

S. Gretschel¹ · A. Bembek¹ · Ch. Ulmer¹ · M. Hünerbein¹ · J. Markwardt² · U. Schneider³
P.M. Schlag¹

¹Klinik für Chirurgie und Chirurgische Onkologie, Universitätsklinikum Charité, Campus Berlin Buch, Robert-Rössle-Klinik im HELIOS Klinikum Berlin

²Bereich Nuklearmedizin, Robert-Rössle-Klinik im HELIOS Klinikum Berlin

³Bereich Pathologie, Universitätsklinikum Charité, Campus Berlin Buch, Robert-Rössle-Klinik im HELIOS Klinikum Berlin

Lymphatic mapping und Sentinel-Lymphknotendiagnostik beim Magenkarzinom

Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in gastric cancer

Abstract

Introduction. Lymphatic mapping and the sentinel lymph node (SLN) concept has been validated in malignant melanoma and breast cancer. However, the application for other solid tumors is still controversial. One of the most promising approaches is selective lymph node staging in gastric cancer. The presented pilot study evaluated the feasibility of the radiocolloid technique in gastric cancer patients and its value in predicting a positive nodal status.

Patients and methods. Fifteen patients with gastric cancer (u T_{1–3}) underwent endoscopic submucosal injection of 0.4 ml 60 MBq ^{99m}Tc-Nanocis® around the tumor 17 (±3) h prior to surgery. After laparotomy the activity of all 16 (JGCA) lymph node stations was measured by a handheld probe. All patients underwent standard gastrectomy with systematic D2 lymphadenectomy. After resection the site was scanned for residual activity. All sentinel lymph nodes (SLN's) were removed ex vivo from the resected specimen and processed for intensified histopathologic assessment including serial sections and immunohistochemistry.

Results. In 14 of 15 patients at least one or more SLN's were obtained (93%), the median number of SLN's was 3 (1–5). Of the 14 patients, 9 revealed lymph node metastases. In eight of the nine patients the sentinel node(s) correctly predicted metastatic lymph node invasion. In five cases the lymph node station with positive sentinel node(s) was the only positive node station resulting in a sensitivity of 8/9 (89%). In one case immunohistochemical staining revealed micrometastases leading to an upstaging in 1/6 of the initially nodal-negative patients.

Conclusion. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy using the radiocolloid technique is feasible in gastric cancer. Limited results indicate a correct prediction of the nodal status and the potential of upstaging. Further studies seem to be justified to evaluate the clinical impact of the method.

Keywords

Gastric cancer · Lymphatic mapping · Radiocolloid technique · Sentinel node biopsy

Zusammenfassung

Hintergrund. Das „Lymphatic mapping“ und das Sentinel-Lymphknotenkonzept sind beim malignen Melanom und beim Mammakarzinom bereits etabliert. Die Anwendung bei anderen soliden Tumoren ist Gegenstand derzeitiger Untersuchungen und wird kontrovers beurteilt. Als Erfolg versprechender Ansatz bietet sich das selektive Lymphknotenstaging bei Patienten mit einem Magenkarzinom an. Die vorliegende Pilotstudie untersucht die Durchführbarkeit mittels Radiokolloidtechnik und die Genauigkeit bei der Bestimmung des Lymphknotenstatus.

Patienten und Methode. Bei 15 Patienten mit einem Magenkarzinom (u T_{1–3}) erfolgte 17 (±3) h präoperativ eine submuköse endoskopische Umspritzung mit 0,4 ml 60 MBq ^{99m}Tc-Nanocis® um den Tumor. Unmittelbar nach der Laparotomie wurde die Aktivität der 16 Lymphknotenstationen (JGCA) mit einer Hand-γ-Sonde gemessen. Alle Patienten wurden einer Gastrektomie mit D2-Lymphadenektomie unterzogen. Nach der Resektion wurde der Operations Situs nach verbliebener Aktivität abgescannt. Alle Nuklid speichernden Lymphknoten mit einer 10fachen Aktivität gegenüber dem Grundrauschen wurden als Sentinel-Lymphknoten (SLN) definiert und am Operationspräparat entfernt. Die SLN's wurden gesondert in Serienschnitten und mittels Immunhistochemie aufgearbeitet.

Ergebnisse. Bei 14 von 15 Patienten konnte ein SLN detektiert werden (93%). Die mediane Zahl der SLN's betrug 3 (1–5). Von 14 untersuchten Patienten waren 9 nodal positiv. In 8 von diesen 9 Fällen konnte mit dem SLN der positive Lymphknotenstatus vorausgesagt werden, wobei in 5 Fällen die Lymphknotenstation mit dem befallenen SLN die einzige befallene Station war. Damit lag die Sensitivität der Methode bei 89%. In einem Fall zeigte die immunhistochemische Untersuchung des SLN bei einem initial nodal negativen Patienten isolierte Tumorzellen im Randsinus („Upstaging“).

© Springer-Verlag 2003

Prof. Dr. Dr. h.c. P.M. Schlag
Direktor der Klinik für Chirurgie und Chirurgische Onkologie,
Universitätsklinikum Charité, Campus Buch, Robert-Rössle-Klinik
im HELIOS Klinikum Berlin, Lindenberger Weg 80, 13125 Berlin,
E-Mail: schlag@rrk-berlin.de

Zusammenfassung. Das „Lymphatic mapping“ und die Sentinel-Lymphknotendiagnostik sind beim Magenkarzinom durchführbar. Die ersten Ergebnisse deuten auf eine korrekte Bestimmung des Lymphknotenstatus mit dieser Methode hin. Durch die gezielte histologische Aufarbeitung der SLN's ist zusätzlich ein Upstaging möglich. Weitere zahlenmäßig größere Untersuchungen müssen sich anschließen, um den klinischen Wert der Methode weiter zu klären.

Schlüsselwörter

Magenkarzinom · Lymphatic mapping · Radiokolloidtechnik · Sentinel-Lymphknoten-Biopsie

Die Prognose von Magenkarzinompatienten wird durch den Nodalstatus als unabhängiger Prognosefaktor entscheidend beeinflusst. Der Nachweis und die genaue Lokalisation lymphonodaler Metastasen ist insbesondere im Frühstadium der Erkrankung weder mit bildgebenden Verfahren noch laparoskopisch zuverlässig möglich. Folgerichtig wird weiterhin die prinzipielle, standardisierte Lymphonodektomie als therapeutischer Standard angesehen. Unabhängig davon ist jedoch das Ausmaß der Dissektion noch immer Gegenstand intensiver wissenschaftlicher Diskussion [3, 4, 5, 8, 13]. Die im Rahmen der Dissektion angewandte Einteilung des Lymphabflussgebietes erfolgt dabei in der Regel nach Kompartimenten. Der sich aus der organogenetischen Entwicklung des Magens ergebende multidirektionale Lymphabfluss und die Vernetzung zöliakaler, retroperitonealer und sogar mediastinaler Lymphknoten werden bei diesem Vorgehen nur teilweise berücksichtigt [1, 15, 16, 20, 21, 22]. Studien zur Lokalisation von Lymphknotenmetastasen belegten in bis zu 20% der kurativ operierten Patienten sog. „Skip-Metastasen“. So wurde ein metastatischer Befall des Kompartimentes D2 (Lymph-

knotenstation 7–12), unter Umständen sogar des Kompartimentes D3 (Lymphknoten 13–16) bei metastasenfremem Kompartiment D1 (Lymphknotenstation 1–6) festgestellt [12, 18, 19]. Bisherige Lymphonodektomiekonzepte beinhalten daher die prinzipielle komplette Erfassung beider Lymphknotenkompartimente, ggf. auch der D3-Lymphknoten. Damit ist das Risiko der Übertherapie, vor allem einer unnötigen Steigerung der postoperativen Morbidität, gegeben. Die Möglichkeit einer exakten Bestimmung der primär den Tumor drainierenden Lymphabflussregion („Lymphatic mapping“) mit exakter histologischer Untersuchung des/der Lymphknoten mit der höchsten Metastasierungswahrscheinlichkeit, wie sie im Rahmen der Sentinel-Lymphonodektomie beim malignen Melanom und auch beim Mammakarzinom eingesetzt wird [14, 24], könnte somit auch für das Magenkarzinom von klinischer Bedeutung sein. Wir haben daher untersucht, inwieweit das Verfahren des „Lymphatic Mapping“ beim Magenkarzinom mittels ^{99m}Tc -Nanocollo durchführbar ist und hinsichtlich der dargestellten Problematik zu weiterführenden Ergebnissen führt.

Material und Methode

Die vorliegenden Untersuchungen erfolgten als prospektive kontrollierte Studie. Als Einschlusskriterien für Patienten galten eine primäre Erkrankung an Magenkarzinom mit einem lokal begrenzten Tumorstadium (uT1–3) und einem endoskopisch bestimmten Tumordurchmesser von maximal 30 mm. Ausschließlich Patienten mit kurativem Therapieansatz (Ausschluss von Fernmetastasen, Peritoneallavage) wurden in die Studie aufgenommen. Als weitere Ausschlusskriterien galten eine Voroperation am Magen, ein klinischer oder bildgebender Verdacht auf ausgeprägte lymphonodale Metastasierung, ein hohes Operationsrisiko oder das Vorliegen einer Schwangerschaft. In die Studie aufgenommen wurden nur Patienten, die nach ausführlicher Aufklärung ihre schriftliche Einwilligung gaben.

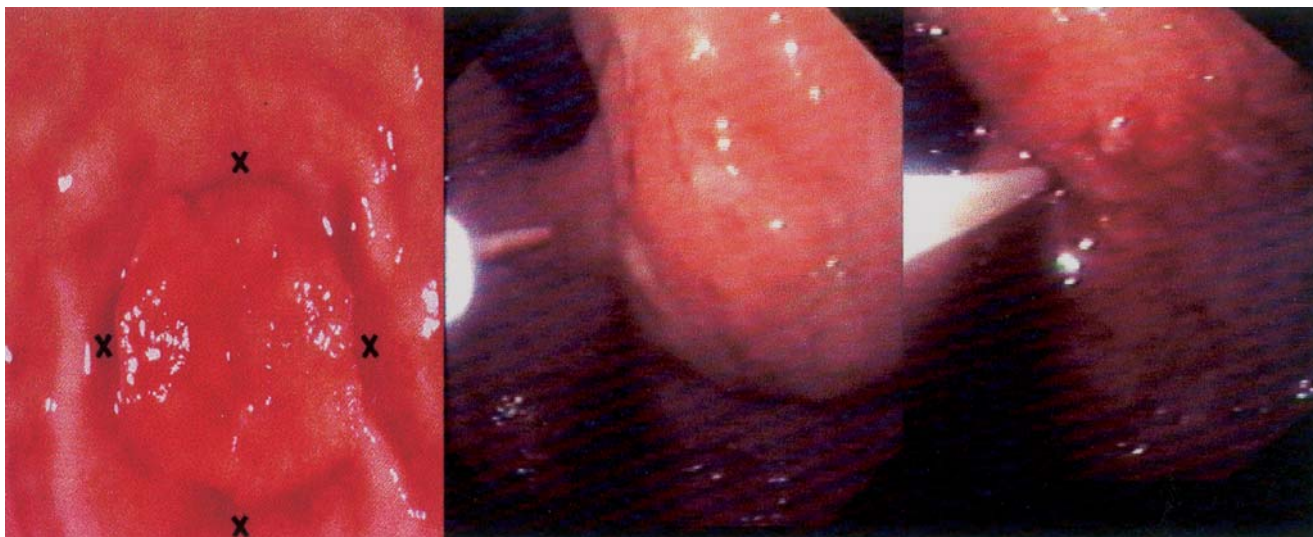


Abb. 1 ▲ Peritumorale endoskopisch-submuköse Injektion von 0,4 ml ^{99m}Tc -Nanocollo in 4 Portionen zu je 0,1 ml

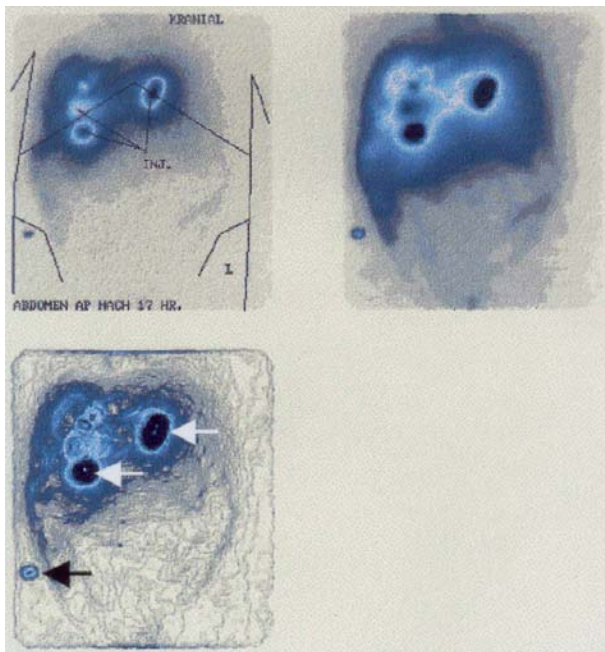


Abb. 2 ▲ Präoperative Lymphszintigraphie via Szintillationskamera 17 (± 3) h nach peritumorale Injektion von ^{99m}Tc -Nanocis®. Weiße Pfeile peritumorale Injektion, schwarzer Pfeil Nuklid anreichernder Sentinel-Lymphknoten (SLN)

Operatives Vorgehen und „Lymphatic mapping“

Bei 15 Patienten mit primärem Magenkarzinom wurde am Vortag der Operation endoskopisch 0,4 ml 60 MBq ^{99m}Tc -Nanocis® (Rheniumsulfid-Colloid) peritumoral-submukös in 4 Portionen à 0,1 ml appliziert (Abb. 1). Nach 17 (± 3) h erfolgte am Morgen des Operationstages eine Lymphszintigraphie mit einer Szintillationskamera mit hochauflösenden Detektoren bei 140 KeV mit 15% Fensterbreite (Abb. 2). Das Szintigramm wurde dem Operateur zur Orientierung im Operationssaal zur Verfügung gestellt. Intraoperativ erfolgte nach der orientierenden Untersuchung mit Bestätigung des kurativen Therapieansatzes zunächst die Eröffnung der Bursa omentalis, anschließend die Aktivitätsmessung mit der Handsonde (γ -Probe, Neoprobe Corp. N1500; USA) an den Lymphknotenstationen 1–16 gemäß der Einteilung nach der Japanese Gastric Cancer Association (JGCA) [9]. Die Countzahlen wurden jeweils schriftlich dokumentiert. Bei allen Patienten wurde eine Gastrektomie mit Standard-D2-Lymphonodektomie durchgeführt. Nach der Entnahme des Präparates erfolgte nochmals ein Abscannen des Operationssitus mit Aktivitätsmessung der verbliebenen D3-Lymphknotenstationen. Bei Nachweis eindeutig signalhaltiger Lymphknoten wurden diese zusätzlich entnommen und separat untersucht.

Selektive Lymphknotenentnahme ex vivo am Präparat

Nach Anfertigung einer Präparateszintigraphie des Monobloc-Operationspräparates in der Nuklearmedizinischen Abteilung (Abb. 3) wurden die Nuklid anreichernden Lymphknoten unter Einsatz der γ -Handsonde selektiv aufgesucht, entnommen und gesondert und speziell histopathologisch untersucht.

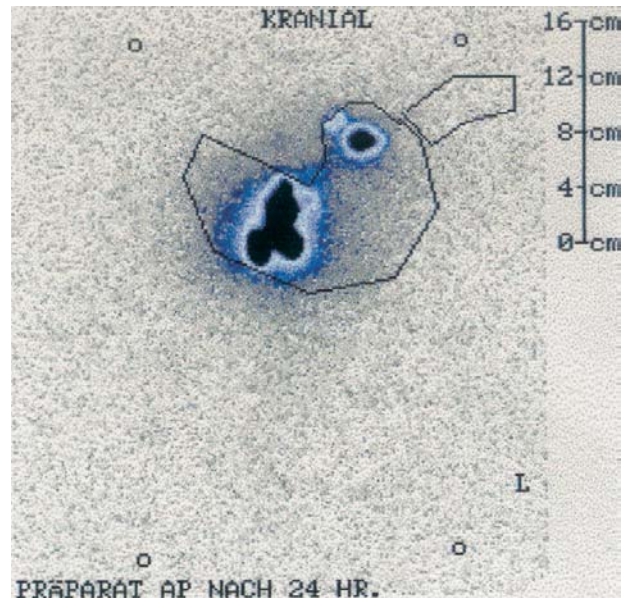


Abb. 3 ▲ Präparateszintigraphie via Szintillationskamera unmittelbar postoperativ nach primärer peritumorale Injektion von ^{99m}Tc -Nanocis®. Die Konturen des Magens sind zur besseren Verständlichkeit eingezeichnet. Untere Nuklidanreicherung: sich überstrahlende peritumorale Injektionsstellen, obere Nuklidanreicherung: stark speichernde Lymphknoten

Histopathologische Aufarbeitung der selektiv entnommenen Lymphknoten

Nach Lamellierung des Lymphknotens in 2 mm Abständen wurden die Lymphknoten in Paraffin eingebettet und jeweils 8 Stufenschnitte in 250- μm -Intervallen angefertigt. Pro Schnittstufe wurden Leerschnitte für immunhistologische Untersuchungen asserviert. Bei fehlendem Tumornachweis in der HE-Färbung schloss sich eine immunhistologische Untersuchung mit dem Pan-Zytokeratin-Antikörper MNF116 (Fa. Dako, Hamburg, Germany) an. Auch bei morphologisch zweifelhaften Befunden in den HE-Schnitten wurde die entsprechende Stufe gezielt nochmals immunhistologisch untersucht.

Definitionen

Für die Anlage der Ergebnisse wurden folgende Definitionen zugrunde gelegt: Alle mittels ^{99m}Tc -Nanocis® detektierten Lymphknoten, welche eine Countzahl 10fach größer als das Grundrauschen über dem Thorax besaßen, wurden als Sentinel-Lymphknoten (SLN) definiert. Wenn histologisch im SLN eine Metastase nachgewiesen wurde, ist dieser als positiver SLN, bei fehlendem Nachweis als negativer SLN bezeichnet worden. Die Detektionsrate in % stellt die Anzahl der Patienten mit erfolgreicher Sentinel-Lymphknoten- (SLN-)Detektion mal 100 geteilt durch die Anzahl der untersuchten Patienten dar. Die Sensitivität in % ergibt sich durch die Anzahl der Patienten mit positivem SLN mal 100 geteilt durch die Anzahl der Patienten mit positivem und mit falsch-negativem SLN. Die Rate falsch-negativer SLN entspricht 100% minus Sensitivität. Alle Ergebnisse wurden Bezug nehmend auf die Lymphknotenstationen 1–16 und der Tumorlokalisierung dargestellt.

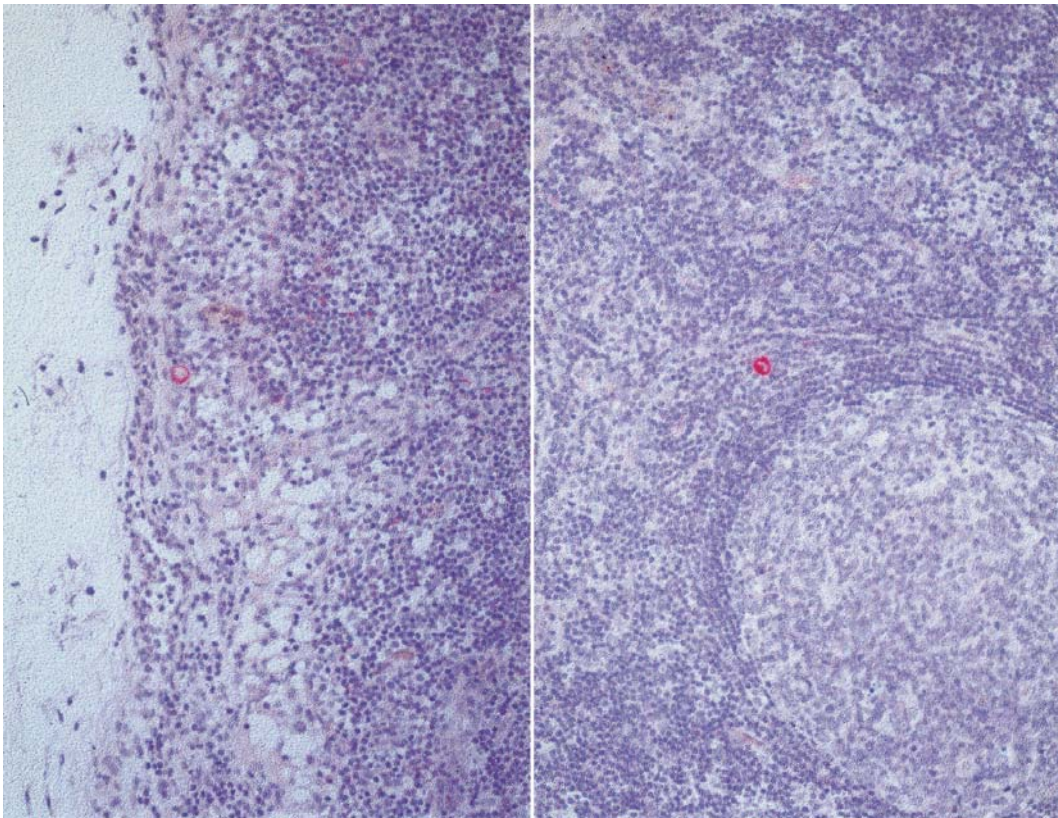


Abb. 4 ◀ MNF-116-Immunhistologie: isolierte Tumorzellen im Randsinus (*links*) bzw. im Intermediärsinus eines SLN nahe einem Keimzentrum (*rechts*), bei einem in der HE-Histologie negativ bewerteten Patienten (T1N0 (sn)(i+)); Vergr. 200:1

Ergebnisse

Die untersuchten Patienten sind bezüglich der Tumorcharakteristik in Tabelle 1 dargestellt. Von 15 in die Studie eingeschlossenen Patienten konnten bei 14 Patienten ein oder mehrere SLN nachgewiesen werden. Dies entspricht einer Detektionsrate von

93%. Die Absolutzahl der detektierten SLN lag median bei 3 (1–5). In 6 Fällen lag der SLN ausschließlich im Kompartiment I, in 6 Fällen waren die SLN in beiden Kompartimenten gleichzeitig und in 2 Fällen ausschließlich im Kompartiment II lokalisiert. Es zeigte sich keine Korrelation zwischen Tumorlokalisation (Magendrittel) und SLN-Lokalisation. Tumoren in einem

Tabelle 1

Sensitivität der SLN-Detektion in Bezug auf Tumorausdehnung und Tumorlokalisation. Darstellung der absoluten SLN-Zahl sowie der SLN-Lokalisation bezüglich der 16 Lymphknotenstationen der Japanese Gastric Cancer Association (JGCA)

Alter	Geschlecht	Tumorformel	Tumorlokalisation (Magendrittel)	Ergebnis SLN-Biopsie	SLN-Zahl (absolut)	SLN-Lokalisation (JGCA)
52	w	T2bN3	Oberes	Positiv	3	8
64	m	T2N2	Oberes	Positiv	2	3
78	w	T3N3	Oberes	Positiv	5	3, 4, 5
71	w	T2N0	Oberes	Richtig negativ	5	1, 7
66	m	T2N0	Oberes	Richtig negativ	3	1, 3, 7
55	m	T3N1	Mittleres	Falsch negativ	3	7
59	m	T1N0	Mittleres	Richtig negativ	4	1, 3, 7
58	m	T1N0	Mittleres	Richtig negativ	3	3, 6
71	m	T2N0	Mittleres	Richtig negativ	3	3, 5, 7
41	w	T1N0 (sn)(i+)	Mittleres	Positiv	4	1, 3, 5, 6
62	m	T1N1	Mittleres	Positiv	2	3, 4
65	w	T3N1	Unteres	Positiv	3	3, 7, 9
60	m	T2bN1	Unteres	Positiv	1	6
35	m	T2bN1	Unteres	Positiv	2	6, 7

Tabelle 2

Metastatischer Befall der Lymphknotenstationen unter Berücksichtigung der SLN-Position und der Tumorlokalisation

Tumorposition	Lymphknotenstationen													
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	110	
Oberes Drittel	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
	○	○	■	○	●	○	○	○	○	○	○	○	○	●
	○	○	■	■	■	○	●	○	○	○	○	○	○	○
	□	○	○	○	○	○	□	○	○	○	○	○	○	○
	□	○	□	○	○	○	□	○	○	○	○	○	○	○
Mittleres Drittel	○	○	○	○	○	○	□	●	●	○	○	○	○	○
	□	○	□	○	○	○	□	○	○	○	○	○	○	○
	○	○	□	○	○	□	○	○	○	○	○	○	○	○
	○	○	□	○	□	○	□	○	○	○	○	○	○	○
	□	○	■	○	□	□	○	○	○	○	○	○	○	○
Unteres Drittel	○	○	■	○	○	○	□	○	□	○	○	○	○	○
	○	○	○	○	○	■	○	○	○	○	○	○	○	○
	○	○	○	○	○	■	■	○	○	○	○	○	○	○
SLN-Häufigkeit pro Lymphknotenstation	4	0	9	2	3	4	7	0	1	0	0	0	0	

○ Nicht befallener Lymphknoten, □ Nicht befallener SLN, ● befallener Lymphknoten, ■ befallener SLN.

definierten Magendrittel wiesen teilweise einen oder mehrere SLN im perigastrischen Bereich der anderen beiden Drittel ebenso wie im D2-Kompartiment auf. Insgesamt wurde in der HE-Färbung bei 9/14 Patienten (64%) eine Lymphknotenmetastasierung nachgewiesen. In 4 Fällen war(en) der (die) SLN der einzig befallene Lymphknoten, in 3 Fällen waren noch weitere Lymphknoten (Non-SLN) befallen und in einem Fall waren keine SLN's befallen, während ein Non-SLN eine Metastasierung aufwies (falsch-negatives Resultat; 11%). Dabei handelte es sich um einen T3-N1-Tumor im mittleren Magendrittel, wobei die Lymphknotenstationen 8 und 9 befallen waren, der SLN jedoch in Station 7 lokalisiert war. In einem Fall wies ein in der HE-Histologie nodal negativ beurteilter Patient nach immunhistochemischer Färbung in einem von 4 SLN's isolierte Tumorzellen im Randsinus auf (Upstaging) (Abb. 4). Unter Einschluss dieser Befunde ergibt sich damit eine Sensitivität von 8/9 (89%) bzw. ein Rate falsch-negativer Befunde von 1/9 (11%). Die Beziehungen der SLN zu den einzelnen Lymphknotenstationen sind nach Tumorlokalisation geordnet in Tabelle 2 dargestellt. Die Zahl der Lymphknotenstationen, die einen oder mehrere SLN aufwiesen, lagen median bei 2 (1-4), wobei am häufigsten die Lymphknotenstation 3 (64%) und die Lymphknotenstation 7 (50%) einen oder mehrere SLN aufwiesen.

Die unmittelbar präoperative Patientenszintigraphie sowie die Präparateszintigraphie erbrachten keine weiterführenden Informationen und auch keinen Vorteil im Hinblick auf eine gezieltere SLN-Entnahme.

Diskussion

Das Potenzial des „Lymphatic mappings“ bzw. der Sentinel-Lymphknotenbiopsie wurde in den letzten 10 Jahren in beein-

druckender Weise beim malignen Melanom und auch beim Mammakarzinom belegt. Inwieweit dieses Konzept auf GI-Tumore übertragbar ist, ist weitgehend unklar. Ziel unserer Untersuchungen war zu überprüfen, inwieweit dieses Konzept beim Magenkarzinom anwendbar ist. Unsere Untersuchung zeigt, dass mittels submuköser Injektion von Radiokolloid die Darstellung der repräsentativen Lymphknoten bei 13 von 14 Patienten mit Magenkarzinom möglich war. Die Ursache eines

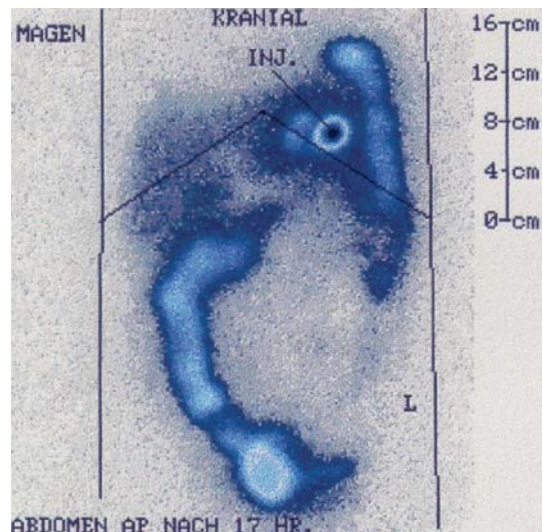


Abb. 5 ▲ Patient mit fehlender SLN-Detektion. Ursache war eine unzureichende endoskopische submuköse Injektion von ^{99m}Tc-Nanocis®. Der Hauptteil des Radionuklids befindet sich 17 h nach Injektion im Kolon

Tabelle 3

Aktuelle Publikationen und eigene Ergebnisse zur SLN-Detektion unter Berücksichtigung von Methode und Sensitivität

	Anzahl Patienten	Methode	Detektionsrate [%]	Sensitivität [%]	Upstaging [%]	Nodal positive Patienten [%]
Kitagawa 2002 [11]	25	$m^{99}\text{Tc Sn-Colloid}$	100	100	–	17
Kitagawa 2000 [10]	36	$m^{99}\text{Tc Sn-Colloid}$	97	100	–	7
Ichikura 2002 [7]	62	Farbstoff (ICG)	100	87	–	24
Hiratsuka 2001 [6]	74	Farbstoff ICG	99	90	–	14
Yasuda 2001 [25]	13	$m^{99}\text{Tc Sn-Colloid}$	100	100	–	23
Aikou 2001 [2]	18	Farbstoff (ISB) $m^{99}\text{Tc Sulfurcolloid}$	94	82	19	28
Eigene Ergebnisse	15	$m^{99}\text{Tc Nanocis}$	93	89	20	64

PB Patentblau; Sn-Colloid Zinn-Colloid; ICG Indozyanidgrün; ISB Isosulfanblau.

Fehlschlags lag sehr wahrscheinlich in einer missglückten endoskopischen Radiokolloidapplikation, worauf die präoperative Szintigraphie mit Nachweis großer Nuklidmengen im Kolon schließen lässt (Abb. 5). In 13 von 14 Fällen wurde der Nodalstatus richtig eingeschätzt, davon bei 7 von 8 Patienten mit Lymphknotenmetastasen (Sensitivität: 89%). Somit können wir mit unseren Erfahrungen die Ergebnisse japanischer Arbeiten bestätigen [2, 10, 11, 25] und halten eine Übertragbarkeit der Methode auf das Magenkarzinom prinzipiell für möglich. In einigen japanischen Studien wurde das „Lymphatic mapping“ beim Magenkarzinom mittels einer intraoperativen subserösen Farbstoffinjektion mit Indozyanidgrün (ICG) oder Patentblau über dem Tumor durchgeführt [6, 17], auch die intraoperative endoskopische Farbstoffinjektion wurde beschrieben [2]. Die Ergebnisse weisen ähnliche Detektionsraten und Sensitivitäten hinsichtlich der Erfassung der nodal positiven Patienten wie die vorliegende Arbeit auf (Tabelle 3). Unklar ist bisher, ob der Lymphabfluss eines Farbstoffes nach dem gleichen Prinzip wie der eines an Kolloid gekoppelten Radionuklids abläuft. Beim Einsatz der Farbstoffmethode muss die Injektion intraoperativ erfolgen, der Lymphabfluss innerhalb kurzer Zeit bestimmt und der (die) erste(n) drainierende(n) Lymphknoten entweder markiert oder entnommen werden. Dies hat den Nachteil eines kurzen Zeitfensters, in dem diese Tätigkeiten ausgeführt werden müssen, da sich die Lymphknoten wieder entfärben. Der Vorteil der Farbstoffmethode liegt im geringeren logistischen und finanziellen Aufwand. Eine sofortige intraoperative Entnahme des sich anfärbenden SLN ist möglich, was mehrere Autoren nach subseröser Injektion von Indozyanidgrün oder Patentblau zeigen konnten. Hiratsuka [6] erreichte damit eine Detektionsrate von 99% sowie eine Sensitivität für die Erfassung eines Lymphknotenbefalls bei pT1-Tumoren von 100%. Als Konsequenz wird in Japan derzeit im Rahmen einer Studie die beschriebene Methode laparoskopisch bei Patienten mit uT1-Tumoren angewandt. Im Falle fehlender Lymphknotenmetastasierung im SLN wird eine eingeschränkte laparoskopische Magenresektion durchgeführt.

Um die Methode zu etablieren, wurde im Vergleich zu den japanischen Arbeiten [2, 11, 25] ein höherer Anteil an uT₂ und uT₃-Tumoren untersucht. Hierauf hinzuweisen ist wichtig, da bei fortgeschrittenen Tumoren eine Einschränkung der Anwendbarkeit nicht auszuschließen ist: Allerdings wurden nur

Tumoren eingeschlossen, welche endoskopisch nicht größer als 30 mm im Durchmesser eingeschätzt wurden, um die technischen Schwierigkeiten einer repräsentativen endoskopischen Umspritzung möglichst gering zu halten.

Nur der Anteil der nodal positiven Patienten am Gesamtklientel ist letztendlich für die Aussage über den SLN relevant. In den bisherigen Studien lag dieser Anteil zwischen 7% und 28% (s. Tabelle 3). In der vorliegenden Arbeit betrug dieser Anteil 64%. Damit hat unsere Aussage trotz kleiner Gesamtpatientenzahl Relevanz. Es wurden sowohl präoperativ als auch vom Präparat Szintigraphieaufnahmen angefertigt. Diese erbrachten jedoch in unserer Studie nicht wie erhofft eine Erleichterung der Sentinel-Lymphknotenentnahme. Dies lag an den durch Projektion bedingten Überlagerungen von Injektionsstelle und Lymphabfluss (s. Abb. 2). In gleicher Weise kann auch die intraoperative Detektion der SLN aufgrund der engen Lagebeziehungen, der eingeschränkten Sondenbeweglichkeit und des Überstrahlungseffektes des Primärtumors problematisch sein. Eine standardisierte Evaluierung der Lymphknotenstationen, wie sie durch Abscannen mit der Handsonde bei der Radiokolloidmethode vor und nach der Gastrektomie erfolgt, ist jedoch mit der Farbstoffmethode nicht möglich. Dies könnte ein möglicher Vorteil der Radiokolloidmethode sein, da dies insbesondere zum Nachweis eines unerwarteten Lymphabstromes in die D3- bzw. in die extraregionären Lymphknoten von Bedeutung ist.

Die Möglichkeit des gesicherten Nachweises von Mikrometastasen und isolierten Tumorzellen im SLN durch Immunhistochemie konnte bereits an der relativ kleinen Patientenzahl demonstriert werden. Ob dieser Befund beim Magenkarzinom als Möglichkeit eines generellen „Upstaging“ zu werten ist, muss weiter geklärt werden.

Wir konnten mit unserer Methode sowohl einen unterschiedlichen Lymphabfluss von Tumoren gleicher Lokalisation als auch einen gleichzeitigen Abfluss in die Kompartimente I und II (43%) sowie einen direkten Abfluss in das Kompartiment II (14%) beobachten. Dies spricht für einen individuellen „dreidimensionalen“ Lymphabfluss beim Magenkarzinom, der, wie bereits von Siewert et al. [20, 21, 22, 23] postuliert, im Rahmen der Lymphonodektomie zu berücksichtigen ist. Dabei kann die Entwicklung einer praktikablen und zuverlässigen Detektionsmethode der lymphnodalen Metastasierungsweg-

ge zu einer Lymphknotendissektion nach Maß führen. Wir möchten daher mit unserer Untersuchung weitere und zahlenmäßig größere Studien anregen, um diese Strategie weiterzuentwickeln und zu untermauern.

Literatur

1. Aikou T, Natugoe A, Tenabe G et al. (1987) Lymph drainage originating from the lower esophagus and gastric cardia as measured by radioisotope uptake in the regional lymph nodes following lymphoscintigraphy. *Lymphology* 20:145–151
2. Aikou T, Higashi H, Natsugoe S et al. (2001) Can sentinel node navigation surgery reduce the extent of lymph node dissection in gastric cancer? *Ann Surg Oncol* 8 [Suppl 9]:90S–93S
3. Bonenkamp JJ, Songun I, Hermans J et al. (1995) Randomised comparison of morbidity after D1 and D2 dissection for gastric cancer in 996 Dutch patients. *Lancet* 345:745–748
4. Cuschieri A, Weeden S, Fielding J et al. (1999) Patient survival after D1 and D2 resections for gastric cancer: long-term results of the MRC randomized surgical trial. *Surgical Co-operative Group. Br J Cancer* 79:1522–1530
5. Dent DM, Madden MV, Price KS (1988) Randomized comparison of R1 and R2 gastrectomy for gastric carcinoma. *Br J Surg* 75:110–112
6. Hiratsuka M, Miyashiro I, Ishikawa O et al. (2001) Application of sentinel node biopsy to gastric cancer surgery. *Surgery* 129:335–340
7. Ichikura T, Morita D, Uchida T et al. (2002) Sentinel node concept in gastric cancer. *World J Surg* 26:318–322
8. Jakab F, Baranyai L, Baranyai Z et al. (1997) Lymphadenectomy in gastrointestinal surgery for malignancy. *Acta Chir Hung* 36:141–142
9. Japanese Gastric Cancer Association (1998) Japanese classification of gastric carcinoma, 2nd english edn. *Gastric Cancer* 1:10–24
10. Kitagawa Y, Fujii H, Mukai M et al. (2000) The role of the sentinel lymph node in gastrointestinal cancer. *Surg Clin North Am* 80:1799–1809
11. Kitagawa Y, Fujii A, Mukai M et al. (2002) Radio-guided sentinel node detection for gastric cancer. *Br J Surg* 89:604–608
12. Kosaka T, Ueshige N, Sugaya J et al. (1999) Lymphatic routes of the stomach demonstrated by gastric carcinomas with solitary lymph node metastasis. *Surg Today* 29:695–700
13. Maruyama K, Okabayashi K, Kinoshita T (1987). Progress in gastric cancer surgery in Japan and its limits of radicality. *World J Surg* 11:418–425
14. Morton DL, Wen DR, Wong JH et al. (1992). Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 127:392–399
15. Müller F, O'Rahilly R (1988) Der Vasal der Embryologie des Menschen. *Acta Anat* 166:245–247
16. O'Rahilly R, Müller F (1986) Wilhelm His und 100 Jahre Embryologie des Menschen. *Acta Anat* 125:73–75
17. Palaia R, Cremona F, Delrio P et al. (1999) Sentinel node biopsy in gastric cancer. *J Chemother* 11:230–231
18. Sano T, Katai H, Sasako M, Maruyama K (2000) Gastric lymphography and detektion of sentinel nodes. In: Schlag PM, Veronesi U (eds) *Lymphatic metastasis and sentinel lymphonodectomy. Recent Results Cancer Res* 157:253–258
19. Sasako M, McCulloch P, Kinoshita T, Maruyama K (1995) New method to evaluate the therapeutic value of lymph node dissection for gastric cancer. *Br J Surg* 82:346–351
20. Siewert JR, Kestlmeier R, Busch R et al. (1996) Benefits of D2 lymph node dissection for patients with gastric cancer and pN0 and pN1 lymph node metastases. *Br J Surg* 83:1144–1147
21. Siewert JR, H. Stein J, Bottcher K (1996) Lymphadenektomie bei Tumoren des oberen Gastrointestinaltrakts. *Chirurg* 67:877–888
22. Siewert JR, Sandler A (2000). Potential and futility of sentinel node detection for gastric cancer. In: Schlag PM, Veronesi U (eds) *Lymphatic metastasis and sentinel Lymphonodectomy. Recent Results Cancer Res* 157:259–269
23. Siewert JR, Bottcher K, Stein HJ et al. (1995) Problem of proximal third gastric carcinoma. *World J Surg* 19:523–531
24. Veronesi U, Paganelli G, Galimberti V et al. (1997) Sentinel-node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph-nodes. *Lancet* 349:1864–1867
25. Yasuda S, Shimada H, Ogoshi K et al. (2001) Preliminary study for sentinel lymph node identification with Tc-99 m tin colloid in patients with esophageal or gastric cancer. *Tokai J Exp Clin Med* 26:15–18