

# Sentinel-Lymphknotenbiopsie beim Mammakarzinom

## Konsensusstatement der Schweizerischen Arbeitsgruppe Sentinel beim Mammakarzinom und der AGO

Die Sentinelmethode ist heute für unizentrische Brustkrebs bis 3 cm Grösse mit unauffälligem Tastbefund der Achselhöhle als Standard zu empfehlen. Das vorliegende Konsensuspapier wurde auf Nachfrage für klare Statements von Kollegen, die Patientinnen mit Mammakarzinom operieren (bzw. therapieren) und nach Abschluss der schweizerischen AGO-Multizenterstudien I und II ausgearbeitet.

OSSI R. KÖCHLI\*, IGOR LANGER\*, GILLES BERCLAZ \*, MARKUS ZUBER\* U.A. (VGL. S. 13)

Das Konsensuspapier wurde von den vier Studienleitern zusammengestellt und von einem interdisziplinären Expertenpanel (Seite 13) definitiv als Guideline genehmigt. Es entstand im Anschluss an das Konsensusmeeting am 5. Juni 2004 im BrustCentrum Zürich-Bethanien als Veranstaltung der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO). Die Richtlinien stellen einen Konsens des gesamten Panels dar, der aufzeigt, was aktuell nach nationalen und internationalen Erfahrungen für die Sentinelchirurgie beim Mammakarzinom gilt.

### Grundlagen

Als Grundlagen für die Konsensusbildung lagen Fakten aus folgenden Quellen vor: Resultate der Schweizerischen Sentinelstudien AGO I und AGO II ([www.sentinelnode.ch](http://www.sentinelnode.ch)), Erfahrungen der aktiven Studienteilnehmer, Philadelphia Consensus Conference 2001 (1), Konsensus der Deutschen Gesellschaft für Senologie (2), Leitlinie der Schweizerischen Gesellschaft für Pathologie sowie internationale Literatur zur Thematik.

### Definitionen und Begriffe

- Das Sentinelverfahren (bzw. die «Sentinel Node»-Biopsie, SNB) ist ein diagnostisches Verfahren (Staging).
- Der Sentinellymphknoten oder «Sentinel Node» (SN) ist der erste Lymphknoten im Lymphabfluss eines Mammakarzinoms (bzw. einer Brust).
- Der SN hat die grösste Wahrscheinlichkeit eines metastatischen Befalls.

- Es sind mehrere SN möglich.
- Der SN kann in folgenden anatomischen Regionen liegen: Level I bis III nach Berg (häufig I bis II), intramammär (selten), entlang der A. mammaria interna 2. bis 4. ICR (solitär < 5 Prozent) und supraclavikulär (selten).
- Als SN werden entweder blaue und/oder heisse Lymphknoten bezeichnet, nachdem präoperativ ein radioaktiver Tracer und intraoperativ ein Farbstoff gespritzt wurden.
- Es ist möglich, dass nur eine zuführende Lymphbahn identifizierbar ist, ohne dass ein nachfolgender Lymphknoten blau gefärbt wird. In diesem Fall wird der Lymphknoten mit dem blauen, zuführenden Gefäss als SN bezeichnet.
- Das Sentinelverfahren unterscheidet die Lymphszintigrafie und die eigentliche SNB. Unter Lymphszintigrafie wird die Darstellung der funktionellen Lymphabflusswege eines Tumors (bzw. einer Brust) verstanden.
- Präoperativ erfolgt die Szintigrafie, und intraoperativ wird die Gammasonde zur Darstellung verwendet.
- Der Nodalstatus einer Mammakarzinompatientin kann durch die selektive Entnahme des SN bestimmt werden, da der SN mit grösster Wahrscheinlichkeit die erste Metastase aufweist.
- Das Hauptziel der SNB (Indikationen) ist die möglichst vollständige Erfassung von Lymphknotenmetastasen im Abflussgebiet der Brust einer Patientin. Eine weitere Intention der SNB ist die Reduktion der Morbidität durch die axilläre Lymphknotenentfernung bei nodal-negativen Frauen.
- Die kontrollierte Einführung der Methode ist für die Qualität der Operation entscheidend. Sie

\* Studienleiter der AGO-I- und AGO-II-Sentinelstudie beim Mammakarzinom

setzt ein interdisziplinäres Zusammenarbeiten voraus, bedarf einer Lernphase, des Einhaltens eines definierten Protokolls und der Beachtung des Indikationsspektrums.

- Um eine hohe Reproduzierbarkeit der Methode zu garantieren, muss eine kontrollierte Einführung erfolgen. Die definierten Struktur- und Prozessqualitäten müssen eingehalten werden.

### Strukturvoraussetzungen

Die Anforderungen an Operateure für die selbstständige Durchführung der SNB sind:

- 20 SNB mit einer Detektion > 90 Prozent unter Assistenz eines erfahrenen SNB-Operators und
- das Beherrschen der Axilladisektion von Level I und II.

Ferner wird der Besuch eines Kurses und die Teilnahme an Studien empfohlen. Diese Anforderungen sind in der heutigen Praxis flächendeckend in der Schweiz erfüllbar. Sentineloperateure, die die Lernphase abgeschlossen haben, können sich freiwillig auf der Informationsseite [www.sentinelnode.ch](http://www.sentinelnode.ch) registrieren lassen. Eine Überprüfung der Kriterien kann durch die vier AGO-SN-Studienleiter verlangt werden.

Die Anforderungen an das Team (die Struktur) sind generell:

- Definierte Protokolle für den Operationsablauf, für die histologische Aufarbeitung und die Dokumentation
- Möglichkeit der Gabe von radioaktiven Tracern und Möglichkeiten der Szintigrafie (BAG-Voraussetzungen)
- Gammasonde
- Interdisziplinäre Zusammenarbeit.

Nach der Einarbeitungsphase:

- SNB mit Detektionsraten von > 90 Prozent und einer axillären Rezidivrate < 2 Prozent nach zwei Jahren
- Mindestens 20 SNB/Jahr/Team.

Das Ziel: Bis in zwei bis drei Jahren sollten Teams in regionalen Zentren formiert und definiert sein. Die Teilnahme an Studien und/oder Protokollen ist empfehlenswert.

### Indikationen

Gesicherte Indikationen:

- Für Tumoren  $\leq 3$  cm ist die Datenlage

in der Literatur solide. Für grössere T2-Tumoren ist die Perspektive der Evidenz optimistisch einzuschätzen. Für diese erweiterte Indikation fehlen jedoch Langzeitresultate

- Klinisch nodal-negative Tumoren: cN0
- DCIS mit potenzieller Mikroinvasion (z.B. bei palpablem Befund und grosser Zone von Mikroverkalkungen oder wenn eine Mastektomie erforderlich ist).

Nicht gesicherte Indikationen:

Im Rahmen von Studien sind möglich:

- T3-Tumoren
- Multizentrität
- Nach neoadjuvanter Chemotherapie
- Nach Chirurgie der Brust (Ausnahme: Probeexzision)
- Vorausgegangene axilläre Chirurgie.

Kontraindikationen:

- Klinisch positive Axilla (cN1) (Ausnahme: vorausgegangene invasive Primärtumordiagnostik)
- Schwangerschaft
- Allergie auf Marker.

Keine Kontraindikationen:

- Multifokalität
- Status nach Probeexzision beziehungsweise Tumorektomie
- Operationstyp (Tumorektomie oder Mastektomie)
- Patientenalter.

### Identifikation des SN und Operationstechnik

Hier ist vorgesehen beziehungsweise zu beachten:

Präoperativ:

- Injektion eines radioaktiven Tracers ( $^{99m}\text{Tc}$ -markierte Kolloide) peritumoral und subdermal (AGO-Protokoll)

- Bei nichtpalpablen Befunden muss die Injektion sonografisch oder mammografisch gestützt, eventuell auch stereotaktisch erfolgen. Alternativ kommt die subareoläre Injektion in Frage.

- Aktivitätsmenge und Injektionszeitpunkt sind so zu wählen, dass zum Zeitpunkt der Operation eine ausreichende Radioaktivität im SN vorhanden ist (in der Regel am Tag vor der Operation mit 40 bis 70 MBq mit einer Volumenmenge von 2 bis 4 ml).

- Eine Lymphszintigrafie zum Bildnachweis der Abflussströme nach Injektion des Tracers wird empfohlen (zur Vororientierung für den Operateur).

- Das Markieren der SN-Lage in der Axilla auf der Haut durch die Nuklearmediziner ist zur Orientierung des Operateurs vorteilhaft.

Intraoperativ:

- Identifikation des SN mit der handgeführten Gammasonde (Planung der Schnittführung, kleine Inzision)
- Die Injektion eines blauen Farbstoffes (Isosulfanblau 1% oder Patentblau V) zur Anfärbung der Lymphbahnen wird empfohlen, weil die kombinierte Methode die Darstellung des SN erleichtert und die Treffsicherheit und damit die Identifikationsrate erhöht.

### Operationstechnik

Diese sieht vor:

- Injektion von 2 bis 5 ml Farbstoff peritumoral und subdermal. Alternativ kann die Injektion auch subareolär erfolgen. Letztere Injektionstechnik ist aber schlechter belegt und sollte deshalb nicht prioritär eingesetzt werden. Cave: Tätowierung bei intradermaler Applikation.

### Identifikation des Sentinellymphknotens (SN) und Operationstechnik: Definitionen und Nachweis

Makrometastasen	> 0,2 cm	pN1
Mikrometastasen	> 0,2 mm bis $\leq 0,2$ cm	pN1 mi
Isolierte Tumorzellen (ITC):		
Einzelne oder in Gruppen nachgewiesene Tumorzellen mit einer Grösse von $\leq 0,2$ mm		
Der Nachweis gelingt selten in der HE-Färbung. Sie werden wie bei		
meistens notwendigem immunhistochemischen Nachweis klassiert		pNO (i+)
Nachweis mit molekularen Methoden		pNO (mol+)

- Einmassieren des Farbstoffes während fünf Minuten.
- Kurze Inzision in der Axilla über dem mit der Gammasonde lokalisierten Ort der höchsten Aktivität.
- Präparation des axillären Fettkörpers, geführt durch die Gammasonde und unter Verfolgen der blaugefärbten Lymphgefässe.
- Messung der Radioaktivität vor Inzision, subkutan, über dem SN in situ und ex vivo. Ein Kollimator (intern oder aufgesetzt) der Gammasonde reduziert die Störung durch Streustrahlung und erleichtert die zielgenaue Detektion (evtl. Bleiplatte zum Abschirmen benützen).
- Entfernen aller blauen und/oder heissen Lymphknoten.
- Nichtspeichernde Lymphknoten werden belassen.
- Inspektorisch und palpatorisch verdächtige, nicht blaugefärbte und nichtradioaktive Lymphknoten (blockierte Abflusswege!) gelten auch als «SN» und werden mitreseziert (nicht falsch-negativ!).
- Suche nach weiteren SN so lange, bis die Restaktivität in der Axilla auf unter 10 Prozent der maximalen axillären Countzahl gesunken ist.
- Die Palpation der Axilla ist ein integraler Teil der SNB.
- Werden aus irgendeinem Grund nichtblaue oder nichtheisse Lymphknoten nach der SNB zusätzlich entfernt, so werden diese als «Non-Sentinel-LK» bezeichnet.
- Im Anschluss an die SNB erfolgt die Entfernung des Primärtumors.
- Jeder SN wird getrennt asserviert und kann im Schnellschnitt untersucht werden.

### Histopathologische Aufarbeitung

Die systematische Aufarbeitung der SN soll grundsätzlich gemäss den Leitlinien zur Qualitätssicherung der Schweizerischen Gesellschaft für Pathologie (SGPath) erfolgen. Die morphologische Klassifikation erfolgt gemäss der TNM-Klassifikation maligner Tumoren (3). Das Ziel ist eine optimale morphologische Aufarbeitung zum Nachweis von makroskopischen und mikroskopischen Metastasen.

### Schnellschnitt

- Schnellschnitte können nach Absprache mit den lokalen Pathologen zur Reduktion der Rate von Zweitoperationen eingesetzt werden. Um eine optimale Aufarbeitung ohne Gewebeverlust zu erreichen, ist eine intraoperative makroskopische Beurteilung empfehlenswert. Bei makroskopisch positivem Lymphknoten oder tumorverdächtigem Herdbefund soll ein Schnellschnitt durchgeführt werden. Wenn kein Schnellschnitt erfolgt, ist das Resultat der makroskopischen Beurteilung dem Operateur sofort mitzuteilen.
- Makrometastasen können im Schnellschnitt zuverlässig erfasst werden.
- Die Erfassung von Mikrometastasen im Schnellschnitt ist nicht zuverlässig (Detektionsrate etwa 20 %).

Vorteil der intraoperativen Untersuchung ist die Reduktionsrate der Zweitoperation.

Die Nachteile des Schnellschnittverfahrens:

1. Keine optimale Schnittqualität durch Gefrierartefakte.
2. Gewebeverlust durch Schnellschnitt: Der Gewebeverlust pro untersuchtes Gewebestück beträgt 200 bis 300 Mikrometer (z.B. bei zwei Lymphknotenhälften 400 bis 600 Mikrometer). Durch Gewebeverlust wegen Schnellschnitts können Mikrometastasen verpasst werden!
3. Eine Mikrometastase im Schnellschnitt (1 HE-Schnitt) kann in der definitiven Aufarbeitung mittels Stufenschnitten am eingebetteten Gewebe zu einer Makrometastase werden.

Die intraoperative Schnellschnittuntersuchung hat eine Falsch-negativ-Rate für die Detektion von:

- Makrometastasen: wenige Prozent (in der AGO-Studie 2%)
- Mikrometastasen: 15 bis 30 Prozent.

Es handelt sich beim Schnellschnittverfahren um eine suboptimale Untersuchungstechnik, welche die Notwendigkeit einer möglichen Zweitoperation nicht ausschliesst. Die Patientin muss präoperativ bei gewünschtem Schnellschnitt auch über die Nachteile dieser Untersuchung informiert werden.

### Schnellschnitt

- Isolierte Tumorzellen (ITC):  $\leq 0,2$  mm  
pN0 (1+)/pN0 (mol+)
- Mikrometastasen:  $0,2$  mm bis  $\leq 0,2$  cm  
pN1 mi
- Makrometastasen:  $> 0,2$  cm  
pN1

Vorgehen bei der histopathologischen Aufarbeitung (gemäss Leitlinie der Schweizerischen Gesellschaft für Pathologie):

- Lymphknoten  $\geq 5$  mm werden längs halbiert. Grössere Lymphknoten werden in 2 bis 3 mm grosse Scheiben zerlegt. Beide Hälften (bzw. alle Scheiben) werden aufgearbeitet.
- Lymphknoten  $< 5$  mm werden als Ganzes eingebettet.
- Die Aufarbeitung erfolgt gemäss Variante A mit Schnellschnitt oder entsprechend Variante B ohne Schnellschnitt. Schnellschnitte sind nicht obligat, aber vor allem bei makroskopischem Tumorverdacht empfohlen. Es resultiert eine Reduktion von Zweitoperationen.
- Bei einer Makrometastase im Schnellschnitt (Variante A) wird vom eingebetteten Gewebe ein HE-Schnitt angefertigt.
- Bei Bearbeitung ohne Schnellschnitt (Variante B) wird bei nachgewiesener Makrometastase im ersten HE-Schnitt die Untersuchung abgeschlossen.
- Bei tumornegativen ersten Schnittpräparaten oder Verdacht auf Mikrometastase wird der SN auf Stufenschnitten vollständig untersucht, der Stufenabstand beträgt maximal 250 Mikrometer. Von jeder Schnittstufe wird ein HE-Schnitt gefärbt. Wenn Karzinomzellen entdeckt werden, wird die Untersuchung beendet.
- Wenn keine Metastase oder nur verdächtige Zellen nachweisbar sind, dann wird an Leerschnitten der Schnittstufen eine Immunhistochemie mit ortsüblichen Zytokeratinmarkern durchgeführt.
- Im histologischen Bericht wird die Diagnose mit Differenzierung gemäss TNM angegeben:

### Nachsorge

In der Nachsorge ist die Erfassung der axillären Rezidive nach SN-Verfahren und die Morbidität mit Erfassung der Lymphödemrate und der Dokumentation der Schulterbeweglichkeit von Bedeutung. Es können die üblichen Kriterien der Nachsorge eingesetzt werden. Eine besondere onkologische Nachsorge ist wegen der SNB nicht nötig, weil nach heutigem Wissensstand die axilläre Rezidivrate nicht erhöht ist.

### Dokumentation

Das SN-Verfahren erfordert die Dokumentation folgender Parameter der operierten Patientinnen:

- Stammdaten
- Onkologische Befunde des Primärtumors und SN sowie einer allfälligen Axilladisektion Level I und II
- Angabe der Art und Grösse der SN-Metastase (Mikro/ITC)
- Art und Technik der Identifikation (Kolloid/Farbstoff)
- Morbidität
- Adjuvante Therapiemassnahmen
- Nachsorge.

Die histologische Dokumentation erfolgt entsprechend der aktuellen TNM-Klassifikation. Das Resultat der Lymphszintigrafie sollte im Operationsbericht oder in der Patientinnenakte dokumentiert sein.

Dokumentation der Counts (z.B. pro 10 Sekunden) im Rahmen der Detektion der einzelnen SN im Vergleich zum Primärtumor sowie Angabe der Restaktivität nach Entfernung und Angabe über Lokalisation der SN (Level I bis III).

### Patientinnenaufklärung

Folgende Punkte müssen angesprochen werden:

- Neuartigkeit der Methode mit fehlenden Langzeitresultaten (5 und 10 Jahre)
- Alternative: volle axilläre Dissektion mit potenziellen Folgeschäden
- Grad der eigenen Erfahrung (z.B. während Lernphase).

Erfolgt der Sentinelteil der Brustoperation durch einen ausgebildeten Kollegen, so soll dies der Patientin präoperativ mitgeteilt werden.

- Das ganze Komplikationsspektrum der axillären Lymphknotenentfernung (als Information)
- Die möglichen Konsequenzen einer falsch-negativen histologischen Schnellschnittuntersuchung
- Injektion einer radioaktiven Substanz auch als Farbstoff
- Nebenwirkungen des Farbstoffes (temporäre partielle Hautverfärbung, blauer Urin, evtl. allergische Reaktion u.a.).

### Offene Fragen

Das therapeutische Vorgehen bei der postoperativen Diagnose von Mikrometastasen beziehungsweise isolierten Tumorzellen nach Aufarbeitung des SN ist laut heutigem Wissen noch nicht klar definiert. In Frage kommt in erster Linie eine Zweitoperation mit Ausräumung sämtlicher axillärer Lymphknoten oder keine Operation mit Überwachung der Patientin im Rahmen der üblichen Nachsorge. In der Schweiz ist eine IBCSG-Studie, die diese Fragestellung untersucht,

aktiviert. Ausserhalb von Studien muss der Entscheid individuell angepasst erfolgen. Die Patientin sollte über diese Problematik informiert werden, auch über das Faktum, dass bei einem Verzicht auf eine Ausräumung möglicherweise weitere Metastasen in situ belassen werden.

Das Vorgehen bei parasternaler Drainage ist ebenfalls noch nicht abschliessend beurteilbar. Der Entscheid zur Biopsie und/oder parasternalen Radiotherapie ist auch individuell zu fällen. Es gibt zurzeit keine Fakten, die das eine oder andere Vorgehen bevorzugen würden. ■

*Prof. Dr. med. Ossi R. Köchli*  
*PD Dr. med. Igor Langer,*  
*PD Dr. med. Gilles Berclaz,*  
*Dr. med. Thomas Bischof,*  
*Prof. Dr. med. Renzo Brun del Re,*  
*Dr. med. Roger Burkhard,*  
*Dr. med. Jean-François Delaloye,*  
*Dr. med. Pierre-André Diener,*  
*Prof. Dr. med. Urs Haller,*  
*Prof. Dr. med. Gerhard Ries,*  
*Dr. med. Pierre Schäfer,*  
*Prof. Dr. med. Gabriel Schär,*  
*Dr. med. Hans C. Steinert,*  
*Dr. med. Stephanie von Orelli,*  
*PD Dr. med. Markus Zuber*

*Korrespondenz:*  
*Prof. Dr. med. Ossi R. Köchli*  
*Leiter BrustCentrum Zürich-Bethanien*  
*Rämistrasse 35*  
*8001 Zürich*  
*E-Mail: okoechli@aol.com*

*Literatur bei den Verfassern.*

*Erstdruck in: Schweizerische Ärztezeitung 2005; 1: 48-56. Adaptierter Zweidruck mit freundlicher Genehmigung des EMH-Verlags und der Autoren.*