



SenSzi

**Randomisierte, kontrollierte, multizentrische,
operative Studie
zur Evaluation der Rolle einer
präoperativen Lymphszintigraphie
vor axillärer Sentinel-Lymphonodektomie
beim primären Mammakarzinom**

STUDIENPROTOKOLL

Version 2.0
24.01.2014
31 Seiten

Chair:

PD Dr. med. Sherko Kümmel
Kliniken Essen-Mitte
Klinik für Senologie / Brustzentrum
Henricistr. 92
45136 Essen
Tel.: 0201 - 174 33001; Fax: 0201 – 174 33000

Co-chair:

Dr. med. Johannes Holtschmidt
Kliniken Essen-Mitte
Klinik für Senologie / Brustzentrum
Henricistr. 92
45136 Essen
Tel.: 0201-174-33022; Fax: 0201-174-33000

Co-chair:

Prof. Dr. med. Thorsten Kühn
Klinikum Esslingen
Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
Hirschlandstraße 97
73730 Esslingen a.N.
Tel.: 0711 - 3103 3051; Fax: 0711 - 3103 3052

Subboard Operativ (GBG):

Dr. med. B. Ataseven (Essen)
Prof. Dr. med. J.-U. Blohmer (Berlin)
Prof. Dr. med. C. Denkert (Berlin)
Prof. Dr. med. B. Gerber (Rostock)
Dr. med. J. Heil (Heidelberg)
Prof. Dr. med. T. Kühn (Esslingen)
PD Dr. med. S. Kümmel
Prof. Dr. med. S. Loibl (Neu-Isenburg)
Prof. Dr. med. G. von Minckwitz (Neu-Isenburg)
PD Dr. med. T. Reimer (Rostock)
Dr. med. M. Rezai (Düsseldorf)

Datenmanagement/ Statistische Analyse

GBG Forschungs GmbH
Dr. rer. nat. Valentina Nekljudova
Martin Behaim Str. 12
63263 Neu-Isenburg
Tel.: 06102 – 7480 0; Fax: 06102 – 7480 440

Studienkoordination:

Kliniken Essen-Mitte
Klinik für Senologie/ Interdisziplinäres Brustzentrum
Studiensekretariat - Frau D. Schindowski/ Frau J. Lubitz
Henricistr. 92
45136 Essen
Tel.: 0201 – 174 33005; 174-33007 Fax: 0201 – 174 33000
Mail:
d.schindowski@kliniken-essen-mitte.de
j.lubitz@kliniken-essen-mitte.de

Signaturen:

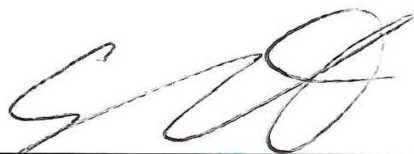
SenSzi-Studie

Randomisierte, kontrollierte, multizentrische, operative Studie zur Evaluation der Rolle einer präoperativen Lymphszintigraphie vor axillärer Sentinel-Lymphonodektomie beim primären Mammakarzinom

Ich habe dieses Protokoll gelesen und bestätige nachfolgend mit meiner Unterschrift, dass darin das geplante Studienkonzept gemäß meinem besten Wissen beschrieben ist.

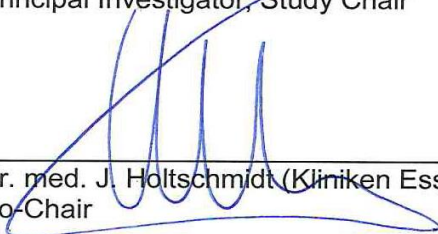
Signatur:

Datum:



PD Dr. med. S. Kümmel (Kliniken Essen-Mitte)
Principal Investigator, Study Chair

12.05.2014



Dr. med. J. Holtschmidt (Kliniken Essen-Mitte)
Co-Chair

13.05.2014



Prof. Dr. med. Thorsten Kühn (Klinikum Esslingen)
Co-Chair

21.5.2014



Dr. Valentina Nekljudova (GBG Forschungs GmbH)
Statistikerin

02.05.2014

Inhaltsverzeichnis

Glossar und Abkürzungen	6
Synopsis des Protokolls	7
Zusammenfassung	7
Studiendesign	7
Studientyp	9
Studienziele	9
Stratifikationsmerkmale	9
Hintergrund und Rationale	10
Risiko-Nutzen-Bewertung	15
Voraussetzungen für die Studienteilnahme	16
Regeln für die OP-Zentren	16
Einschlusskriterien	17
Ausschlusskriterien	17
Studienorganisation	17
Registrierung eines Patienten	17
Studienablauf	18
Abbruchkriterien	18
Verfahrensanleitung für die Nuklearmedizin	18
Histopathologische Aufarbeitung des Sentinellymphknotens	19
Statistik / Fallzahlschätzung	21
Datenmanagement und Analyse	22
Studienzeitplan	24
Literaturverzeichnis	25
Anlagen	31

Glossar und Abkürzungen (z.B. gemäß TNM) [1]

AGO	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie
ax. LNE	komplettierende axilläre Lymphonodektomie (Level I+II, ggf. III)
ax. S-LNE	axilläre Sentinel-Lymphonodektomie
BET	brusterhaltende Therapie
cN0	klinisch negativer Nodalstatus
cN1	klinisch positiver Nodalstatus
cps	counts per second
cT1	klinisch invasives Mammakarzinom ≤ 2 cm
cT2	klinisch invasives Mammakarzinom > 2 -5cm
DCIS	Ductales Carcinoma in situ
DFS	Disease-free survival = krankheitsfreies Überleben
FNR	Falsch-Negativ-Rate
G3	high grade = gering differenziert
GBG	German Breast Group
kBq	Kilobecquerel
MBq	Megabecquerel
OS	Overall Survival = Gesamtüberleben
pN0	pathologisch negativer Nodalstatus
pN0 (sn)	pathologisch negativer Status der Wächterlymphknoten
pN+	nodalpositiv
pN1 mi	Mikrometastase $> 0,2$ mm, aber ≤ 2 mm
pN 0 i+	isolierte Tumorzellen (Cluster < 200 Zellen oder Zellcluster < 200 μ m)
SN	Sentinel = Wächterlymphknoten
^{99m}Tc	Technetium-99 basiertes Radiokolloid
T3	invasives Mammakarzinom > 5 cm
vs.	versus

Synopsis des Protokolls

Randomisierte, kontrollierte, multizentrische, operative Studie zur Evaluation der Rolle einer präoperativen Lymphszintigraphie vor axillärer Sentinel-Lymphonodektomie beim primären Mammakarzinom

Zusammenfassung

Die axilläre Sentinel-Lymphonodektomie ist bei der operativen Therapie des Mammakarzinoms als axilläre Stagingmaßnahme fest etabliert. Die Durchführung einer präoperativen Lymphszintigraphie wird international in den großen Studien unterschiedlich gehandhabt und ist kein Standard. Mehrere Studien haben gezeigt, dass die Sentinel-Lymphonodektomie als zuverlässige Methode auch ohne vorherige Lymphszintigraphie erfolgen kann. Zudem ergeben sich hieraus ein zusätzlicher Benefit durch eine verbesserte Effektivität für die perioperative Organisation und eine Kostenminderung im Gesundheitssystem. In Deutschland wird eine präoperative Lymphszintigraphie entsprechend der aktuellen S3-Leitlinie nicht eindeutig gefordert, die Durchführung ist aber in Deutschland gängige Praxis. [2] Diese Studie soll nun mittels eines prospektiven Ansatzes durch Verblindung des Operateurs bezüglich des Lymphszintigraphiebefundes im experimentellen Arm die Notwendigkeit einer präoperativen Lymphszintigraphie evaluieren, damit eine entsprechende Empfehlung in die Leitlinien aufgenommen werden kann.

Studiendesign

leitliniengerechte periareoläre oder peritumorale Applikation des Radionuklids mit Lymphszintigraphie (1-/2-Tages-Protokoll bzw. Kurz- / Langprotokoll) präoperativ, Operation durch **Operateur mit Kenntnis des Lymphszintigraphiebefundes**, intraoperatives Aufsuchen aller Sentinellymphknoten durch Gamma-Sonde, ggf. zusätzliche Applikation von Blaulösung (Arm A)

versus (vs.)

leitliniengerechte periareoläre oder peritumorale Applikation des Radionuklids mit Lymphszintigraphie (1-/2-Tages-Protokoll bzw. Kurz-/Langprotokoll) präoperativ, Operation durch **Operateur ohne Kenntnis des Lymphszintigraphiebefundes**, intraoperatives Aufsuchen aller Sentinellymphknoten durch Gamma-Sonde, ggf. zusätzliche Applikation von Blaulösung (Arm B)

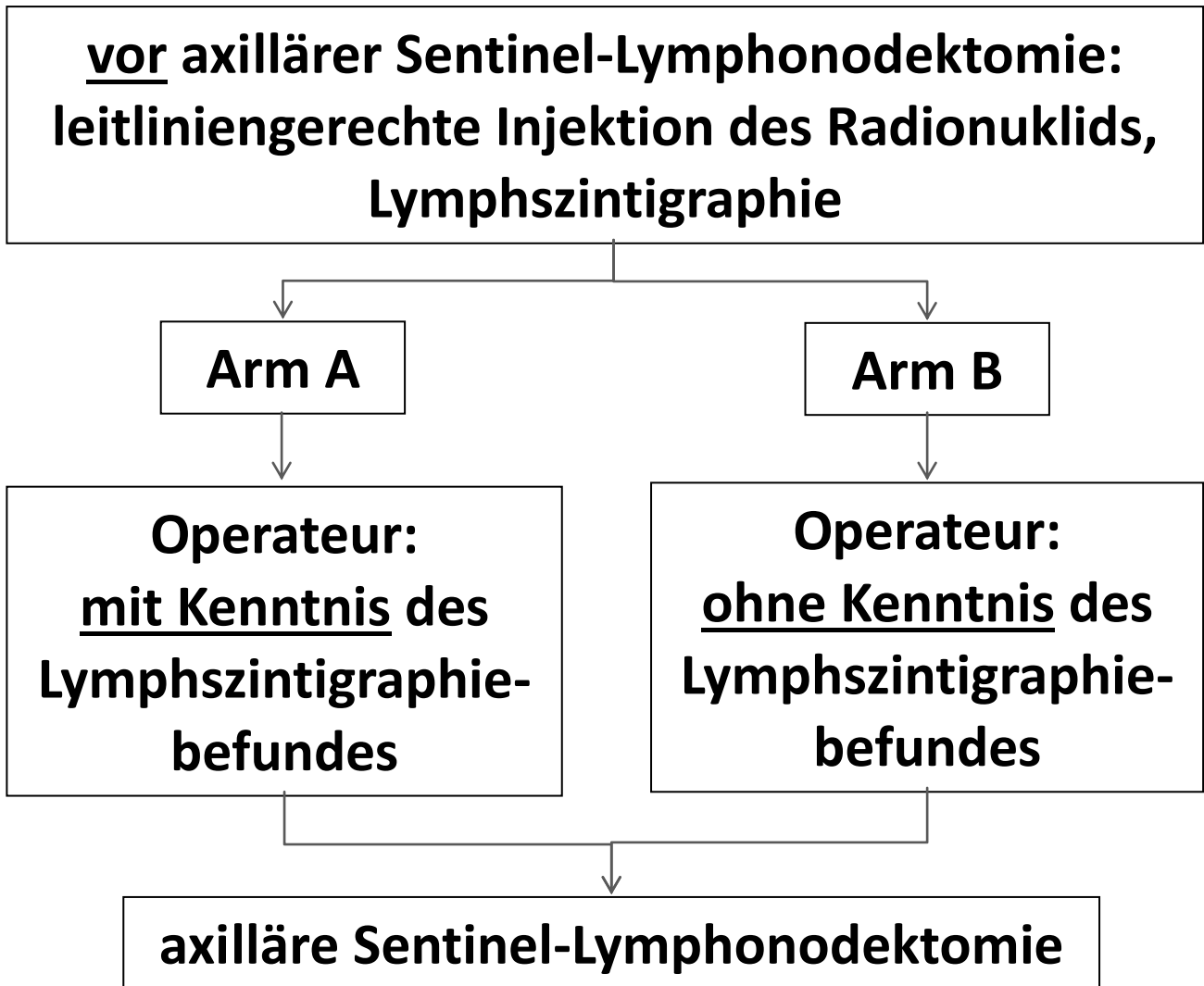


Abb. 1: Schematische Zusammenfassung des Studienprotokolls

Studientyp

Randomisiert, kontrolliert, multizentrisch, operativ

Studienziele

primäres Studienziel

Vergleich der histologischen Identifikationsrate, d.h. der durchschnittlichen Anzahl histologisch detektierbarer Sentinellymphknoten pro Patient/in mit vs. ohne präoperative Kenntnis des Lymphszintigraphiebefundes von Seiten des Operateurs

sekundäre Studienziele

- Vergleich der Rate nodalpositiver Erkrankungen (pN+) mit Detektion bei der axillären Sentinellymphonodektomie (ax. S-LNE) mit vs. ohne präoperative Kenntnis des Lymphszintigraphiebefundes von Seiten des Operateurs im Gesamtkollektiv sowie in u.g. Subgruppen
- Rate komplettierender axillärer Lymphonodektomien (ax. LNE) bei pN+ für Patientinnen ohne vorherige neo-/adjuvante Systemtherapie (endokrin / Chemotherapie)
- Vergleich der bildgebenden Identifikationsraten durch Lymphszintigraphie mit dem intraoperativen Befund per Gammasonde und der histologischen Detektionsrate jeweils mit vs. ohne präoperative Kenntnis des Lymphszintigraphiebefundes von Seiten des Operateurs

Stratifikation:

- ein Herd vs. mehrere Herde
- nach Studienzentrum

Geplante Subgruppenanalysen:

- Injektionsort des Radionuklids: periareolär vs. peritumoral
- 1-(Kurz) vs. 2-Tages-(Lang) Protokoll
- mit und ohne zusätzliche Blaumarkierung
- mit und ohne intraoperative Schnellschnittuntersuchung
- mit vs. ohne komplettierende axilläre Lymphonodektomie (ax. LNE) gemäß Level I/II

Hintergrund und Rationale

Der axilläre Nodalstatus ist beim primären Mammakarzinom einer der wichtigsten Prognosefaktoren und wird als wichtiges Kriterium für die Auswahl des system- und strahlentherapeutischen Therapiekonzeptes verwendet. [2-4] Da bildgebende Verfahren im Bereich der Axilla bislang nur eine limitierte Sensitivität besitzen, erfolgt ein chirurgisches Axilla-Staging. Traditionell wurde hierfür das Verfahren der axillären Lymphonodektomie (ax. LNE) als komplette Axilladisektion mit Entfernung von mindestens zehn Lymphknoten aus Level 1 und 2 eingesetzt. [5-8]

Frauen mit nodalnegativem Lymphknotenstatus (pN0) profitieren jedoch nicht von einer Lymphonodektomie, müssen aber teils erhebliche Langzeitfolgen im Schulter-Arm-Bereich mit Lymphödem und sensorischen Störungen bis hin zu chronischen Schmerzen durch dieses operative Vorgehen in Kauf nehmen. [9]

Zahlreiche Studien haben gezeigt, dass mit Hilfe der weniger invasiven axillären Sentinel-Lymphonodektomie-Technik (ax. S-LNE) die Morbidität im Schulter-Arm-Bereich bedingt durch eine systematische axilläre Lymphonodektomie für das nodale Staging bei gleicher onkologischer Sicherheit deutlich vermindert werden kann. [10-15] Gesamtüberleben (OS), krankheitsfreies Überleben (DFS) und die Daten zur regionalen Tumorkontrolle, d.h. der axillären Rezidivrate haben z.B. in der NSABP B-32-Studie auch nach acht Jahren Nachbeobachtungszeit äquivalente Ergebnisse für Patientinnen mit ax. LNE bzw. ax. S-LNE bei nodalnegativem Status (pN0) ergeben. [16]

Somit haben Sentinel-Lymphonodektomie-Techniken inzwischen auch in der alltäglichen Praxis Akzeptanz und eine breite Anwendung als Standardverfahren gefunden. [2,5,6,14,17-23] Der klinisch nodalnegative Status (cN0) wird durch Palpation und Sonographie erhoben.

In den letzten Jahren konnte die Indikation für den Einsatz der ax. S-LNE bei cN0 vom ursprünglichen Einsatz nur bei kleinen Mammakarzinomen (<2cm) zunehmend ausgeweitet werden. Gemäß der aktuellen Leitlinien der deutschen Krebsgesellschaft (S3) und der Therapieempfehlungen der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologie Onkologie (AGO) wird die ax. S-LNE bei cN0 nun auch bei größeren Tumoren bis einschließlich T3, multifokalem oder multizentrischem Befund als auch beim Mammakarzinom des Mannes empfohlen. [2,5,22] Beim ductalen Carcinoma in situ (DCIS) wird eine ax. S-LNE dann empfohlen, wenn eine Mastektomie indiziert ist. Aufgrund der Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer Mikroinvasion wird auch bei ausgedehntem DCIS mit ≥ 5 cm oder bei einer DCIS-Ausdehnung von 2,5cm in Kombination mit einem high grade-Status (G3) eine ax. S-LNE erwogen. Bei intramammärem Rezidiv, vorher erfolgter „großer“ Brustoperation oder Axilla-Voroperation wird die ax. S-LNE derzeit nicht standardmäßig empfohlen. Eine Kontraindikation für das Verfahren stellt das inflammatorische Mammakarzinom dar. [5] In zahlreichen Studien wurde die Durchführbarkeit der ax. S-LNE auch nach neoadjuvanter Chemotherapie

untersucht, sie wird derzeit aber noch kontrovers diskutiert. [24-30] Durch die Chemotherapie kann es möglicherweise zu Fibrosen und Veränderungen des Lymphabflusses kommen. [29-31] Die veröffentlichten Studien wiesen relativ kleine Fallzahlen (bis n=195) und ein retrospektives Studiendesign auf. Gemäß einer Metaanalyse aus 21 Studien mit 1273 Patientinnen lag die Detektionsrate nach neoadjuvanter Chemotherapie bei 90% und die FNR bei 12%. [24] Aber aus den ausgewerteten Arbeiten geht nicht hervor, ob die Patientinnen vor der Chemotherapie einen positiven (bzw. suspekten) oder einen (klinisch und oder sonographisch) negativen Nodalstatus aufgewiesen hatten, d.h. es wurden in der Metaanalyse verschiedene Risikokollektive subsummiert. Prospektive Daten an großen Fallzahlen werden aus der deutschen SENTINA-Studie erwartet. [32]

Für die ax. S-LNE wird der oder werden die erstdrainierenden Achsellymphknoten zunächst durch Injektion periareolär, peritumoral oder subdermal in die betroffene Brust mit Applikation eines radioaktiv markierten Tracers, Blaulösung oder von beidem dargestellt und dann werden gezielt nur diese entfernt. [29] Als Tracer wird ein Technetium-99 basiertes Radiokolloid (^{99m}Tc) verwendet, das die Visualisierung der Sentinellymphknoten mit Hilfe der Lymphszintigraphie oder einer Gammakamera erlaubt. [33] Die Applikation als 1-Tages- (Markierung, Bildgebung + OP an einem Tag) oder 2-Tagesprotokoll (an zwei aufeinander folgenden Tagen) wird bei Anpassung der injizierten Aktivität als gleichwertig betrachtet. [34] Als Blaulösung wird in Europa in der Regel Patentblau verwendet. [34] Das Risiko für eine allergische Reaktion liegt bei ca. 1%, das für eine ausgeprägte Reaktion gemäß Grad III bei ca. 0,1%. [35] Bezüglich des Einsatzes von intraoperativen histopathologischen Schnellschnittuntersuchungen existieren in der Literatur unterschiedliche Aussagen bezüglich Sensitivität und Spezifität je nach verwendeter Methode. [35-39] Die aktuelle AGO-Leitlinie empfiehlt die intraoperative Schnellschnittuntersuchung des axillären Sentinels bei klinischer Konsequenz. [40]

Das Verfahren der ax. S-LNE basiert auf der Erkenntnis, dass nachfolgende Lymphknoten in der Regel tumorfrei sind, wenn die sog. Wächterlymphknoten als erste Zwischenstationen im Lymphabfluss nicht vom Tumor betroffen sind. [31] Die klinisch manifeste axilläre Rezidivrate nach ax. S-LNE bei primär operierten Patientinnen liegt bei 0,3%. [41] Somit ist eine Entfernung der verbliebenen axillären Lymphknoten mit einer klassischen ax. LNE nicht erforderlich, wenn die sog. Wächterlymphknoten (SN) histologisch tumorfrei sind. [2,5] Bei positiven Wächterlymphknoten wird üblicherweise eine komplettierende ax. LNE der Level I und II, ggf. III durchgeführt, die zum Ziel hat, mindestens zehn Lymphknoten zu entfernen. [2,5] In den letzten Jahren haben Studiendaten ergeben, dass bei manchen Patientinnen mit positivem Sentinellymphknoten das Weglassen der komplettierenden ax. LNE nicht zu einer Verschlechterung der lokoregionalen Kontrolle oder des Überlebens (DFS, OS) geführt hat. [42,43] Gemäß der aktuellen deutschen AGO-Leitlinie kann in folgenden Einzelfällen das Weglassen der ax. LNE bei positivem Sentinellymphknoten erwogen werden: cT1 oder 2 bei cN0 und < 3 positiven SN, BET mit tangentialer Radiotherapie (ohne alternative axilläre Radiotherapie) mit adäquater Systemtherapie. [5]

Bei Vorliegen einer Mikrometastase im SN (pN1 mi) bzw. nur von isolierten Tumorzellen (pN0 i+) sollte keine ax. LNE erfolgen. [5]

Häufig erfolgt eine präoperative Lymphszintigraphie zur Identifikation der Sentinel-Lymphknoten. [2,23,44,45] Diese kann dem Operateur die Anzahl und die Lokalisation der SN anzeigen und somit zu einer sicheren Entfernung aller SN beitragen. Im Median wurden in den Studien zwei Sentinel-Lymphknoten entfernt. [46-49]

Die Falsch-Negativ-Rate (FNR) ist der Anteil an tumorpositiven Fällen nach ax. LNE, denen ein negativer SN vorausgegangen ist. [34] Manche falsch-negative Befunde können aus einem massiven Befall des Wächterlymphknotens resultieren, der die Aufnahme des Radiokolloids bzw. der Blaulösung nicht mehr erlaubt und den Lymph- sowie Markerabfluss zu anderen Lymphknoten als den eigentlichen Wächterlymphknoten geleitet hat. [31] Die FNR wird als Parameter für das onkologische Risiko bzw. die onkologische Sicherheit gewertet. [29] Falsch-negative SN können einerseits zu axillären Rezidiven führen und andererseits kann ein sog. „understaging“ die Therapieentscheidungen einschränken, was die Systemtherapie und eine spezifische Radiotherapie der Thoraxwand bzw. der Lymphabflussgebiete betrifft. [34,50,51] Daraus kann für diese Patientinnen ein Nachteil im Überleben resultieren. Seit jedoch die ax. S-LNE als Standardverfahren etabliert worden ist, kann die FNR im klinischen Alltag nicht mehr gemessen werden, da bei negativem SN nun routinemäßig keine komplettierende ax. LNE mehr erfolgt.

Die Anzahl der histologisch detektierten Sentinel-Lymphknoten stellte den einzigen Faktor dar, der mit der Falsch-Negativ-Rate korrelierte. [17,22,52] Zudem konnte gezeigt werden, dass die Falsch-Negativ-Rate ansteigt (auf über 25% statt 8,4%), wenn die Sentinel-Lymphonodektomie nur auf die sog. hottest nodes, d.h. am stärksten anreichernden Lymphknoten beschränkt wird. [53] Daher wird die Anzahl der histologisch detektierten Sentinel-Lymphknoten als der aktuell bestmögliche Messparameter hier als primäres Studienziel gewählt, um die Vergleichbarkeit (non-inferiority) der onkologischen Behandlungsqualität in beiden Studienarmen abzubilden. Die Rate an nodalpositiven Erkrankungen mit und ohne präoperative Lymphszintigraphie, die Rate komplettierender axillärer Lymphonodektomien bei pN+, die bildgebende Identifikationsrate mit Lymphszintigraphie, der intraoperative Befund per Gammakamera und die histologische Detektionsrate sollen als sekundäre Studienziele beschrieben werden. Dadurch kann ermittelt werden, ob die Unterlassung der Lymphszintigraphie zum Belassen von SN und zu einem Übersehen von positiven Lymphknoten führt.

Zunächst war das Verfahren der Sentinel-Lymphonodektomie beim Melanom eingesetzt worden, wo sich der Lymphabfluss variabel und oft weit entfernt von der primären Tumorlokalisierung zeigte. Die Lymphszintigraphie konnte hier bei der Lokalisation der SN mit einem breiten Blickwinkel bei der Darstellung helfen. [54]

Aufgrund der Vorhersagbarkeit der Sentinellokalisierung beim Mammakarzinom im Bereich der Axilla stellt sich die Frage, ob eine präoperativ durchgeführte Lymph-

szintigraphie einen ausreichenden diagnostischen Beitrag leistet, der den erhöhten Zeit- und Kostenaufwand als Routineanwendung rechtfertigt. [55-57] Extraaxilläre Lymphknoten werden nicht routinemäßig exzidiert.

Die Lymphszintigraphie sollte eine hohe Identifikationsrate mit Angabe der Lokalisation der Sentinellymphknoten ergeben. [55] Diese Identifikationsrate liegt in Studien- daten bei 72 bis 99,3%. [17,54,58-61] Manche vor allem ältere Publikationen haben die Durchführung einer präoperativen Lymphszintigraphie als hilfreich beschrieben. [62-64] Es konnte jedoch auch in manchen Kollektiven bei 13,5 bis zu 28% der Patientinnen in der Lymphszintigraphie kein axillärer Sentinellymphknoten dargestellt werden. [54,58-61] Demgegenüber ließen sich in 78 bis zu 93% der Fälle mit vorab in der Lymphszintigraphie nicht darstellbaren Sentinellymphknoten diese mit Hilfe der sensitiveren, transportablen Gamma-Sonde („hand-held“) intraoperativ aufsuchen. [29,56,58-60,65] Für geübte Operateure liegt die Identifikationsrate per Gamma-Sonde bei 90% und höher. [56,66]

Die folgenden Studien legen nahe, dass sich der theoretische Vorteil der präoperativen Lymphszintigraphie leider nicht in die Praxis überträgt.

In einer Publikation mit kleiner Fallzahl (n=175) lag die Sentinel-Detektionsrate mit vorheriger Lymphszintigraphie bei 73%, während intraoperativ mit der Gamma-kamera in 81% der Fälle mindestens ein Sentinellymphknoten detektiert werden konnte. Somit hat die präoperative Szintigraphie hier nicht zu einer Verbesserung der Sentinellokalisierung geführt. [57]

In einer retrospektiven Studie an 636 Mammakarzinom-Fällen lag die lymphszintigraphische Sentinel-Identifikationsrate bei nur 86,5%, während die histologische Detektionsrate postoperativ 98,3% ergeben hatte. In 90,9% der Fälle ohne SN-Darstellung in der Lymphszintigraphie (90/99) war die Identifikation intraoperativ erfolgreich. Die FNR lag bei 16% (15/94) ohne einen signifikanten Unterschied zwischen Patienten mit lymphszintigraphisch darstellbaren SN oder ohne ($p=.273$). Die Autoren betrachteten die präoperative Lymphszintigraphie als weniger informativ für die Lokalisation der SN während der Operation und empfahlen den Einsatz der Lymphszintigraphie angesichts von Komplexität, Zeitaufwand und Kosten nur zu Studienzwecken. [58]

In einer weiteren Arbeit wurden 117 Patientinnen inklusive präoperativer Lymphszintigraphie untersucht, deren Operateure bezüglich der Ergebnisse der Lymphszintigraphie verblindet worden waren. Die Detektionsrate lag in beiden Gruppen gleich bei 99%. Nach der ax. S-LNE sind die Operateure entblindet worden und es erfolgte eine Re-Exploration dann, wenn laut Lymphszintigraphie weitere Lymphknoten angereichert hatten. In 73% der Fälle stimmten intraoperative und lymphszintigraphische Befunde überein, während in 22% der Fälle die Lymphszintigraphie mehr Lymphknoten dargestellt hatte als operativ gefunden worden waren. Diese weiteren Lymphknoten wurden identifiziert und nur bei vier Patientinnen exzidiert

(3%). Keiner dieser Lymphknoten enthielt Tumorzellen. Auch in diesem Kollektiv hat die präoperative Lymphszintigraphie die Durchführbarkeit der ax. S-LNE nicht verbessert. [67]

Eine prospektive Studie, die dem Operateur die Durchführung einer präoperativen Lymphszintigraphie freigestellt hat, ergab den Einsatz in 59% (348 von 588) der Fälle. Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Sentinel-Identifikationsrate (mit Lymphszintigraphie 89,1% vs. ohne 92,1%) oder der FNR (mit Lymphszintigraphie 8,7% vs. ohne 1,6%). Es wurden durchschnittlich 2,0 und 2,2 SN pro Patient entfernt. Somit kamen die Autoren zu dem Schluss, dass eine präoperative Lymphszintigraphie die Darstellung der SN nicht verbessert, die FNR nicht verringert und daher im Routineeinsatz für die ax. S-LNE nicht notwendig erscheint. [56]

In einer prospektiven Studie wurden 565 Patienten zu Gruppen mit vs. ohne präoperative Lymphszintigraphie randomisiert. Bei 238 Patienten konnte der SN in der Lymphszintigraphie visualisiert werden. Nodalpositive Patienten zeigten wie auch schon in den anderen Studien eine geringere Identifikationsrate als nodalnegative ($p=0.003$). In der Lymphszintigraphie-Gruppe lag die Identifikationsrate bei 99,3% unabhängig davon, ob axilläre Lymphknoten zur Darstellung kamen oder nicht (99,6% vs. 98,1%, $p=0.327$). Es zeigten sich keinerlei signifikante Unterschiede zu der Gruppe ohne eine vorherige Lymphszintigraphie bezüglich der Identifikationsrate ($p=0.594$) oder der FNR ($p=1.00$). Zusätzlich berichten die Autoren über die Möglichkeit, auch die Lymphknoten entlang des Mammaria-Interna-Gebietes intraoperativ mit der Gamma-Kamera darzustellen. Der klinische und prognostische Effekt bzw. auch die möglichen therapeutischen Konsequenzen bei Befall von Mamma interna-Lymphknoten erscheinen jedoch noch unklar und sollten daher zunächst in großen prospektiven, klinischen Studien untersucht werden. Da durch die Hinzunahme der Lymphszintigraphie keine Verbesserung der Identifikationsrate und der FNR gezeigt werden konnte, halten die Autoren diese nicht für notwendig bei der ax. S-LNE wegen eines Mammakarzinoms. [54]

Somit erscheint entsprechend der aktuellen Datenlage die vorherige lymphszintigraphische Darstellung keine erforderliche Zusatzinformation zu generieren und letztlich nicht erforderlich für die Lokalisation der axillären Sentinellymphknoten mit Hilfe der Gamma-Kamera während der Operation bei Mammakarzinom. [54,56-58,60,67]

Dabei wird darauf verwiesen, dass einzig für noch ungeübte Operateure die präoperative Lymphszintigraphie hilfreich sein könnte, um ihre Lokalisationsraten von Sentinellymphknoten zu verbessern. [60,66]

Es wird geschlussfolgert, dass die Sentinel-Lymphonodektomie in verlässlicher Weise auch ohne vorherige Lymphszintigraphie erfolgen kann, zumal dies den zusätzlichen Benefit einer verbesserten Effektivität für die perioperative Organisation ergeben kann. [56] Neben einem verringerten zeitlichen Aufwand für Ärzte und die

Stressreduktion bei der Vielzahl an Terminen für die PatientInnen am präoperativen Tag oder OP-Morgen lassen sich auch die entstehenden Kosten durch den Wegfall der präoperativen Lymphszintigraphie verringern. [56]

Nachdem in der deutschen Multicenter-Studie zur Sentinelbiopsie die Lymphszintigraphie mit vorgesehen war, wurde in Deutschland in der aktuellen S3-Leitlinie die präoperative Durchführung einer Lymphszintigraphie noch empfohlen, aber nicht eindeutig gefordert. [4,22] Vielfach wird diese aber durchgeführt.

Diese multizentrische Studie soll nun mittels eines prospektiven Ansatzes mit ausreichender Fallzahl die Notwendigkeit einer Lymphszintigraphie für die Detektion bzw. Entfernung aller anreichernden Sentinellymphknoten und somit eine möglichst niedrige Falsch-Negativ-Rate in Deutschland evaluieren. Hierfür soll auch die Rate der nodalpositiven Erkrankungen in beiden Gruppen verglichen werden. Schließlich soll diese Studie zur weiteren Klärung der Notwendigkeit einer präoperativen Lymphszintigraphie dienen, damit die entsprechende Empfehlung in aktuelle Therapiestandards aufgenommen werden kann.

Risiko-Nutzen-Bewertung

Mit der SenSzi-Studie wird die Notwendigkeit der präoperativen Lymphszintigraphie zur Identifikation der axillären Sentinellymphknoten beim Mammakarzinom evaluiert, nachdem neben unserer klinischen Alltagserfahrung auch mehrere Publikationen nahelegen, dass die lymphszintigraphische Darstellung beim Mammakarzinom zu diesem Zweck nicht erforderlich erscheint.

Als zusätzlicher Benefit kann sowohl für PatientInnen als auch Ärzte eine Verringerung des zeitlichen präoperativen Aufwands resultieren. Da die PatientInnen am präoperativen Tag in der Regel bereits zahlreiche Termine zu absolvieren haben (OP-Aufklärung, Sentinelmarkierung, stationäre Aufnahme, Anästhesievorstellung, Pflegeanamnese,...), wäre eine zeitliche Entlastung wichtig, um die Patientinnen weniger zu belasten bzw. weniger präoperativen Stress und Wartezeiten zu erzeugen. In Studiendaten konnte bereits gezeigt werden, dass eine Stressreduktion durch den Einsatz von Entspannungsmethoden wie z.B. von Hypnose am Tag vor der Operation zu einem geringeren Narkotikabedarf während der Operation geführt hat. [68,69] Außerdem würde durch das Weglassen der präoperativen Lymphszintigraphie auch eine Verringerung der entstehenden Kosten im Gesundheitssystem resultieren.

Alle weiteren Therapieabläufe rund um das axilläre Staging beim Mammakarzinom mit ax. S-LNE und ax. LNE stehen in Übereinstimmung mit aktuell gültigen Leitlinien.

Ein besonderes Risiko für die Teilnehmerinnen besteht somit nicht. Da durch die Teilnahme an dieser Studie von keinem realistischen Risiko für eine Gesundheitsschädigung der TeilnehmerInnen auszugehen ist, wurde keine gesonderte Versicherung für die StudienteilnehmerInnen abgeschlossen.

Da für die Patientinnen in beiden Studienarmen ein Standardvorgehen mit präoperativer Sentinelmarkierung gefolgt von einer Lymphszintigraphie geplant ist und keine zusätzliche Strahlenbelastung appliziert wird, wurde ein Strahlenschutzgutachten nicht für notwendig erachtet.

Voraussetzungen für die Studienteilnahme

Alle PatientInnen unterschreiben eine gesonderte Einverständniserklärung (s. Anhang). Die standardisierte Durchführung der ax. S-LNE ist erforderlich, um zuverlässige und reproduzierbare Daten zu erhalten. Im deutschen Konsensus für eine qualitätsgesicherte Durchführung der ax. S-LNE wurden Leitlinien für eine standardisierte Technik definiert. [44] Aus Gründen der Objektivierbarkeit und Reproduzierbarkeit stellt die Einhaltung dieser Leitlinien eine unabdingbare Voraussetzung für die Patientenrekrutierung dar.

Regeln für die OP-Zentren:

Eine deutsche Multicenter-Studie hat den Nachweis einer Lernkurve der Operateure mit einer statistisch hoch signifikanten Verbesserung der Sentinel-Identifikationsrate bei höheren Fallzahlen ergeben (kontinuierliche Verbesserung der Detektionsrate von 78,9% bei <10 Fällen bis zu 94,5% bei >150 Fällen). [44] In einer weiteren Multicenter-Studie konnte außerdem gezeigt werden, dass die FNR von 5,8% auf 4,3% verbessert werden konnte, nachdem die partizipierenden Chirurgen 30 Prozeduren absolviert hatten. [70] Daher werden die nachfolgenden Regeln für die OP-Zentren definiert.

Jedes Studienzentrum benennt die Operateure, die die studienrelevanten Operationen für die SenSzi-Studie durchführen. Das Prüfzentrum sollte möglichst eine Zertifizierung als Brustzentrum aufweisen und mindestens 150 Primärfälle im Jahr versorgen. Jährlich sollten mindestens 30 Patientinnen in die Studie eingebracht werden. Die Zentren sollten über eine mehrjährige Erfahrung mit der Durchführung der ax. S-LNE verfügen. Die Voraussetzungen der einzelnen Prüfzentren werden durch einen Feasibility-Bogen erfragt und geprüft.

Einschlusskriterien

- Schriftliche Einwilligungserklärung nach mündlicher Aufklärung durch eine/n Prüfärztin/arzt für diese Studie liegt vor.
- stanzbioptisch gesichertes invasives Mammakarzinom
- uni-/multizentrisch, uni-/multifokal, uni-/bilateral
- stanzbioptisch gesichertes, ausgedehntes DCIS ($\geq 5\text{cm}$, mit Mastektomie-Indikation oder $\geq 2,5\text{cm}$ und G3)
- cT1-3
- cN0 (klinisch + mittels Axillasonographie)
- cM0
- weibliche/männlicher Patient/in im Alter ≥ 18 Jahre
- Karnofsky Performance Status - Index $\geq 70\%$ oder ECOG ≤ 1

Ausschlusskriterien

- Z.n. positiver Feinnadelpunktion
- Bei neoadjuvanter Chemotherapie erfolgt die ax. S-LNE nach Chemotherapie-Beginn
- Z.n. neoadjuvanter Systemtherapie (endokrin > 4 Wochen oder Chemotherapie) für das aktuelle Mammakarzinom
- Rezidiv eines Mammakarzinoms
- größere Vor-OP an der Mamma (ab Quadrantenresektion) oder an der Axilla
- inflammatorisches Mammakarzinom
- extramammäres Mammakarzinom
- schwangere Frauen
- Unverträglichkeit oder Kontraindikation gegen das Radionuklid (bisher in der Literatur allerdings kaum beschrieben)
- OP-Fähigkeit liegt nicht vor
- Unfähigkeit, Sinn und Zweck der klinischen Studie zu verstehen oder die Studienbedingungen einzuhalten
- fehlende schriftliche Einwilligungserklärung

Studienorganisation

Registrierung einer/s Patientin/en

Vor der Aufnahme eines Patienten in die Studie führt ein fachkundiger Prüfarzt eine Überprüfung der Patientendaten auf Erfüllung der Ein- und Ausschlusskriterien des Studienplanes durch und übermittelt das Ergebnis auf dem Erfassungsbogen zur Baseline inklusive der zentrumsbezogenen SenSzi-ID zur Registrierung an das Datenmanagement. Hier erfolgt die Randomisation.

Studienablauf

Vor der ax. S-LNE erfolgen in beiden Studienarmen die leitliniengerechte Injektion des Radionuklids sowie eine Lymphszintigraphie. Während im Arm A die Operation mit ax. S-LNE in üblicher Weise mit Kenntnis des Lymphszintigraphiebefundes von Seiten des Operateurs erfolgt, wird für die Patientinnen in Arm B der Lymphszintigraphiebefund mit Hilfe von geschlossenen, undurchsichtigen Umschlägen sowie Versiegelung durch einen SenSzi-Aufkleber an das Datenmanagement geleitet. Der Operateur führt die ax. S-LNE im Arm B somit ohne Kenntnis des Lymphszintigraphiebefundes durch.

Abbruchkriterien

Kriterien für den Abbruch der gesamten Studie oder in einem einzelnen Studienzentrum:

- Identifikation eines Sicherheitsrisikos für StudienteilnehmerInnen in einem einzelnen Prüfzentrum oder in der gesamten Studie bei einer erneuten Nutzen-Risiko-Abwägung
- Erkennen von Problemen im Studiendesign
- Nicht-Einhaltung des Prüfplans
- unzureichende Patientenrekrutierung
- Finanzierungsprobleme

Verfahrensanweisung für die Nuklearmedizin

Das Radiokolloid wird in der Regel am Vortag der Operation injiziert. In Einzelfällen kann der Tracer auch am Operationstag appliziert werden. Als Tracer wird ein Technetium-99 basiertes Radiokolloid mit einer Partikelgröße von 20-100nm verwendet. Ein Volumen von 0,1-1,0ml wird injiziert. Die verwendete Dosis ist abhängig vom Zeitintervall zwischen Injektion und Operation. Um eine ausreichende Signalintensität für die intraoperativ verwendete Gammasonde zu gewährleisten (unter der Voraussetzung, dass die Empfindlichkeit für die Detektion mindestens 10 counts per second/Kilobecquerel (cps/kBq) beträgt) werden 150-250 Megabecquerel (MBq) injiziert (2-Tagesprotokoll). Hinsichtlich des Injektionsortes gibt es mehrere Optionen. Da die gesamte Brust einschließlich der darüber liegenden Haut zu dem (den) gleichem(n) axillären SN(s) drainiert, hängt die Zuverlässigkeit des Verfahrens für die Prädiktion des Nodalstatus nicht von der Lokalisation der Injektion ab. Die sicherste Darstellung der axillären SN's ergibt sich nach subdermalen oder peri-areolärer Injektion. Die Auswahl für den Injektionsort wird den einzelnen Studienzentren überlassen.

Die präoperative Lymphszintigraphie (in zwei Ebenen) für die Durchführung der ax. S-LNE wird im Konsensus der Deutschen Gesellschaft für Senologie derzeit noch empfohlen, wobei o.g. Studiendaten nahelegen, dass diese für das intraoperative Auffinden der SN mit Hilfe der portablen Gamma-Kamera nicht erforderlich erscheint. [44] Bei Durchführung der Lymphszintigraphie sollte die Lokalisation und die voraussichtliche Anzahl an detektierbaren Sentinel-Lymphknoten ergeben.

Die folgenden Angaben sollten von den Nuklearmedizinern dokumentiert werden:

- Injektionsvolumen
- applizierte Dosis (MBq)
- Lokalisation der Injektion von Radiokolloid oder Blaulösung
- Anzahl der lymphszintigraphisch darstellbaren SN
- Lokalisation der SN (einschließlich eventueller extraaxillärer Lokalisationen)

Histopathologische Aufarbeitung des Sentinellymphknotens

Ziel:

Entdeckung aller Makrometastasen (>2mm) und aller Mikrometastasen > 0,2mm und ≤ 2mm.

Vorgehen:

- Die Übersendung des Materials erfolgt frisch oder in 4% gepuffertem Formalin.
- Präparation der Lymphknoten, Bestimmung von Zahl und Größe (Länge x Höhe x Dicke in mm)
- Lymphknoten bis zu einer Dicke von 5mm werden längs geteilt. Lymphknoten, die dicker als 5mm sind, werden in 2-3mm breite Lamellen geschnitten und makroskopisch beurteilt.
- Die einzelnen Lymphknoten werden separat und vollständig eingebettet. Die Lamellen eines Lymphknotens können i.d.R. in einen Block gebracht werden. Werden mehrere Blöckchen notwendig, werden die Blöckchen und Schnitte entsprechend deklariert.
- getrennte Einbettung des restlich abpräparierten Gewebes
- Fixierung in 4% gepuffertem Formalin und Paraffineinbettung
- Ein HE-Schnitt des Restgewebes.
- Von den Lymphknoten-Paraffinblöcken werden Stufenschnitte im Abstand von 500µm angefertigt, bis das Material aufgebraucht ist (also ca. 5-8 Stufen). Von jeder Schnittstufe werden 2 Schnitte à 3µm angefertigt, von denen der erste HE gefärbt wird, der andere Schnitt ist für mögliche immunhistologische Untersuchungen gedacht.
- Sollte in einem Institut die Bearbeitung in Schnittstufen und/oder Immunhistochemie üblich sein, kann auch weiter so verfahren werden. Es sollte allerdings dokumentiert werden, ob eine Tumormanifestation schon in der ersten Stufe sichtbar war oder nur durch Immunhistochemie zu identifizieren war.

Größenbestimmung der Tumormanifestation:

Wenn eine Tumormanifestation nur in einer Schnittstufe vorhanden ist, wird der größte Durchmesser okularmikrometrisch im Schnitt ermittelt und als Tumorgöße in µm angegeben. Wenn eine Tumormanifestation in x aufeinanderfolgenden Stufen zu finden ist, beträgt der Durchmesser in dieser Achse $(x-1) \times 506\mu\text{m}$, der andere Durchmesser wird okularmikrometrisch im Schnitt ermittelt, der größere der beiden Werte wird als Tumorgöße angegeben.

Wenn eine Tumormanifestation in x aufeinanderfolgenden Scheiben zu finden ist, beträgt der Durchmesser in dieser Achse $(x-1) \times 2-3\text{mm}$ (je nach Schichtdicke).

Histopathologische Aufarbeitung des axillären Lymphknotenpräparates:

- Übersendung der Präparate nach Level getrennt in 4% gepuffertem Formalin.
- Bestimmung der Größe, Präparation aller Knoten, Angabe der Zahl der Knoten und der Größe des maximalen Durchmessers des kleinsten und größten Knotens in mm.
- Lamellierung des Knotens wie für den Sentinel-Lymphknoten beschrieben.
- Makroskopische Beurteilung; bei Metastasenverdacht Angabe des Durchmessers in mm
- Paraffineinbettung sämtlicher Knoten. Die Zuordnung der Lamellen zu einem Lymphknoten erfolgt durch gemeinsame Einbettung in einem Block, werden mehrere Blöcke notwendig, werden sie entsprechend deklariert. Werden mehrere geteilte Lymphknoten in einem Block untersucht, sind sie durch unterschiedliche Farbmarkierung zu kennzeichnen.
- Anfertigung eines HE-Schnittes.
- Sollte in einem Institut die Bearbeitung in Stufenschnitten und / oder Immunhistochemie üblich sein, kann auch weiter so verfahren werden, es sollte allerdings dokumentiert werden, ob eine Tumormanifestation schon in der ersten Stufe sichtbar war oder nur durch Immunhistochemie zu identifizieren war.

Größenbestimmung der Tumormanifestation:

Wenn eine Tumormanifestation nur in einer Lymphknotenscheibe vorhanden ist, wird der größte Durchmesser okularmikrometrisch im Schnitt ermittelt und als Tumorgöße in μm oder mm angegeben.

Wenn eine Tumormanifestation in x aufeinanderfolgenden Scheiben zu finden ist, beträgt der Durchmesser in dieser Achse $(x-1) \times 2-3\text{mm}$ (je nach Scheibendicke), der andere Durchmesser wird okularmikrometrisch im Schnitt ermittelt, der größere der beiden Werte wird als Tumorgöße angegeben.

Statistik / Fallzahlschätzung

Primärer Endpunkt dieser Studie ist die histologische Identifikationsrate, d.h. die durchschnittliche Anzahl histologisch detektierbarer Sentinellymphknoten pro PatientIn pro Studienarm, die mit der Falsch-Negativ-Rate korreliert.

Es soll in einem Nicht-Unterlegenheit-Design die Notwendigkeit einer präoperativen Lymphszintigraphie durch Verblindung des Operateurs für den Untersuchungsbefund der Lymphszintigraphie im Studienarm B untersucht werden.

Unter Verwendung der Lymphszintigraphie werden durchschnittlich 2,7 Sentinellymphknoten histologisch nachgewiesen. [71] Wir nehmen an, dass diese Anzahl in beiden Armen gleich ist und die Standardabweichung 1,8 Sentinellymphknoten beträgt. [72] Es wird angenommen, dass eine Sentinel-Lymphonodektomie ohne die Durchführung einer präoperativen Lymphszintigraphie gleich gut ist, wenn die durchschnittlich detektierte Lymphknotenzahl im Arm B $>$ (durchschnittlich detektierte Lymphknotenzahl im Arm A -0.27) ist (10% non-inferiority margin).

Hierfür werden 551 Patientinnen pro Arm, d.h. 1102 Patientinnen insgesamt benötigt. Die Randomisation erfolgt im Verhältnis 1:1 zwischen A und B.

Two group t-test of equivalence in means (equal n's)

Test significance level, α (one-sided)	0,050
Equivalence limit difference, Δ_0	0,270
Expected difference, Δ_1	0,000
$\Delta_0 - \Delta_1$	0,270
Common standard deviation, σ	1,800
Effect size, $\delta = \Delta_0 - \Delta_1 / \sigma$	0,15
Power (%)	80
n per group	551

Über die durchschnittliche Anzahl histologisch detektierter Sentinellymphknoten wird von jedem Studienarm zusammen mit dem 1-seitigen 95% Konfidenzintervall für den Unterschied zwischen den Armen berichtet. Zusätzlich werden Standardabweichung, Median, Minimum und Maximum für die Anzahl histologisch detektierter Sentinellymphknoten in jedem Studienarm beschrieben und als Boxplots dargestellt. Dasselbe erfolgt für die unten genannten Subgruppen.

Die Rate nodalpositiver Erkrankungen in beiden Studienarmen wird zusammen mit der Odds Ratio und dem 2-seitigen 95% Konfidenzintervall für die Odds Ratio insgesamt sowie in den Subgruppen ausgewertet.

Die Rate komplettierender axillärer Lymphonodektomien (ax. LNE) bei pN+ für Patientinnen ohne vorherige neo-/adjuvante Chemotherapie wird für beide Studienarme zusammen mit der Odds Ratio und dem 2-seitigen 95% Konfidenzintervall für die Odds Ratio beschrieben.

Die Anzahl der Sentinellymphknoten mit vorheriger Identifikation durch die Lymphszintigraphie wird mit der Anzahl intraoperativ per Gammasonde identifizierter Sentinellymphknoten ohne vorherige Lymphszintigraphie und mit der Anzahl histologisch detektierter Sentinellymphknoten verglichen. Die Differenzen werden für beide Studienarme sowie die Subgruppen deskriptiv in Form von Frequenztabellen, aber auch als Durchschnitt, Standardabweichung, Median, Minimum und Maximum sowie als Boxplots dargestellt.

Stratifikation:

- ein Herd vs. mehrere Herde
- nach Studienzentrum

Geplante Subgruppenanalysen:

- Injektionsort des Radionuklids: periareolär vs. peritumoral
- 1-(Kurz) vs. 2-Tages-(Lang) Protokoll
- mit und ohne zusätzliche Blaumarkierung
- mit und ohne intraoperative Schnellschnittuntersuchung
- mit vs. ohne komplettierende axilläre Lymphonodektomie (ax. LNE) gemäß Level I/II

Datenmanagement und Analyse

Das Datenmanagement und die Dokumentation erfolgen in Zusammenarbeit der Studienzentren mit der German Breast Group (GBG).

Es ist zu berücksichtigen, dass für die SenSzi-Studie noch keine eigenen Fördergelder zur Verfügung stehen.

Anfragen bei der Robert Bosch und Wilhelm Sanders-Stiftung, ggf. auch bei der Deutschen Krebshilfe und Susan G. Komen Deutschland e.V. sind vorgesehen. Jedes Studienzentrum wird initiiert, wobei der Prüfplan und die Dokumentationsbögen mit den zuständigen Prüfärzten und study nurses besprochen werden. Die Dokumentation der erhobenen PatientInnen Daten erfolgt in standardisierter Form auf Erfassungsbögen (s. Anlage). Die Zuordnung der Erfassungsbögen erfolgt in verschlüsselter Form (ID-Nummer). Um eine spätere Entschlüsselung zu ermöglichen, wird in jedem Prüfzentrum eine Identifizierungsliste der eingebrachten PatientInnen angelegt. Neben der üblichen Dokumentation im Krankenblatt jeder teilnehmenden Patientin trägt der Prüfarzt Sorge dafür, dass der Operateur in Studienarm A Kenntnis vom präoperativen Lymphszintigraphiebefund erhält und im Studienarm B die Verblindung des Operators bezüglich des präoperativen Lymphszintigraphiebefundes (geschlossene, undurchsichtige Umschläge mit Versiegelung durch einen SenSzi-Aufkleber) erfolgt. Weiterhin ist der Prüfarzt verantwortlich dafür, dass die Erfassungsbögen unmittelbar nach den jeweiligen Behandlungen und Untersuchungen vollständig ausgefüllt werden. Diese Bögen sowie die verschlossenen Lymph-

szintigraphiebefunde aus dem Studienarm B werden dem Datenmanagement zeitnah zugeleitet.

Das Monitoring erfolgt nach Eingang des Erhebungsbogens beim Datenmanagement. Bei Unklarheiten, Fehlern oder Protokollverletzungen wird direkt mit dem Prüf-
arzt Kontakt aufgenommen. Nach dem Monitoring werden alle Datensätze gespeichert. Die Studiendaten werden für 10 Jahre im Archiv bei der German Breast Group (GBG) archiviert. In den einzelnen Behandlungszentren werden die Patientenunterlagen entsprechend den dort gültigen Vorschriften mindestens aber für 10 Jahre aufbewahrt.

Studienzeitplan

Rekrutierungsbeginn:	Q II 2014
Voraussichtliches Rekrutierungsende:	12/2015
Ende der Studie für die PatientInnen:	bei pN0 nach Erhalt der Histologie, bei pN+ nach komplettierender ax. LNE bzw. nach Befundbesprechung mit der Patientin bzgl. des Verzichts auf eine komplettierende ax. LNE

keine gesonderte studienspezifische Nachsorge vorgesehen

Endanalyse:	Q IV 2016
-------------	-----------

Literaturverzeichnis

- 1 Wittekind Ch, Meyer HJ. TNM. Klassifikation maligner Tumoren. 7. Auflage. Wiley-VCH Verlag, Weinheim 2010.; 3. korrigierter Nachdruck 2011.
- 2 Kreienberg R, Albert U, Angele M, Bartsch HH, Baum E, Beckmann MW, Bick U, Blohmer J, Buck A, Budach W, Bungard S, Degenhardt F, Dunst J, Dietel M, Emons G, Engel J, Ernst B, Feller A, Follmann M, Gärtner J, Geraedts M, Gerlach C, Gerber B, Hahne A, Harbeck N, Heitmann C, Henschler U, Heywang-Köbrunner S, Hölzel D, Hübner J, Jackisch C, Janni W, Klinkhammer-Schalke M, Knauth K, König K, Kopp I, Kühn T, Lebeau A, Link H, Kreipe H, Maass N, Madjar H, Marschner N, Marx M, Meindl A, Möbus V, Naß-Griegoleit I, Paradies K, Possinger K, Pottkämper K, Rhiem K, Ruppert H, Scharl A, Schlake W, Schmutzler R, Schneeweiss A, Schreer I, Schulte H, Skoetz N, Souchon R, Thomssen C, Untch M, von Minckwitz G, Wagner UWeis J, Wöckel A, Zemmler T, . Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Langversion 3.0, Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, Deutschen Krebsgesellschaft e.V. und Deutschen Krebshilfe e.V., (Hrsg.). Zuckschwerdt Verlag, 3. Auflage 2012.
- 3 AGO-Empfehlungen Mamma 2012: Prognostische und prädiktive Faktoren, www.ago-online.com
- 4 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.
- 5 AGO-Empfehlungen Mamma 2012: Operative Therapie des Mammakarzinoms unter onkologischen Aspekten, www.ago-online.com
- 6 NCCN Guidelines™ Version 1.2012 Breast Cancer
- 7 Axelsson CK, Mouridsen HT, Zedeler K. Axillary dissection of level I and II lymph nodes is important in breast cancer classification. The Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG). Eur J Cancer 1992;28A:1415-1418.
- 8 Kiricuta CI, Tausch J. A mathematical model of axillary lymph node involvement based on 1446 complete axillary dissections in patients with breast carcinoma. Cancer 1992;69:2496-2501.
- 9 Kuehn T, Klauss W, Darsow M, Regele S, Flock F, Maiterth C, Dahlbender R, Wendt I, Kreienberg R. Long-term morbidity following axillary dissection in breast cancer patients – clinical assessment, significance for life quality and the impact of demographic, oncologic and therapeutical factors. Breast Cancer Res Treat 2000;64:275-286.
- 10 Classe JM. Sentinel Lymph Node Biopsy for Early Breast Cancer: A Prospective National Evaluation of Costs and Impact on Pain and Quality of Life Compared with Complete Lymphadenectomy. SABCs 2009, #1021.
- 11 van der Ploeg IM, Nieweg OE, van Rijk MC, Valdés Olmos RA, Kroon BB. Axillary recurrence after a tumour-negative sentinel node biopsy in breast cancer patients: A systematic review and meta-analysis of the literature. EJSO 34 (2008) 1277-1284.
- 12 Ashikaga T, Krag DN, Land SR, Julian TB, Anderson SJ, Brown AM, Skelly JM, Harlow SP, Weaver DL, Mamounas EP, Costantino JP, Wolmark N; National Surgical Adjuvant Breast, Bowel Project. National Surgical Adjuvant Breast, Bowel Project. Morbidity results from the NSABP B-32 trial comparing sentinel lymph node dissection versus axillary dissection. J Surg Oncol. 2010 Aug 1;102(2):111-8.
- 13 Fleissig A, Fallowfield LJ, Langridge CI, Johnson L, Newcombe RG, Dixon JM, Kissin M, Mansel RE. Post-operative arm morbidity and quality of life. Results of the ALMANAC randomized trial comparing sentinel node biopsy with standard axillary treatment in the management of patients with early stage breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2006;95:279-93.

- 14 Veronesi U, Paganelli G, Viale G, Luini A, Zurrada S, Galimberti V, Intra M, Veronesi P, Robertson C, Maisonneuve P, Renne G, De Cicco C, De Lucia F, Gennari R. A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *N Engl J Med* 2003;349:546-53.
- 15 Helms G, Kühn T, Moser L, Remmel E, Kreienberg R. Shoulder-arm morbidity in patients with sentinel node biopsy and complete axillary dissection – data from a prospective randomized trial. *Eur J Surg Oncol* 2009;35:696-701.
- 16 Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, Brown AM, Harlow SP, Costantino JP, Ashikaga T, Weaver DL, Mamounas EP, Jalovec LM, Frazier TG, Noyes RD, Robidoux A, Scarth HM, Wolmark N. Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2010 Oct;11(10):927-33.
- 17 Kim T, Giuliano AE, Lyman GH. Lymphatic Mapping and Sentinel Lymph Node Biopsy in Early Stage Breast Carcinoma - A Metaanalysis. *Cancer* Jan 1, 2006; Volume 106; Number 1.
- 18 Ollila DW, Brennan MB, Giuliano AE. The role of intraoperative lymphatic mapping and sentinel lymph-adenectomy in the management of patients with breast cancer. *Adv Surg* 1999; 32:349-364.
- 19 Cody HS III. Sentinel lymph node mapping in breast cancer. *Oncology* 1999; 13:25-34.
- 20 Cox CE, Haddad F, Bass S, Cox JM, Ku NN, Berman C, Shons AR, Yeatman T, Pendas S, Reintgen DS. Lymphatic mapping in the treatment of breast cancer. *Oncology* 1998; 12:1283-1292.
- 21 Bauerfeind I, Kuehn T: Stellenwert der Sentinel-Node-Biopsie im Rahmen neoadjuvanter Therapiekonzepte beim Mammakarzinom: Überblick und aktuelles Studienkonzept. *Geburtsh Frauenheilk* 2007;67: 22-27.
- 22 Kuehn T, Vogl FD, Helms G, Pueckler SV, Schirrmeyer H, Strueber R, Koretz K, Kreienberg R; German multi-institutional trial. Sentinel-node biopsy for axillary staging in breast cancer: results from a large prospective German multi-institutional trial. *Eur J Surg Oncol.* 2004 Apr;30(3):252-9.
- 23 Bold RJ: Standardization of Sentinel Lymph Node Biopsy in Breast Carcinoma. *Cancer* Feb 1, 2005; Volume 103; Number 3.
- 24 Xing Y, Foy M, Cox DD, Kuerer HM, Hunt KK, Cormier JN: Meta-analysis of sentinel lymph node biopsy after preoperative chemotherapy in patients with breast cancer. *Br J Surg* 2006; 93(5):539-46.
- 25 Shen J, Gilcrease MZ, Babiera GV, Ross MI, Meric-Bernstam F, Feig BW, Kuerer HM, Francis A, Ames FC, Hunt KK: Feasibility and accuracy of sentinel lymph node biopsy after preoperative chemotherapy in breast cancer patients with documented axillary metastases. *Cancer* 2007;109(7):1255-63.
- 26 Canavese G, Dozin B, Vecchio C, Tomei D, Villa G, Carli F, Del Mastro L, Levaggi A, Rossello C, Spinaci S, Bruzzi P, Catturich A: Accuracy of sentinel lymph node biopsy after neo-adjuvant chemotherapy in patients with locally advanced breast cancer and clinically positive axillary nodes. *Eur J Surg Oncol.* 2011 Aug;37(8):688-94.
- 27 Classe JM, Bordes V, Campion L, Mignotte H, Dravet F, Leveque J, Sagan C, Dupre PF, Body G, Giard S: Sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy for advanced breast cancer: results of Ganglion Sentinelle et Chimiotherapie Neoadjuvante, a French prospective multicentric study. *J Clin Oncol.* 2009;27:726-732.
- 28 Carlson RW, Allred DC, Anderson BO, Burstein HJ, Carter WB, Edge SB, Erban JK, Farrar WB, Goldstein LJ, Gradishar WJ, Hayes DF, Hudis CA, Jahanzeb M, Kiel K, Ljung BM, Marcom PK, Mayer IA, McCormick B, Nabell LM, Pierce LJ, Reed EC, Smith ML, Somlo G, Theriault RL, Topham NS, Ward JH, Winer EP, Wolff AC; NCCN Breast Cancer Clinical

Practice Guidelines Panel: Breast cancer: clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2009;7:122-192.

- 29 Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR, Benson AB 3rd, Bodurka DC, Burstein HJ, Cochran AJ, Cody HS 3rd, Edge SB, Galper S, Hayman JA, Kim TY, Perkins CL, Podoloff DA, Sivasubramaniam VH, Turner RR, Wahl R, Weaver DL, Wolff AC, Winer EP; American Society of Clinical Oncology: American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23(30):7703-7720.
- 30 Chung A, Giuliano A: Axillary staging in the neoadjuvant setting. *Ann Surg Oncol.* 2010;17:2401-2410.
- 31 Bleiweiss IJ. Sentinel lymph nodes in breast cancer after 10 years: rethinking basic principles. *Lancet Oncol.* 2006;7:686-692.
- 32 Kuehn T, Bauerfeind I, Fehm T, Fleige B, Gisela H, Lebeau A, Liedtke C, Mai M, Von Minckwitz G, Schrenk P, Staebler A, Untch M: Distribution of N-stages and correlation between N-stage and primary breast surgery for patients who undergo Sentinel-Node Biopsy in the context of neoadjuvant systemic therapy according to the SENTINA protocol. *SABCS 2010: P1-01-04.*
- 33 Buscombe J, Paganelli G, Burak ZE, Waddington W, Maublant J, Prats E, Palmedo H, Schillaci O, Maffioli L, Lassmann M, Chiesa C, Bombardieri E, Chiti A; European Association of Nuclear Medicine Oncology Committee and Dosimetry Committee: Sentinel node in breast cancer procedural guidelines. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2007;34:2154-2159.
- 34 Hindié E, Groheux D, Brenot-Rossi I, Rubello D, Moretti JL, Espié M: The Sentinel Node Procedure in Breast Cancer: Nuclear Medicine as the Starting Point. *J Nucl Med* 2011; 52:405-414.
- 35 Goyal A, Newcombe RG, Chhabra A, Mansel RE; ALMANAC Trialists Group: Factors affecting failed localization and false-negative rates of sentinel node biopsy in breast cancer – results of the ALMANAC validation phase. *Breast Cancer Res Treat* (2006) 99:203–208.
- 36 Mansel RE, Fallowfield L, Kissin M, Goyal A, Newcombe RG, Dixon JM, Yiangou C, Horgan K, Bundred N, Monypenny I, England D, Sibbering M, Abdullah TI, Barr L, Chetty U, Sinnott DH, Fleissig A, Clarke D, Ell PJ: Randomized multicenter trial of sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in operable breast cancer: the ALMANAC Trial. *J Natl Cancer Inst.* 2006;98:599-609.
- 37 Zavagno G, De Salvo GL, Scalco G, Bozza F, Barutta L, Del Bianco P, Renier M, Racano C, Carraro P, Nitti D; GIVOM Trialists: A Randomized clinical trial on sentinel lymph node biopsy versus axillary lymph node dissection in breast cancer: results of the Sentinella/GIVOM trial. *Ann Surg.* 2008;247:207-213.
- 38 Gill G: SNAC Trial Group of the Royal Australasian College of Surgeons (RACS) and NHMRC Clinical Trials Centre. Sentinel-lymph-node-based management or routine axillary clearance? One-year outcomes of sentinel node biopsy versus axillary clearance (SNAC): a randomized controlled surgical trial. *Ann Surg Oncol.* 2009;16:266-275.
- 39 Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, Brown AM, Harlow SP, Ashikaga T, Weaver DL, Miller BJ, Jalovec LM, Frazier TG, Noyes RD, Robidoux A, Scarth HM, Mammolito DM, McCready DR, Mamounas EP, Costantino JP, Wolmark N; National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project: Technical outcomes of sentinel-lymph-node resection and conventional axillary-lymph-node dissection in patients with clinically node-negative breast cancer: results from the NSABP B-32 randomised phase III trial. *Lancet Oncol.* 2007;8:881-888.
- 40 AGO-Empfehlungen Mamma 2012: Pathologie, www.ago-online.com

- 41 Van der Ploeg IMC, Nieweg OE, van Rijk MC, Valdes Olmos RA, Kroon BBR. Axillary recurrences after tumour negative sentinel node biopsy in breast cancer patients: a systematic review and metaanalysis of the literature. *Eur J Surg Oncol* 2009;34:1277-84.
- 42 Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, Beitsch PD, Whitworth PW, Blumencranz PW, Leitch AM, Saha S, McCall LM, Morrow M: Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2011 Feb 9;305(6):569-75.
- 43 Giuliano AE, McCall L, Beitsch P, Whitworth PW, Blumencranz P, Leitch AM, Saha S, Hunt KK, Morrow M, Ballman K: Locoregional recurrence after sentinel lymph node dissection with or without axillary dissection in patients with sentinel lymph node metastases: the American College of Surgeons Oncology Group Z0011 randomized trial. *Ann Surg*. 2010 Sep;252(3):426-32; discussion 432-3.
- 44 Kuehn T, Bembenek A, Decker T, Munz DL, Sautter-Bihl ML, Untch M, Wallwiener D; Consensus Committee of the German Society of Senology: A concept for the clinical implementation of sentinel lymph node biopsy in patients with breast carcinoma with special regard to quality assurance. *Cancer* 2005; 103 (3):451-461.
- 45 Kühn T, Bembenek A, Büchels H, Decker T, Dunst J, Müllerleile U, Munz DL, Ostertag H, Sautter-Bihl ML, Schirrmeister H, Tulusan AH, Untch M, Winzer KJ, Wittekind C; German Society for Serology: 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.
- 46 Naik AM, Fey J, Gemignani M, Heerdt A, Montgomery L, Petrek J, Port E, Sacchini V, Sclafani L, VanZee K, Wagman R, Borgen PI, Cody HS 3rd: The Risk of Axillary Relapse After Sentinel Lymph Node Biopsy for Breast Cancer Is Comparable With That of Axillary Lymph Node Dissection. *Ann Surg* 2004;240: 462-471.
- 47 Van der Ploeg IM, Kroon BB, Antonini N, Valdés Olmos RA, Rutgers EJ, Nieweg OE: Axillary and Extra-axillary Lymph Node Recurrences after a Tumor-Negative Sentinel Node Biopsy for Breast Cancer Using Intralesional Tracer Administration. *Ann Surg Oncol* 15(4):1025-1031.
- 48 Goyal A, Newcombe RG, Chhabra A, Mansel RE; ALMANAC Trialists Group: Factors affecting failed localization and false-negative rates of sentinel node biopsy in breast cancer – results of the ALMANAC validation phase. *Breast Cancer Res Treat* (2006) 99:203–208.
- 49 Meretoja TJ, Leidenius MH, Heikkilä PS, Joensuu H: Sentinel Node Biopsy in Breast Cancer Patients with Large or Multifocal Tumors. *Ann Surg Oncol* (2009) 16:1148-1155.
- 50 Moebus V, Jackisch C, Lueck HJ, du Bois A, Thomssen C, Kurbacher C, Kuhn W, Nitz U, Schneeweiss A, Huober J, Harbeck N, von Minckwitz G, Runnebaum IB, Hinke A, Kreienberg R, Konecny GE, Untch M: Intense dose-dense sequential chemotherapy with epirubicin, paclitaxel, and cyclophosphamide compared with conventionally scheduled chemotherapy in high-risk primary breast cancer: mature results of an AGO phase III study. *J Clin Oncol*. 2010 Jun 10;28(17):2874-80.
- 51 AGO-Empfehlungen Mamma 2012: Adjuvante Strahlentherapie, www.ago-online.com
- 52 Wong SL, Edwards MJ, Chao C, Tuttle TM, Noyes RD, Carlson DJ, Cerrito PB, McMasters KM: Sentinel Lymph Node Biopsy for Breast Cancer: Impact of the Number of Sentinel Nodes Removed on the False-Negative Rate. *J Am Coll Surg* 2001;192:684–691.
- 53 Heuser T, Rink T, Weller E, Fitz H, Zippel HH, Kreienberg R, Kühn T: Impact of the axillary nodal status on sentinel node mapping in breast cancer and its relevance for technical proceeding. *Breast Cancer Res Treat* 2001 May;67(2):125-32.

- 54 Sun X, Liu JJ, Wang YS, Wang L, Yang GR, Zhou ZB, Li YQ, Liu YB, Li TY: Roles of Preoperative Lymphoscintigraphy for Sentinel Lymph Node Biopsy in Breast Cancer Patients. *Jpn J Clin Oncol* 2010;40(8):722-5.
- 55 Harlow SP: Is Preoperative Lymphoscintigraphy Needed for Sentinel Node Procedures in Breast Cancer? *Ann Surg Oncol*. 2005 Jul;12(7):515-6.
- 56 McMasters KM, Wong SL, Tuttle TM, Carlson DJ, Brown CM, Dirk Noyes R, Glaser RL, Vennekotter DJ, Turk PS, Tate PS, Sardi A, Edwards MJ: Preoperative Lymphoscintigraphy for Breast Cancer does not improve the ability to identify axillary sentinel lymph nodes. *Ann Surg* 2000; 231:724-731.
- 57 Lawson LL, Sandler M, Martin W, Beauchamp RD, Kelley MC: Preoperative lymphoscintigraphy and internal mammary sentinel lymph node biopsy do not enhance the accuracy of lymphatic mapping for breast cancer. *Am Surg*. 2004 Dec;70(12):1050-5.
- 58 Wang L, Yu JM, Wang YS, Zuo WS, Gao Y, Fan J, Li JY, Hu XD, Chen ML, Yang GR, Zhou ZB, Liu YS, Li YQ, Liu YB, Zhao T, Chen P: Preoperative Lymphoscintigraphy predicts the successful identification but is not necessary in sentinel lymph nodes biopsy in breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 2007 Aug;14(8):2215-20.
- 59 Rousseau C, Classe JM, Campion L, Curtet C, Dravet F, Pioud R, Sagan C, Bridji B, Resche I: The impact of nonvisualization of sentinel nodes on lymphoscintigraphy in breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 2005 Jul;12(7):515-6. Epub 2005 Jun10.
- 60 Goyal A, Newcombe RG, Mansel RE: Role of routine preoperative lymphoscintigraphy in sentinel node biopsy for breast cancer. *Eur J Cancer* 2005;41:238-43.
- 61 Van der Ploeg IM, Oldenburg HS, Rutgers EJ, Baas-Vrancken Peeters MJ, Kroon BB, Valdés Olmos RA, Nieweg OE: Lymphatic Drainage Patterns from the Treated Breast. *Ann Surg Oncol* (2010) 17:1069–1075.
- 62 Veronesi U, Paganelli G, Viale G, Galimberti V, Luini A, Zurrada S, Robertson C, Sacchini V, Veronesi P, Orvieto E, De Cicco C, Intra M, Tosi G, Scarpa D: Sentinel lymph node biopsy and axillary dissection in breast cancer: results in large series. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91:368-73.
- 63 Reintgen D, Cox C, Haddad F, Costello D, Berman C. The role of lymphoscintigraphy in lymphatic mapping for melanoma and breast cancer. *J Nucl Med* 1998; 39:22N-36N.
- 64 Marchal F, Rauch P, Morel O, Mayer JC, Olivier P, Leroux A, Verhaeghe JL, Guillemin F: Results of preoperative lymphoscintigraphy for breast cancer are predictive of identification of axillary sentinel lymph nodes. *World J Surg* 2006;30:55-62.
- 65 Burak WE Jr, Walker MJ, Yee LD, Kim JA, Saha S, Hinkle G, Olsen JO, Pozderac R, Farrar WB: Routine preoperative lymphoscintigraphy is not necessary prior to sentinel node biopsy for breast cancer. *Am J Surg* 1999;177:445-9.
- 66 Krag D, Weaver D, Ashikaga T, Moffat F, Klimberg VS, Shriver C, Feldman S, Kusminsky R, Gadd M, Kuhn J, Harlow S, Beitsch P: The sentinel node in breast cancer – a multicenter validation study. *N Engl J Med* 1998; 339:941-946.
- 67 Mathew MA, Saha AK, Saleem T, Saddozai N, Hutchinson IF, Nejm A: Pre-operative lymphoscintigraphy before sentinel lymph node biopsy for breast cancer. *Breast*. 2010 Feb;19(1):28-32.
- 68 Montgomery GH, Bovbjerg DH, Schnur JB, David D, Goldfarb A, Weltz CR, Schechter C, Graff-Zivin J, Tatrow K, Price DD, Silverstein JH: A randomized clinical trial of a brief hypnosis intervention to control side effects in breast surgery patients. *J Natl Cancer Inst*. 2007 Sep 5;99(17):1304-12..

- 69 Lew MW, Kravits K, Garberoglio C, Williams AC: Use of preoperative hypnosis to reduce postoperative pain and anesthesia-related side effects. *Int J Clin Exp Hypn* 2011;59:406-23.
- 70 Tafra L, Lannin DR, Swanson MS, Van Eyk JJ, Verbanac KM, Chua AN, Ng PC, Edwards MS, Halliday BE, Henry CA, Sommers LM, Carman CM, Molin MR, Yurko JE, Perry RR, Williams R: Multicenter trial of sentinel node biopsy for breast cancer using both technetium sulfur colloid and isosulfan blue dye. *Ann Surg.* 2001; 233:51-9.
- 71 Kühn T et al.: Impact of Neoadjuvant Systemic Treatment and Prior Surgery On Sentinel Lymph Node Detection - Results From the Prospective German Multiinstitutional SENTINA-Trial, EBCC 2012, Clinical Science Symposium: Neoadjuvant Therapy in Breast Cancer.
- 72 noch unveröffentlichte Daten aus der SENTINA-Studie in Absprache mit der GBG (German Breast Group) und Kühn T.

Anlagen

- PatientInneninformation
- Einwilligungserklärung zur Studie sowie zum Datenschutz
- Erfassungsbögen