkeit noch nicht abschließend geklärt ist,
- Axilladisektion als Alternative muss angeboten werden,
- Daten aus der Literatur und eigene Erfahrungen und Daten sollten dargelegt werden,
- über das Komplikationsspektrum der Axilladisektion muss aufgeklärt werden,
- das individuelle Risiko eines Nodalbefalles sowie die Konsequenzen eines falsch negativen Ergebnisses müssen besprochen werden,
- Hinweis auf die Verwendung von Radioaktivität.

Identifikation des/der Sentinel-Lymphknoten

Nuklearmedizinische Grundlagen

Strahlenschutzrechtliche Voraussetzungen

- Ein Strahlenschutzbeauftragter muss erreichbar, aber nicht ständig anwesend sein,
- der Umgang mit offenen radioaktiven Stoffen im OP muss der regionalen Strahlenschutzbehörde gemeldet werden.

Radiopharmaka

- ^{99m}Tc markierte Kolloide, Teilchengröße 20 – 100 nm,
- Volumen 0,2 – 1,0 ml,
- Aktivitätsmenge: Die Aktivität ist so festzulegen, dass zum Zeitpunkt der Operation (unter Berücksichtigung des radioaktiven Zerfalls, der Empfindlichkeit der intraoperativen Messsonde, des minimalen Lymphknotenuptakes und der Messgeometrie) ein ausreichendes Targetsignal erreicht wird. Soll die Operation 24 h p. i. erfolgen und wird eine Sonde mit der Empfindlichkeit von 10 cps/kBq verwendet, ergibt sich eine Aktivität von 150 – 250 MBq. Die Halbwertszeit des ^{99m}Tc beträgt 6 h. Damit kann die Aktivität bei einer 6 Stunden früheren Sondenmessung halbiert werden. Bei Eintagesprotokol-

Tab. 1 Indikationsspektrum für die Sentinel-Node-Biopsie beim Mammakarzinom

anerkannte Indikation	mögliche Indikation nach individueller Abwägung	keine Routineindikation, in Studienprotokollen möglich	Kontraindikationen
unifokales Mamma-Ca bis 2 cm - primäre OP - sekundäre OP bei Z. n. Lumpektomie möglich	ausgedehntes DCIS und vermutete Mikroinvasion bifokale Tumoren Tumoren 2 – 3 cm**	primär systemische Therapie - vor Therapie - nach Therapie	- Schwangerschaft - bekannte Unverträglichkeit der Tracer - Multizentrität - inflammatorisches Mamma-Ca. - Zweitkarzinom - ausgedehnte Vor-OP in der Brust - Vor-OP in der Axilla - klinischer Verdacht auf fortgeschrittene Lymphknotenbeteiligung*

* Empfohlen: Sonographie, wenn Lymphknotenarchitektur erhalten, SNB möglich.

** Unter Berücksichtigung des individuellen Risikos (institutsinterne FN-Rate, axilläre Metastasierungswahrscheinlichkeit unter Einschluss von Tumorgöße, Grading und L-Situation).

len werden Gesamtaktivitäten zwischen 10 und 50 MBq verwendet.

Injektionstechnik

- In Bezug auf die Injektionstechnik bestehen verschiedene Optionen, die nach derzeitigem Kenntnisstand im Hinblick auf die Darstellung der axillären Lymphknoten als gleichwertig anzusehen sind. Möglich sind die peritumorale, die intra- oder subdermale und die subareoläre Injektion des Radiotracer.
- Bei nonpalpabler Läsion kann die Injektion sonographisch oder mammographisch gestützt intraparenchymal in die Nähe des Tumors erfolgen. Alternativ ist die sub- oder intradermale Injektion über dem Tumorareal oder eine subareoläre Injektion möglich.

Lymphoszintigraphie

- Die Durchführung einer Lymphoszintigraphie wird empfohlen.
- Obligat: statische Aufnahmen in mindestens 2 Ebenen.
- Fakultativ: dynamische Lymphoszintigraphie.

Datenauswertung, Befundbeschreibung

- Erscheinungszeit,
- evtl.: Darstellung einer eigenen Lymphbahn (ja/nein),
- anatomische Lage zum Tumor (axillär, extraaxillär),
- relativer Uptake (orientierend: stark, mittel, schwach),
- mehrere SN vermutet (ja/nein), evtl (orientierend) Anzahl.

Anforderungen an Handsonden

Obligate Mindestanforderungen:

- Nachweisempfindlichkeit $> 5 \text{ cps/kBq}$,
- Compton-Bereich und Photopeak trennbar,
- seitliche Abschirmung $< 0,1\%$ der maximalen Empfindlichkeit.

Richtwerte (empfohlene Kriterien):

- radiale Empfindlichkeitsverteilung: $\text{FWHM} < 40^\circ$,
- räumliches Auflösungsvermögen: $\text{FWHM} < 25 \text{ mm}$, bei akustischer Messwertvermittlung: gute Korrelation zwischen Messsignal und Ton,
- bei digitaler Messwertvermittlung: fortlaufende Anzeige mit einstellbarem Messzeitintervall,
- analoge Messwertvermittlung: geeignete Messbereichswahl mit einstellbarer Zeitkonstante.

Farbstoffmethode

Die Farbstoffmethode kann additiv zur szintigraphischen Technik eingesetzt werden und das Aufsuchen des SN erleichtern. Als Farbstoff ist in Deutschland Patentblau V[®] (Fa. Geurbet) zugelassen. Die Farbstoffmethode ist eine rein intraoperative Methode und daher für eine kurzfristige Planung geeignet.

Operationstechnik

Abfolge des Vorgehens

Grundsätzlich besteht die Möglichkeit, zuerst den SN oder zuerst den Primärtumor zu reseziieren. Im Allgemeinen erscheint die primäre SN-Entnahme vorteilhafter. Während der intraoperativen histopathologischen Beurteilung des SN kann die Tumorex-

stirpation erfolgen. Im Einzelfall kann das umgekehrte Vorgehen gerechtfertigt sein (fehlender präoperativer Malignitätsnachweis, unklare Größe des Primärtumors).

Anwendung der Farbstoffmethode

Injiziert werden 2 – 5 ml. Als Injektionstechniken stehen die palpatorisch geführte peritumorale Injektion, die intra- bzw. subdermale Injektion über dem Tumorareal sowie die subareoläre Injektion zur Verfügung. Als Standard gilt die peritumorale Injektion, da hierbei die geringsten kosmetischen Beeinträchtigungen durch Hauttätowierungen zu erwarten sind. Nach 5 – 10-minütiger Wartezeit beginnt die Lymphbahnpräparation. Ist der Tumor axillanahe gelegen oder ist eine Mastektomie geplant, kann über diesen Zugang die Lymphbahn aufgesucht werden, ansonsten ist eine Inzision von max. 4 cm Länge, ca. 1 cm unterhalb des axillären Haaransatzes lateral des Randes des M. pectoralis major zu favorisieren. Die Präparation muss vorsichtig durch stumpfes Spreizen mit der OP-Schere erfolgen, um ein Zerreißen der Lymphbahn zu vermeiden.

Umgang mit der Handsonde

Bei der Verwendung der Handsonde kann ein Kollimatoraufsatz Störungen durch Streustrahlung vom Tumorbett reduzieren und eine zielgerichtete Nuklid-detektion erleichtern. Die Handsonde bzw. deren Basisgerät sollte zudem über eine verstellbare Empfindlichkeit verfügen, mit der man die Sondenempfindlichkeit der Hintergrundstrahlung anpassen kann. Handsonden müssen regelmäßig den gesetzlich vorgeschriebenen technischen Qualitätskontrollen zugeführt werden. Sie müssen intraoperativ mit einem sterilen Überzug versehen sein.

Die Identifizierung des SN erfolgt zunächst transkutan durch Festlegung des maximalen Aktivitätssignales in der Axilla. Bei der weiteren Präparation ist neben einer atraumatischen und unblutigen Operationstechnik auf ein zielgerichtetes Vorgehen unter wiederkehrender Zuhilfenahme der Handsonde zu achten, um die Gewebetraumatisierung zu minimieren. Der (die) nuklid-speichernde(n) Lymphknoten sollte(n) freipräpariert und möglichst selektiv reseziert werden. Die Mitentfernung von Nicht-Sentinel-Lymphknoten sollte vermieden werden. Nach der Entnahme muss der SN abseits des OP-Feldes einer Ex-vivo-Kontrolle auf das tatsächliche Vorliegen einer Nuklid-speicherung unterzogen werden. Wird eine Nuklid-speicherung verifiziert, ist der Lymphknoten unter Dokumentation der Count-Zahl als SN zu asservieren. Sollte der entnommene Lymphknoten keine Speicherung aufweisen, wird er gesondert asserviert, jedoch nicht als SN bezeichnet.

Bei Anwendung der kombinierten Methode werden alle blaugefärbten oder radionuklid-speichernden Lymphknoten oder solche, die eine eindeutig identifizierbare gefärbte Lymphbahn aufweisen, als SN bezeichnet und getrennt asserviert.

Screenen der Axilla auf Restaktivität

Nach der Lymphknotenentnahme muss der Situs auf verbliebene Restaktivität überprüft werden. Jeder radionuklid-speichernde Lymphknoten muss prinzipiell als SN angesehen und entfernt werden.

Tab. 2 Anforderungen an die Dokumentation des histopathologischen Befundes (nach TNM-Klassifikation)

a) Makrometastase	Lymphknotenmetastase mit maximalem Durchmesser, Kapseldurchbruch ja/nein Verweis auf pN-Kategorie am axillären Dissektionspräparat
b) Mikrometastase	Mikrometastase mit maximalem Durchmesser, Verweis auf pN-Kategorie am axillären Dissektionspräparat
c) isolierte Tumorzellen	isolierte Tumorzellen im SN: pN0(i+)(sn) bei Nachweis durch IHC pN0(i+)(sn)
d) tumorfrei	metastasenfreier SN ohne Nachweis isolierter Tumorzellen nach zusätzlicher Untersuchung in Stufenschnitten und/oder zusätzlicher immunhistochemischer Untersuchung: pN0(i-)(sn)

Intraoperative Dokumentation

Die SNs sollten in der Reihenfolge der Entnahme nummeriert und einzeln asserviert werden. Die Count-Zahl bzw. die zur Detektion führende Methode (Farbaufnahme, Lymphbahnidentifikation) sowie die Lokalisation (Level I, II, andere) sollten vermerkt werden. Die maximale axilläre Restaktivität nach Entfernen des (der) SN sollte dokumentiert werden.

Pathologische Aufarbeitung von Sentinel-Lymphknoten

Die Rationale für die Minimalanforderung an die pathologische Untersuchung des (der) SN(s) ist die Entdeckung von Makrometastasen. Mit dem Nachweis aller Metastasen ab 2 mm wird die Falsch-negativ-Rate der pathologischen Aufarbeitung auf 2% reduziert. Eine systematische Suche nach Metastasen < 2 mm (Mikrometastasen) oder nach isolierten Tumorzellen ist angesichts des hohen Aufwandes und des geringen Vorteils hinsichtlich der Senkung der Falsch-negativ-Rate nicht zu empfehlen. Inzidentell entdeckte Mikrometastasen werden jedoch im Hinblick auf lokale und systemische Therapieentscheidungen wie Makrometastasen eingeordnet (Tab. 3). Voraussetzung für die Entdeckung sämtlicher Metastasen ab 2 mm ist die vollständige Einbettung des Lymphknotens und die gleichmäßige Verteilung der Ebenen für die histologischen Schnitte. Dies wird durch Anfertigung von maximal 3 mm dicken Scheiben bei der makroskopischen Untersuchung und von histologischen Stufenschnitten erreicht. Die Scheiben sollten bei negativem makroskopischen Befund in 500-µm-Intervallen (maximal 6 Stufen) gleichmäßig histologisch untersucht werden. Dieses Vorgehen erbringt eine theoretische Detektionswahrscheinlichkeit für Makrometastasen von 100%. Die Anfertigung zahlreicher, nicht gleichmäßig verteilter Stufen nahe einer Oberfläche birgt das Risiko, im Restblock Makrometastasen zurückzulassen. (Nur für Makrometastasen ist die prognostische Relevanz bezüglich des Überlebens gesichert. Ebenso ist nur für Metastasen > 2 mm im SN die Bedeutung für die Beteiligung nachgeschalteter Lymphknoten belegt. Für die Routinediagnostik ergibt sich daraus die Rationale für die pathologische Untersuchung von SLN: Nachweis möglichst sämtlicher Makrometastasen. Bei der dazu notwendigen Stufenschnitttechnik ist der Stufenabstand nicht einfach dem Mindestdurchmesser gleichzusetzen. Die Stufenschnitttechnik muss eine möglichst 100%ige Sicherheit liefern, eine auf den

Tab. 3 Implikationen des Lymphatic Mapping und der Sentinel-Node-Biopsie für lokale und systemische Therapieentscheidungen

SN-Status	lokale Therapie	systemische Therapie
pN0 (sn)	keine	nach Leitlinie entsprechend N0
pN1	Axilladisektion Level I und II	nach Leitlinie entsprechend N1
pN1 (mi)	Axilladisektion Level I und II, alternativ (2. Präferenz): Radio der Lymphabflussgebiete	nach Leitlinie entsprechend N1*
pN0 (i+) (sn)	keine	nach Leitlinie entsprechend N0
Detektion extraaxillärer SN**	keine	nach Leitlinie entsprechend N0/N1 (Axillastatus)

* Die prognostische Bedeutung von Mikrometastasen ist bis heute ebenso wenig geklärt wie der therapeutische Nutzen einer systemischen Therapie in dieser Gruppe. Die Empfehlung orientiert sich an dem TNM-System sowie den aktuell geltenden Leitlinien (St. Gallen 2003, S3-Leitlinie, Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft für gynäkologische Onkologie, AGO).

** Das Lymphatic Mapping ermöglicht prinzipiell die Darstellung und Entnahme extraaxillärer Sentinel-Lymphknoten. Die Identifikation dieser SN hängt von der Injektionstiefe des Tracers ab und wird fast ausschließlich bei tiefer parenchymatöser Injektion beobachtet. Die Entnahme extraaxillärer SNs sollte nicht routinemäßig erfolgen. Ihre Darstellung beeinflusst weder die lokale noch die systemische Therapie. Bei Nachweis extraaxillärer SN und positiver Axilla kann eine Einbeziehung der extraaxillären SN in das Zielvolumen einer postoperativen Strahlentherapie im Einzelfall diskutiert werden.

Oberflächen der makroskopischen Scheiben nicht sichtbare Makrometastase mit *ihrem maximalen Durchmesser* im histologischen Schnitt nachzuweisen und zu messen. Für die Bestimmung des optimalen Stufenabstandes zur Entdeckung von Metastasen des jeweils gewünschten Mindestdurchmessers wurde ein statistisches Modell eingesetzt. Nach dem verwendeten Modell beträgt dieser optimale Abstand für den sicheren Nachweis sämtlicher Metastasen ab 2 mm Durchmesser 500 µm. Zusätzlich wird dabei ein großer Teil von Mikrometastasen [z. B. 70% derer mit 250 µm Größe] nachgewiesen und ist entsprechend zu dokumentieren.)

Die *intraoperative Untersuchung* (Imprintzytologie oder Gefrierschnitt) erlaubt im positiven Fall die einzeitige Operation der Axilla. Im negativen Fall ist sie nicht aussagekräftig. Eine intraoperative Aufarbeitung des Lymphknotens in Stufen ist nicht zu rechtfertigen und wiegt die Nachteile für die abschließende Diagnose nicht auf. Über 2 mm große Metastasen werden bei der makroskopischen Begutachtung der Scheiben mit hoher Wahrscheinlichkeit entdeckt und können gezielt mit einer der beiden Methoden gesichert werden. Im positiven Fall ist mit dem Paraffinschnitt aus dem betroffenen Level die Untersuchung beendet.

Der Einsatz der *Zytokeratin-Immunhistochemie* kann die pathologische Beurteilung erleichtern. Aus statistischer Sicht und aus Kostengründen wird die immunhistochemische Detektion Zyto-

keratin-positiver Zellen zum Nachweis isolierter Tumorzellen und Mikrometastasen jedoch nicht für die Routine empfohlen. Die Detektionsrate würde nur durch eine gleichzeitige extreme Erhöhung der Zahl an Stufen signifikant erhöht. Die *molekularpathologische Untersuchung von SNs* befindet sich im experimentellen Stadium.

Die SNB erfordert eine *Dokumentation* mit Identifikation des/der Lymphknoten und Angabe der Art und Größe der Lymphknotenmetastase. Im Fall von Makro- und Mikrometastasen muss auf die pN-Kategorisierung am axillären Dissektionspräparat verwiesen werden. Diese erfolgt – wie auch die pN-Kategorisierung bei ausschließlicher SNB – entsprechend der 6. Auflage der TNM-Klassifikation.

Die Dokumentation erfolgt entsprechend der TNM-Klassifikation (Tab. 2).

Nachsorge

Die aktuell geltenden Leitlinien für die Nachsorge beim Mammakarzinom erscheinen auch nach SNB ausreichend. Zusätzliche Untersuchungen wie die Axillasonographie sind nicht erforderlich. Die operierende Institution sollte die Möglichkeit des Zugriffs auf Daten über langfristige Rezidivraten haben.

Schlussbemerkung

Die Technik der SNB unterliegt weiterhin der klinischen Forschung. Das Indikationsspektrum sowie die technische Vorgehensweise werden durch neue wissenschaftliche Erkenntnisse ständig optimiert. Daher müssen auch die Ergebnisse des vorliegenden Konsensus regelmäßig überarbeitet werden.

Die vorliegenden Empfehlungen sind als Orientierungshilfe für eine qualitätsgesicherte Durchführung der SNB intendiert. Dabei wird berücksichtigt, dass die Behandlung einer jeden Patientin an den individuellen Gegebenheiten ausgerichtet werden muss, so dass im Einzelfall Abweichungen von den hier dargestellten Empfehlungen möglich sind.

Stellungnahme zum interdisziplinär abgestimmten Konsensus der Deutschen Gesellschaft für Senologie für eine qualitätsgesicherte Anwendung der Sentinel-Node-Lymphknotenbiopsie in der klinischen Routine

Die Deutsche Krebsgesellschaft sowie die Deutsche Gesellschaft für Senologie sind darum bemüht, die diagnostische und therapeutische Versorgungsqualität brustkrebserkrankter Frauen in Deutschland nachhaltig zu verbessern. Diese Zielsetzung kann nur durch eine Optimierung der interdisziplinären Zusammenarbeit aller beteiligter Behandlungspartner erreicht werden. Innovative diagnostische und therapeutische Konzepte müssen sorgfältig und von allen Seiten auf ihre Validität hin überprüft werden. Andererseits sollen sie ohne Zeitverlust und in gesicherter Qualität unseren Patientinnen angeboten werden. Um diese Zielsetzung zu erreichen, muss die Implementierung neuer Verfahren gesteuert und überwacht werden. Die Sentinel-Node-Biopsie stellt eine neue Methode dar, bei dem der Nodalstatus beim Mammakarzinom durch die Entnahme eines (oder weniger) Lymphknoten determiniert wird. Weltweit gewinnt diese Methode, die für erkrankte Frauen durch die Reduzierung der postoperativen Morbidität im Schulter-Arm-Bereich eine mindestens gleichwertige Bedeutung darstellt wie die Einführung der brusterhaltenden Therapie vor 20 Jahren, zunehmend an Bedeutung. Wenngleich die Sentinel-Node-Biopsie aufgrund der ausgezeichneten Literaturdaten in der Konferenz von St. Gallen 2003 als „akzeptierte Methode“ eingestuft wurde, ist bis heute unklar, inwieweit die viel versprechenden Ergebnisse in der Literatur auch in der klinischen Routine reproduzierbar sind. Da gerade die Sentinel-Node-Biopsie in besonderem Maße an eine funktionierende interdisziplinäre Kooperation zwischen Operateur, Nuklearmediziner und Pathologen gebunden ist, hat die Deutsche Gesellschaft für Senologie als erste nationale Fachgesellschaft ein interdisziplinär abgestimmtes Konzept für die qualitätsgesicherte Anwendung der Sentinel-Node-Biopsie in der klinischen Routine erarbeitet. Der vorliegende Konsensus stellt einen wesentlichen Beitrag auf dem kontinuierlichen Weg zu einer optimierten Versorgung von Brustkrebspatientinnen dar.

Prof. Dr. med. D. Wallwiener
(Präsident der Deutschen Gesellschaft für Senologie)

Prof. Dr. med. R. Kreienberg
(Vorstand der Deutschen Krebsgesellschaft)

Prof. Dr. med. W. Jonat
(Mitglied des Medizinischen Beirats der Deutschen Krebsklinik)