

Aus der Klinik und Poliklinik für Geburtshilfe und Frauengesundheit der
Universitätsmedizin Mainz
und der Frauenklinik des Klinikum Worms gGmbH
Akademisches Lehrkrankenhaus
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Evaluation des Sentimag-Verfahrens
(Paramagnetismus)
zur Markierung des Sentinel-Lymphknotens
beim Mammakarzinom

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin der Universitätsmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von

Damaris Konlack Ndessap
aus Mbouda (Kamerun)

Mainz, 2024

Wissenschaftlicher Vorstand: Univ. -Prof. Dr. Hansjörg Schild

1. Gutachter:

2. Gutachter:

Tag der Promotion: 25.07.2024

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	6
Abbildungsverzeichnis.....	8
Tabellenverzeichnis.....	9
Abstrakt.....	10
Abstract.....	12
1 Einleitung	14
2 Literaturdiskussion	16
2.1 Die Anatomie der Mamma.....	16
2.1.1 Die Brustdrüse.....	16
2.1.2 Die Gefäßversorgung.....	16
2.1.3 Die Innervation	17
2.1.4 Die lymphatische Drainage	17
2.2 Pathologie und Invasivität des Mammakarzinoms	18
2.3 Die Metastasierung	19
2.4 Klassifikation des Mammakarzinoms.....	19
2.4.1 TNM-Klassifikation und Stadieneinteilung.....	19
2.4.2 Molekulare Subtypen	20
2.4.3 Pathologisches Grading des Mammakarzinoms	21
2.5 Risikofaktoren für die Entwicklung eines Mammakarzinoms.....	22
2.5.1 Genetische Risikofaktoren	22
2.5.2 Nicht genetische Risikofaktoren.....	23
2.6 Symptome des Mammakarzinoms	24
2.7 Diagnostik des Mammakarzinoms.....	25
2.8 Therapie des Mammakarzinoms	26
2.8.1 Die operative Therapie des Mammakarzinoms	26
2.8.2 Die operative Therapie der Axilla	27
2.9 Sentinellymphknotenbiopsie mit der standard-dualen Technik	30
2.9.1 Prinzip und Stellenwert der blauen Farbstoffmethode.....	30
2.9.2 Prinzip und Stellenwert der Radio-Kolloid Lymphszintigrafie.....	31
2.10 Sentinellymphknotenbiopsie mit der neuen Sentimag® -Technik	32
3 Material und Methoden.....	36
3.1 Patientinkollektiv	36
3.2 Voruntersuchungen und OP-Planung.....	37
3.2.1 Präoperative Sentinel-Markierung mittels Magtrace®	38
3.2.2 Die Injektionstechnik.....	44
3.3 Die Operation.....	45
3.4 Histologische Aufarbeitung des SLN	48
3.5 Statistische Auswertung	49

4	Ergebnisse	50
4.1	Altersverteilung	50
4.2	primär systemische Therapie	51
4.3	Menopausenstatus	52
4.4	Screening	52
4.5	Tastbefund	53
4.6	Sonographischer Befund	53
4.7	Tumorlokalisation	53
4.8	Diagnosesicherung	54
4.9	klinisches Tumorstadium	55
4.10	Primäre Histologie	55
4.10.1	Tumorgrading	57
4.10.2	Hormonrezeptorstatus	58
4.11	BMI der Patientinnen	59
4.12	Präoperative Injektion von Magtrace®	59
4.12.1	Injektionstage im Durchschnitt	59
4.12.2	Injektionstage in Klassen gruppiert	60
4.13	Intraoperativer Befund	61
4.13.1	Die Braunverfärbung der Haut	61
4.13.2	Intraoperative Darstellbarkeit des Sentinellymphknotens	62
4.13.3	Abhängigkeit von Aktivität in Lymphknoten und Farbintensität der Sentinellymphknoten	65
4.14	Anzahl entfernte Lymphknoten	66
4.15	Der postoperative Lymphknotenstatus	66
4.15.1	Anzahl positiver Lymphknoten	67
4.15.2	Abhängigkeit des Lymphknotenstatus vom endgültigen Tumorstadium	68
4.15.3	Positiver axillärer Befund und Darstellbarkeit mittels Sentimag®-Verfahren	69
4.16	Subgruppe Analyse Sentimag®-Verfahren und präoperative Injektionstage	70
4.16.1	Die Detektion	70
4.16.2	Präoperative Injektionstage und Anzahl entfernte Lymphknoten	72
4.17	Subgruppe Analyse Sentimag®-Verfahren und BMI	72
4.17.1	Die Detektion: Aktivität	72
4.17.2	Die Detektion: Farbintensität	74
4.17.3	BMI und Anzahl entfernte Lymphknoten:	75
4.18	Subgruppe Analyse Sentimag®-Verfahren und Patientinnen mit und ohne primär systemische Therapie	75
4.18.1	Die Detektionsrate	75
4.18.2	Anzahl entfernter Lymphknoten mit und ohne primär systemische Therapie	77
4.19	Vergleich Ergebnisse Detektionsrate mit Sentimag®-Verfahren versus Standard-Verfahren mit 99mTc +/- ohne Patentblau	79

4.19.1	Vergleich Färbung von Sentinellymphknoten mit Magtrace® vs. Patentblau ...	80
4.19.2	Vergleich Detektionsrate mit Magtrace/ Sentimag® versus 99mTc + Patentblau	80
4.19.3	Vergleich Ergebnisse positive Lymphknoten mit Magtrace/ Sentimag® versus 99mTc mit und ohne blauen Farbstoff	81
5	Diskussion.....	82
5.1	Wesentliche Ergebnisse der Statistik	82
5.1.1	Die Detektion und entfernte Lymphknoten	82
5.1.2	Die Injektion.....	85
5.1.3	Der Einfluss von BMI	85
5.1.4	Die Haut-Verfärbung.....	86
5.2	Nachteile und Vorteile beider Methoden im Vergleich	87
5.3	Limitation der Studie.....	90
5.4	Zusammenfassung und Ausblick.....	90
	Literaturverzeichnis	93
	Danksagung	100
	Lebenslauf.....	101

Abkürzungsverzeichnis

ACR	American College of Radiology
ADH	Intraduktale atypische Hyperplasie
AGO	Arbeitsgemeinschaft gynäkologische Onkologie
BET	Brusterhaltende Therapie
BIRADS	Breast Imaging Reporting and Data System
BMI	Body-Mass-Index
BRCA	Breast Cancer Gene
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CDH	Cadherin
CHEK	Checkpoint kinase
CEUS	Contrast Enhanced Ultrasound
Cm	Zentimeter
DCIS	Duktales Carcinoma in situ
DGGG	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
d. h.	das heißt
DRG	Diagnosis Related Groups
EMA	European Medicines Agency
EKG	Elektrokardiogramm
ER	Estrogenrezeptor
FDA	Food and Drug Administration
FEA	Flache epitheliale Atypie
HER-2	Human epidermal growth factor receptor 2
HRT	Hormonersatztherapie
LCIS	Lobuläres Carcinoma in situ
ICG	Indocyaningrün-Fluoreszenz
LIN	Lobuläre intraepitheliale Neoplasie
M.	Musculus
µm	Mikrometer
ml	Milliliter
mm	Millimeter
MRM	Modifizierte radikale Mastektomie
MRT	Magnetresonanztomographie
MVZ	Medizinisches Versorgungszentrum
PALB2	Partner and localizer of BRCA2
PR	Progesteronrezeptor

PST	primär systemische Therapie
PTEN	Phosphatase and tensin homolog
s.	siehe
STK	Serine/threonine kinase
SLN	Sentinel Lymph Node
SLNB	Sentinel Lymph Node Biopsie
SNB	Sentinel Lymph Biopsie
SPIO	Superparamagnetic iron oxide
Tc99	Technetium99
TNM	Tumour, Node, Metastasis
TP	tumor protein
UICC	Union internationale contre le cancer
Vs	Versus
z.B.	zum Beispiel

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 2-1: Magtrace®-Injektionslösung	33
Abbildung 2-2: Basiseinheit, Sonde und Fußschalter des Sentimag®	35
Abbildung 3-1: Patienten-Aufklärung Sentinel-Markierung Magtrace®/Sentimag®	39
Abbildung 3-2: Patienten-Aufklärung Sentinel-Markierung Magtrace®/Sentimag®	40
Abbildung 3-3: Patienten-Aufklärung Sentinel-Markierung Magtrace®/Sentimag®	41
Abbildung 3-4: Patienten-Aufklärung Sentinel-Markierung Magtrace®/Sentimag®	42
Abbildung 3-5: präoperatives Dokumentationsbogen des Sentimag-Verfahrens	43
Abbildung 3-6: Subareoläre Injektion von Magtrace®	44
Abbildung 3-7: Detektion eines SLN, Aktivität 4160 Counts	46
Abbildung 3-8: Braun verfärbter Sentinel, metallfreie Instrumente	46
Abbildung 3-9: postoperatives Dokumentationsbogen des Sentimag-Verfahrens	47
Abbildung 4-1: Histogramm Altersverteilung	50
Abbildung 4-2: Verteilung primär systemische Therapie	51
Abbildung 4-3: Häufigkeitsverteilung der primären Diagnosesicherung	54
Abbildung 4-4: Häufigkeitsverteilung des klinischen Tumorstadiums	55
Abbildung 4-5: Häufigkeitsverteilung der primären Histologie	56
Abbildung 4-6: Häufigkeitsverteilung des primären Tumorgradings	57
Abbildung 4-7: BMI-Verteilung der Patientinnen	59
Abbildung 4-8: Häufigkeitsverteilung der Injektionstage vor Op	60
Abbildung 4-9: Häufigkeitsverteilung Hautverfärbung	61
Abbildung 4-10: Hautverfärbung und BMI der Patientinnen	62
Abbildung 4-11: Häufigkeitsverteilung der intraoperativen Aktivität mittels Sentimag®	63
Abbildung 4-12: Häufigkeitsverteilung der Braunfärbung des Lymphknotens	64
Abbildung 4-13: Anzahl entfernte Lymphknoten im Histogramm	66
Abbildung 4-14: Häufigkeitsverteilung des postoperativen Lymphknotenstatus	67
Abbildung 4-15: Anzahl positive Lymphknoten im Histogramm	68
Abbildung 4-16: Injektionstage und Aktivität	71
Abbildung 4-17: Injektionstage und Farbintensität	72
Abbildung 4-18: Abhängigkeit BMI und Aktivität	73
Abbildung 4-19: Abhängigkeit BMI und Braufärbung	74
Abbildung 4-20: PST und Aktivität	76
Abbildung 4-21: PST und Braunfärbung	77
Abbildung 4-22: Vergleich Ergebnisse Detektionsrate mit Magtrace/ Sentimag® versus 99mTc	79
Abbildung 4-23: Vergleich Ergebnisse Detektionsrate mit Magtrace/ Sentimag® versus Patentblau	80
Abbildung 4-24: Vergleich Ergebnisse Detektionsrate mit Magtrace/ Sentimag® versus 99mTc + Patentblau	81
Abbildung 5-1: periareoläre Braun-Verfärbung nach Magtrace®-Injektion	87

Tabellenverzeichnis

Tabelle 2-1: Klassifikation der Tumorstadien (UICC)	20
Tabelle 2-2: Mammakarzinom – Subgruppen.....	21
Tabelle 4-1: Häufigkeitsverteilung der Anzahl der Patientinnen nach PST.....	51
Tabelle 4-2: Häufigkeitsverteilung des Menopausenstatus	52
Tabelle 4-3: Häufigkeitsverteilung der Patientinnen aus dem Screeningzentrum.....	52
Tabelle 4-4: Häufigkeitsverteilung der Patientinnen aus dem Tastbefund.....	53
Tabelle 4-5: Häufigkeitsverteilung der Patientinnen mit einem Sono-Befund	53
Tabelle 4-6: Häufigkeitsverteilung der Patientinnen mit einem Tastbefund	53
Tabelle 4-7: Häufigkeitsverteilung der primären Diagnosesicherung	54
Tabelle 4-8: Häufigkeitsverteilung des klinischen Tumorstadiums	56
Tabelle 4-9: Häufigkeitsverteilung des primären Tumorgradings	57
Tabelle 4-10: Häufigkeitsverteilung des Östrogenrezeptorstatus	58
Tabelle 4-11: Häufigkeitsverteilung des Progesteronrezeptorstatus	58
Tabelle 4-12: Häufigkeitsverteilung der Injektionstage in Klassen	61
Tabelle 4-13: Häufigkeitsverteilung der intraoperativen Aktivität mittels Sentimag®	63
Tabelle 4-14: Häufigkeitsverteilung der Braunfärbung des Lymphknotens.....	64
Tabelle 4-15: Abgängigkeit intraoperativer Braunfärbung und Aktivität des Lymphknotens ..	65
Tabelle 4-16: Kreuztabelle Lymphknotenstatus und endgültiges Tumorstadium.....	69
Tabelle 4-17: Kreuztabelle Intensität der Aktivität in Counts und sowie der Braunfärbung....	70
Tabelle 4-18: Injektionstage und Anzahl entfernte Lymphknoten.....	72
Tabelle 4-19: Abhängigkeit BMI und Aktivität	73
Tabelle 4-20: Abhängigkeit BMI und Braunfärbung	74
Tabelle 4-21: Abhängigkeit BMI und Anzahl entfernte Lymphknoten.....	75
Tabelle 4-22: Anzahl entfernte Lymphknoten und PST.....	78
Tabelle 4-23: Anzahl positive Lymphknoten und PST.....	78

Abstrakt

Hintergrund: Mammakarzinom ist die weltweit am häufigsten diagnostizierte Krebserkrankung und die Hauptursache für die Krebssterblichkeit bei Frauen. Der Status der axillären Lymphknoten ist einer der wichtigsten prognostischen Faktoren beim Mammakarzinom. Das Staging der axillären Lymphknoten erfolgt derzeit bei Patientinnen mit klinisch negativen Lymphknoten mittels Sentinel-Lymphknotenbiopsie. Das Standardverfahren hierfür ist die Technetium-Lymphszintigraphie mit oder ohne Patentblau. Diese Methode ist mit Lieferengpässen, Zeitaufwendigkeit und Strahlenbelastung verbunden. Des Weiteren unterliegen die Handhabung und Verwendung strengen gesetzlichen Bestimmungen.

In unserer Studie untersuchten wir die Effektivität und Praktikabilität des neuen radioaktivfreien Sentimag®-Verfahrens und verglichen die Detektionsrate des Sentimag®-Verfahrens mit der der Technetium-Lymphszintigraphie.

Methoden: In unserer Statistik wurden 159 Patientinnen mit Mammakarzinom und unauffälligen axillären Befunden einer Sentinel-Lymphknoten-Biopsie mittels Sentimag®-Verfahren analysiert. 29 Patientinnen (18,2 %) waren im Zustand nach primär systemischer Therapie. Die Markierung des Sentinel-Lymphknotens erfolgte nach Aufklärung und Einverständnis der Patientinnen mit langsamer interstitieller Injektion von 1 ml Magtrace® periareolär frühestens 1 Tag und am längsten 18 Tage vor der Operation. Ein prä- und postoperatives Protokoll wurde angefertigt, welches später eine der Grundlagen der Datenauswertung darstellte.

Ergebnisse: Die Auswertung zeigte keinen Unterschied zwischen Patientinnen die Magtrace® 1 Tag vor der Operation zu denjenigen, die Magtrace® 18 Tage vor der Operation erhielten. Die Braunverfärbung der Haut fand sich in unsere Studie bei 53 (33,3 %) Patientinnen und trat bei allen Gewichtsklassen auf. Es wurde keine allergische Reaktion registriert. Die intraoperative Erkennung mittels Sentimag®-Handsonde von SPIO in Magtrace® war bei Patientinnen mit Adipositas etwas abgeschwächt, wobei das Signal nach Inzision durch das subkutane Gewebe und der Pectoralisfaszie deutlicher erkennbar war. Die durchschnittliche Anzahl von Lymphknoten, die pro Eingriff mittels Sentimag®-Verfahren entfernt wurden, betrug 2,2 bei einer maximalen Exstirpation von 6 Sentinel-Lymphknoten bei einer Patientin.

Die Detektionsrate mittels Sentimag®-Verfahren lag in unserer Studie bei 98,1 %. In der im Klinikum Worms bereits 2016 vorliegenden Analyse von SNLB mit dem Standardverfahren wurde eine Detektionsrate von 95% mit Technetium-Lymphszintigraphie in Kombination mit Patentblau und 92,2 % mit Technetium-Lymphszintigraphie allein erhoben. Die intraoperative

Färbung der Sentinellymphknoten zeigte sich bei 92,9% mit Magtrace® gegen 89,1 % mit Patentblau. Unsere Subgruppe mit Patientinnen nach neoadjuvanter Chemotherapie bestand aus 29 Patientinnen. Davon wurde bei 26 Patientinnen der Sentinellymphknoten nachgewiesen, was einer Detektionsrate von 90% entspricht. Alle Fälle in unsere Studie (3 Patientinnen), bei denen keine Lymphknoten sowohl akustisch (Aktivität) als auch visuell (Braunfärbung) detektiert wurden, waren im Zustand nach PST.

Schlussfolgerung: Die neue sondenbasierte und visuelle magnetische Methode, das Magtrace/Sentimag®-System zum Nachweis von Sentinel-Lymphknoten bei Patientinnen mit Mammakarzinom und klinisch-sonographisch unauffälliger Axillabefund ist effektiv, praktikabel, mit weniger akute Komplikationen verbunden und zeigt vergleichbar hohe Detektionsrate wie das Standardverfahren die Technetium-Lymphszintigraphie mit oder ohne Patentblau. Die Flexibilität der Injektionstage und die Unabhängigkeit von nuklearmedizinischer Einrichtung erleichtert die Operationsplanung sowie die Patientenversorgung.

Abstract

Background: Breast cancer is the most frequently diagnosed cancer worldwide and the main cause of cancer mortality in women. The status of the axillary lymph nodes is one of the most important prognostic factors in breast cancer. Staging of the axillary lymph nodes is currently performed in patients with clinically negative lymph nodes by means of sentinel lymph node biopsy. The standard procedure for this is technetium lymph scintigraphy with or without patent blue. This method is associated with supply bottlenecks, time-consuming and radiation exposure. Furthermore, its handling and use are subject to strict legal regulations.

In our study, we investigated the effectiveness and practicability of the new radioactive-free Sentimag® method and compared the detection rate of the Sentimag® method with that of technetium lymphoscintigraphy.

Methods: In our statistics, 159 patients with breast cancer with clinically and radiologically negative axilla underwent sentinel lymph node biopsies using the Sentimag® method and were analysed. 29 patients (18.2 %) had undergone primary systemic therapy. The sentinel lymph node was marked with a slow interstitial injection of 1 ml Magtrace® periareolar at the earliest 1 day and at the longest 18 days before the operation after the patients had been informed and given consent. A pre- and postoperative protocol was drawn up, which later formed one of the bases of the data analysis.

Results: The evaluation showed no difference between patients who received Magtrace® 1 day before surgery and those who received Magtrace® 18 days before surgery. The brown discoloration of the skin was found in 53 (33.3 %) patients in our study and occurred in all weight classes. No allergic reaction was registered. Intraoperative detection using SPIO's Sentimag® hand probe in Magtrace® was slightly attenuated in patients with obesity, with the signal being more apparent after incision through the subcutaneous tissue and pectoralis fascia. The average number of lymph nodes removed per procedure using the Sentimag® procedure was 2.2 with a maximum extirpation of 6 sentinel lymph nodes in one patient.

The detection rate using the Sentimag® method was 98.1 % in our study. In the analysis of SNLB with the standard procedure already available at Worms Hospital in 2016, a detection rate of 95% was recorded with technetium lymphoscintigraphy in combination with patent blue and 92.2% with technetium lymphoscintigraphy alone. Intraoperative staining of sentinel lymph nodes was 92.9% with Magtrace® versus 89.1% with patent blue. Our subgroup of patients after neoadjuvant chemotherapy consisted of 29 patients. Of these, the sentinel lymph node was detected in 26 patients, which corresponds to a detection rate of 90%. All cases in our

study (3 patients) in which no lymph nodes were detected both acoustically (activity) and visually (brown coloration) were in the post-PST state.

Conclusion: The new probe-based and visual magnetic method, the Magtrace/Sentimag® system for the detection of sentinel lymph nodes in patients with breast cancer and both clinically and sonographically negative axillary findings is effective, practicable, associated with fewer acute complications and shows a detection rate comparable to the standard method of technetium lymphoscintigraphy with or without patent blue. The flexibility of injection days and independence from nuclear medicine units facilitates surgical planning and patient care.

1 Einleitung

Mammakarzinome bilden eine Gruppe von biologisch und molekularbiologisch heterogenen malignen Erkrankungen. Das Mammakarzinom ist die am häufigsten diagnostizierte Krebserkrankung der Welt sowie die Hauptursache für Krebssterblichkeit bei Frauen und stellt somit weltweit eine große Herausforderung für die Gesundheit dar [1]. Im Jahr 2020 wurden weltweit ca. 2,26 Millionen Fälle registriert, davon starben ca. 685.000 Frauen [2]. Nach Erhebungen des Robert- Koch-Instituts in Berlin erkranken in Deutschland jährlich etwa 66.800 Frauen und 770 Männer an der Krankheit. Das mittlere Erkrankungsalter liegt für Frauen bei 64 Jahren, für Männer bei 71 Jahren. Die krebspezifische 5-Jahres-Überlebensrate liegt in Deutschland bei 79% [3].

Im Rahmen der modernen multidisziplinären Behandlung von Brustkrebs hat sich die operative Therapie in den letzten Jahrzehnten in vieler Hinsicht weiterentwickelt und es wurden die Heilungs- und Überlebensraten deutlich verbessert. Die wichtigsten Ursachen für diesen Fortschritt sind die evidenzbasierte klinische Wissenschaft, das biologische Konzept der Krebsbehandlung, die Tendenz zur Früherkennung dank der bevölkerungsweiten Brustscreening-Programme und die weite Verbreitung des Brustkrebsbewusstseins, die technologischen Fortschritte in der Diagnostik, Pathologie, Molekulargenetik, Pharmakologie, Strahlentherapie und Chirurgie, die qualitätsgesicherte Zentralisierung der Brustkrebsversorgung in zertifizierten Zentren und die gestiegene Bedeutung von Rehabilitation und Lebensqualität. In der Brustkrebschirurgie ist das Prinzip der minimal wirksamen Behandlung anstelle der maximal verträglichen Behandlung zum Grundprinzip und zur Praxis geworden [4]. Hierbei hat sich die radikale Mastektomie in den letzten Jahren hin zur deutlich geringen invasiven brusterhaltenden Operation weiterentwickelt [5]. Gleichmaßen hat sich die Radikalität der axillären Lymphknotenentfernung (Axilladisektion Level I–III) auf die minimal invasive Sentinellymphknotenbiopsie (SLNB) reduziert. Die Sentinellymphknotenbiopsie wurde 2003 von der Deutschen Gesellschaft für Senologie als eine qualitätsgesicherte Anwendung in der klinischen Routine festgelegt und stellt damit ein Standardverfahren in der onkologischen Brustchirurgie in Deutschland dar [41]. Daher ist die Sentinellymphknotenbiopsie heutzutage der primäre Ansatz bei der operativen Behandlung der klinisch negativen Axilla. Diese Therapie erspart der Patientin die zahlreichen Begleitmorbiditäten einer vollständigen Axilladisektion wie Sensibilitätsstörungen, Bewegungseinschränkungen, Lymphödeme, Serome und chronische Schmerz [6]. In der Praxis werden verschiedene Methoden zum Nachweis des Sentinellymphknotens eingesetzt. Die aktuelle Standard-Technik ist die Technetium-Lymphszintigraphie mit oder ohne blauen Farbstoff. Die Technetium-Lymphszintigraphie ist zeitaufwendig und auch wenn gering mit

Strahlenbelastung für Patientinnen und Personal verbunden. Insofern sind neue nicht strahlengebundene Alternativmethode mit hoher Sensibilität, Spezifität und einfacher Anwendung zur Erkennung des Sentinellymphknotens in den letzten Jahren Forschungsgegenstand geworden. Neue entwickelte Methoden sind z.B die Indocyaningrün-Fluoreszenz (ICG), der kontrastverstärkte Ultraschall (CEUS), das Sentimag®-Verfahren unter Verwendung von superparamagnetischen Eisenoxid-Nanopartikel (SPIO). Letzteres ist Gegenstand unserer Arbeit und beruht auf eine kombinierte Detektionstechnik: akustisch durch die Messung der Aktivität von superparamagnetischen Eisenoxid-Nanopartikel mit Hilfe der Sentimag®-Handsonde und visuell durch Braunfärbung des Sentinellymphknotens durch denselben Tracer.

Ziel dieser Promotionsarbeit ist es, die Effektivität und Praktikabilität des neuen bereits zugelassenen Sentimag®-Verfahrens anhand der Detektionsrate und möglicher Komplikationen zu analysieren, zu überprüfen welche speziellen Konstellationen die Ergebnisse im Alltag beeinflussen, und zuletzt die gewonnenen Ergebnisse des Sentimag®-Verfahrens mit vorliegenden Ergebnissen der Technetium-Lymphszintigraphie zu vergleichen [92].

2 Literaturdiskussion

2.1 Die Anatomie der Mamma

2.1.1 Die Brustdrüse

Die Brustdrüse ist ein paariges angelegtes Organ das aus Drüsen-, Fett- und Bindegewebe besteht. Der größte Anteil liegt beidseitig jeweils dem M. pectoralis major sowie teilweise dem M. serratus anterior auf. Die Drüsenkörper und Muskel sind durch eine Schicht lockeren Bindegewebes, die mit der Fascia pectoralis in Verbindung steht, voneinander getrennt. Der Raum dorsal der Mamma wird als retromammärer Raum bezeichnet. Die Brustdrüse selbst ist von den Ligamenta suspensoria mammae durchzogen, die die Stabilität und Form der Drüse bestimmen. Die Brustdrüse besteht aus 16 - 20 abgrenzbaren Einzeldrüsenlappen (Lobi). Jeder Lappen wird wiederum durch Bindegewebe in kleinere Läppchen (Lobuli) gegliedert. Jedes Läppchen besteht aus einer Vielzahl von alveolären Drüsenstücken (Acini). Sie sind der eigentliche Ort der Milchproduktion. Jede dieser Drüsen hat einen eigenen Hauptausführungsgang, die nebeneinander in die Mamille einmünden. Von der Mamille zur Thoraxwand hin werden diese Hauptausführungsgänge in den Ductus excretorius (direkt hinter der Mamille) und den Sinus lactifer (Ausweitung der Gänge, ca. 1 cm unterhalb der Einmündung) eingeteilt. Im Anschluss an die Sinus lactiferi beginnen die Milchgänge (Ductus lactiferi), die reich verästelt, schließlich zu den Lobuli der Milchdrüse führen. Die Sinus lactiferi sind der Entstehungsort der meistens pathologischen Duktectasien. Das histologische Bild der Ductus lactiferi wird von den ductalinvasiven Mammakarzinom imitiert und das histologische Acini-Bild der Lobuli findet sich in den invasiv-lobulären Karzinom wieder. Der Warzenhof (Areola mammae) wird von einer pigmentreichen Haut bedeckt und auf seiner Oberfläche befinden sich 10-15 kleine Erhebungen. Es handelt sich hier um Glandulae areolares (Montgomery-Drüsen), die durch Ihre Sekretion den Stillvorgang unterstützen [5],[7].

2.1.2 Die Gefäßversorgung

Die Brustdrüse wird von medial über Perforatoren der Arteria (A) mammaria interna versorgt. Von axillär-kranial dominiert die A. thoracica lateralis die unten dem Musculus (M) pectoralis minor auf dem M. serratus anterior verläuft. Lateral übernehmen Hautäste der Intercostalarterien die Blutversorgung. Direkt in den Drüsenkörper münden Perforatoren aus dem M. Pectoralis major ein. Die verschiedenen Gefäße münden schließlich in einen subkutanen Gefäßstrang.

Die Areola wird speziell über einen kleinen Plexus aus arteriellen und venösen Gefäßen

versorgt [5].

Die gesamte Brustdrüse besitzt ein ausgedehntes venöses Geflecht, vor allem im kranialen Teil. Der venöse Abfluss erfolgt überwiegend über Gefäße, die mit den gleichnamigen Arterien verlaufen [7].

2.1.3 Die Innervation

Die Innervation der Mamma erfolgt durch sensiblen und sympathischen vegetativen Fasern. Die Hautinnervation geht von den medialen et lateralen Ästen aus den Interkostalnerven II bis VI. Die höchste Dichte an sensiblen Faserendigungen sind in der Haut der Mamille zu finden. Sensibilitätsstörungen im Bereich der medialen Oberarmhaut treten auf bei Durchtrennung der Nervi (Nn) intercostobrachiale, die durch die Axilla zum Oberarm verlaufen [7],[5].

2.1.4 Die lymphatische Drainage

Die Brust besitzt ein reiches Netz von Lymphgefäßen, die in ein oberflächliches und ein tiefes Bündel unterteilt sind und durch vielfältige Verästelungen (Anastomosen) miteinander verbunden sind. Die Lymphdrainage folgt meistens den arteriovenösen Versorgungsbahnen. Das mediale Drittel drainiert in den retrosternalen Lymphknoten. Der kraniale Teil der Lymphe fließt über kleinere Lymphbahnen direkt in den Subklavia-Lymphknoten, zum Teil über den sogenannten Rotter-Lymphknoten zwischen den M. pectoralis major und minor (Level II). Der Großteil der Lymphe verläuft über die klassische Sentinellymphknoten-Gruppe am Pectoralisrand am Eingang zur Axilla in die axillären Lymphknoten des Levels I.

Die Metastasierung der Lymphknoten erfolgt als ersten und meistens durch die axilläre Lymphknoten. Die supraklavikuläre und infraclavikuläre Lymphknoten werden am häufigsten über die axillären Lymphknoten metastasiert [5], [8]. Die Abflussbahn der axillären Lymphknoten wird in drei Level eingeteilt. Als anatomische Leitstruktur gilt der M. Pectoralis minor. Das Level I ist den Bereich lateral und kaudal des Musculus pectoralis major. Im Level II sind alle Lymphknoten zwischen lateralem und medialem Rand des Musculus pectoralis minor. Die Lymphknoten im Level III liegen medial und kranial des Musculus pectoralis minor [5].

2.2 Pathologie und Invasivität des Mammakarzinoms

Es gibt viele Arten von Brustkrebs, weil er in verschiedenen Bereichen der Brust auftreten kann, z. B. in den Ausführungsgängen, in den Läppchen oder im Gewebe dazwischen. Die Art des Brustkrebses wird durch die spezifischen Zellen bestimmt, die betroffen sind. Je nachdem, welche Zellen betroffen sind, lassen sich Brustkrebserkrankungen in zwei große Kategorien einteilen: Karzinome und Sarkome. Bei Karzinomen handelt es sich um Brustkrebs, der von der epithelialen Komponente der Brust ausgeht, d. h. von den Zellen, die die für die Milchproduktion zuständigen Läppchen und Ausführungsgänge auskleiden. Sarkome sind eine sehr viel seltenere Form von Brustkrebs und machen weniger als 1% der primären Mammakarzinome aus. Sie gehen von den Stromabestandteilen der Brust aus, zu denen Myofibroblasten und Blutgefäßzellen gehören. In einigen Fällen kann ein einziger Brusttumor eine Kombination verschiedener Zelltypen sein [1].

85-90 % der Mammakarzinome gehen von ductalen Epithelzellen aus. Zu diesem häufigsten Typ des Mammakarzinoms zählen auch folgende spezielleren und selteneren Unterformen:

- ◇ Muzinöses Karzinom
- ◇ Medulläres Karzinom
- ◇ Papilläres Karzinom
- ◇ Tubuläres Karzinom
- ◇ adenoid-zystisches Karzinom

Diese zeichnen sich durch besondere morphologische Kriterien und einen speziellen klinischen Verlauf aus.

Durchbrechen die Tumorzellen die Basalmembran nicht, so bezeichnet man diesen Tumor als ductales Carcinoma in situ (DCIS), bei Infiltration des umgebenden Gewebes als invasiv wachsendes ductales Karzinom. Die Latenzzeit zwischen der Entwicklung eines ductalen Carcinoma in situ zu einem invasiv wachsenden Tumorgeschehen wird auf etwa zehn Jahre geschätzt [9].

Invasiv lobuläre Karzinome machen etwa 10-15% der Mammakarzinome aus. Sie entwickeln sich aus dem Epithel der Drüsenlappen (Lobuli). Auch hier gibt es mit dem Carcinoma lobulare in situ eine noch nicht infiltrierend wachsende Vorstufe, die sich im Gegensatz zum DCIS erst mit einer Latenzzeit von ca. 25 Jahren zu einem invasiven Tumor weiterentwickelt [9].

2.3 Die Metastasierung

Mammakarzinome können früh metastasieren, dabei besteht eine direkte Beziehung zwischen der Tumorgröße und der Wahrscheinlichkeit der Metastasenausbreitung. Bei Metastasen hängt das Ausbreitungsmuster von der lymphatischen Metastase und dem entsprechenden Quadranten des Tumors ab. Karzinome des oberen äußeren Quadranten siedeln sich häufiger in den axillären Lymphknoten ab, die chirurgisch gut erreichbar sind. Medial gelegene Karzinome hingegen breiten sich bevorzugt entlang der Lymphgefäße in die Tiefe durch die Thoraxwand aus und metastasieren in die retrosternalen und supraklavikulären Lymphknoten. Hierbei kann es zu einer Besiedelung der Pleura, des Mediastinums sowie der gegenseitigen Mamma kommen. Bei einem Nachweis von Lymphknotenmetastasen steigt das Risiko einer hämatogenen Metastasierung. Bevorzugte Organe sind Skelettsystem, Pleura, Lungen, Leber und Gehirn, seltener das Ovar [9].

2.4 Klassifikation des Mammakarzinoms

2.4.1 TNM-Klassifikation und Stadieneinteilung

Die Einteilung nach der Größe des Primärtumors und dem Ausmaß der Metastasenerfolgt nach den TNM-Kriterien. Die Klassifizierung der Union Internationale contre le Cancer (UICC) fasst diese Kriterien in Stadien zusammen (siehe Tabelle 2.1) [3].

- ◆ T beschreibt die Größe und Ausdehnung des Primärtumors.
- ◆ N beschreibt den Tumorbefall der regionären Lymphknoten.
- ◆ M beschreibt den Nachweis von Fernmetastasen.

Diese Tumoreinteilung ermöglicht ist eine internationale Standardisierung des Tumorstadiums und Bewertung des Behandlungserfolges.

Des Weiteren gibt es eine klinische und eine pathologische Einteilung des Tumors:

- ◆ cTNM: diese entspricht eine präoperative Einteilung Anhang von klinisch erhobenen Befunden.
- ◆ pTNM: diese entspricht eine postoperative Einteilung, nach histopathologischen Kriterien am Operationspräparat.

Stadium	Primärtumor	Lymphknotenstatus	Fernmetastasen
0	Tis	N0 (keine)	M0
I	T1mic	N0	M0
	T1a (1 – 5 mm)	N0	M0
	T1b (6 – 10 mm)	N0	M0
	T1c (11 – 20 mm)	N0	M0
IIA	T0, T1mic, T1	N1 (1-3 LK in der Axilla und/oder der ipsilateralen Mammaria-Interna-Region)	M0
	T2 (21- 50 mm)	N0	M0
	T2	N1	M0
IIB	T3 (51 mm)	N0	M0
	T0, T1mic, T1, T2	N2 (4-9LK in der Axilla)	M0
IIIA	T3	N1	M0
	T4 (Infiltration der Brustwand und/oder der Haut, und/oder ipsilaterale Satellitenmetastasen und/oder inflammatorisches Mammakarzinom)	N0 – 2	M0
IIIC	alle T	N3 (10 LK in der Axilla und/oder Befall infra- oder supraklavikulärer LK)	M0
IV	alle T	alle N	M1 (Metastasen außerhalb der Brust und der benachbarten LK-Regionen)

Tabelle 2-1: Klassifikation der Tumorstadien (UICC)

2.4.2 Molekulare Subtypen

Das Mammakarzinom setzt sich aus mehreren biologischen Subtypen zusammen, die sich in ihrem Verhalten und in ihrem Ansprechen auf die Therapie unterscheiden. In Genexpressionsstudien wurden mehrere verschiedene Mammakarzinom-Subtypen identifiziert, die sich sowohl hinsichtlich der Prognose als auch hinsichtlich der in den Krebszellen vorhandenen therapeutischen Ziele deutlich unterscheiden. Dank der Fortschritte bei der Erstellung von Genexpressionsprofilen besteht die Liste der intrinsischen Gene, die diese Subtypen unterscheiden, nun aus mehreren Gen-clustern, die sich auf die Expression

des Östrogenrezeptors (ER), die Expression des humanen epidermalen Wachstumsfaktors 2 (HER2), die Proliferation und ein einzig- artiges Gencluster, das sogenannte Basalcluster beziehen (siehe Tabelle 2.2) [1].

Subtyp	Subgruppe	molekularen Merkmalen	Anmerkungen
Luminal A		ER+, PR±, HER2- Ki67 niedrig	[70%] am häufigsten beste Prognose
Luminal B	HER2 negativ	ER+, PR±, HER2- Ki67 hoch	[10–20%] Geringere Überlebensrate als Luminal A
	HER2 positiv	ER+, PR±, HER+ Ki67 niedrig oder hoch	Geringere Überlebensrate als Luminal A
HER-2 enriched		HER2 überexprimiert oder amplifiziert ER und PgR -	[5–15%] wachsen schneller als luminaler Krebs und haben im Allgemeinen eine schlechtere Prognose
Triple negativ /basal-like		ER und PgR negativ HER2 negativ	[15–20%] Wird meist in jüngerem Alter diagnostiziert Schlechteste Prognose

Tabelle 2-2: Mammakarzinom – Subgruppen

2.4.3 Pathologisches Grading des Mammakarzinoms

Mammakarzinome werden auch nach ihrem Differenzierungsgrad eingeteilt. Der Malignitätsgrad des Tumors wird anhand histologischer und zytologischer Kriterien (Mitosezahl, Kern-Plasma-Verhältnis, Morphologie) beurteilt [10]. Der Differenzierungsgrad steigt mit der Kinetik und Häufigkeit der Metastasierung von Tumorzellen. Die Tumordifferenzierung korreliert mit der Chemosensitivität des Karzinoms und seiner Wachstumskinetik [9].

- ◆ G1 sind gut differenziert und wenig maligne Tumoren,
- ◆ G2 sind mäßig differenziert und mäßig maligne
- ◆ G3 sind schlecht differenziert mit hoher Malignitätsgrad

2.5 Risikofaktoren für die Entwicklung eines Mammakarzinoms

2.5.1 Genetische Risikofaktoren

Insgesamt sind etwa 5-10 % der Brustkrebserkrankungen auf Genmutationen zurückzuführen, die von einem Elternteil vererbt werden. Die häufigste Ursache für erblichen Brustkrebs ist eine vererbte Mutation im BRCA1- oder BRCA2-Gen. Statistisch gesehen haben Frauen mit einer BRCA1-Mutation ein Lebenszeitrisiko von 55-65%, an Brustkrebs zu erkranken [11]. Studien aus dem Jahr 2008 zeigten, dass Patientinnen, die aufgrund einer BRCA1-Gen Mutation vor dem 40. Lebensjahr zu 43 % in den nächsten 15 Jahren einen Tumor der kontralateralen Brust entwickeln [12]. Bei Frauen mit einer dieser beiden Mutationen wird Brustkrebs auch eher in einem jüngeren Alter diagnostiziert. Die Auswirkungen der BRCA1- und BRCA2-Mutation gehen über Brustkrebs hinaus, da Mutationen in einem dieser Gene auch mit einem erhöhten Eierstockkrebsrisiko verbunden sind. Umgekehrt werden BRCA1-Mutationen seltener bei Brustkrebs bei Männern gefunden, während BRCA2-Mutationen mit einem lebenslangen Brustkrebsrisiko von nur etwa 6,8 % verbunden sind [11],[13].

Obwohl sie weniger häufig vorkommen und das Brustkrebsrisiko weniger drastisch erhöhen als die BRCA-Mutationen, können auch vererbte Mutationen in vielen anderen Genen zur Entstehung von Brustkrebs führen [14]. Zu den mutierten Genen gehören ATM (die Vererbung von zwei abnormen Kopien dieses Gens verursacht die Krankheit Ataxie-Telangiektasie), TP53 (vererbte Mutationen dieses Gens verursachen das Li-Fraumeni-Syndrom mit einem erhöhten Brustkrebsrisiko sowie einige andere Krebsarten wie Leukämie, Hirntumoren und Sarkomen), CHEK2 (eine CHEK2-Mutation kann das Brustkrebsrisiko um das Zweifache erhöhen), PTEN (vererbte Mutationen in diesem Gen können das Cowden-Syndrom verursachen, das mit einem erhöhten Risiko für nicht krebsartige und krebsartige Tumore in der Brust einhergeht, sowie Wucherungen im Verdauungstrakt, in der Schilddrüse, der Gebärmutter und den Eierstöcken), CDH1 (vererbte Mutationen verursachen erblichen diffusen Magenkrebs mit einem erhöhten Risiko für invasiven lobulären Brustkrebs), STK11 (Mutationen in diesem Gen können zum Peutz-Jeghers-Syndrom führen, das ein erhöhtes Risiko für viele Krebsarten, einschließlich Brustkrebs, mit sich bringt) und PALB2 (das PALB2-Gen stellt ein Protein her, das mit dem vom BRCA2-Gen gebildeten Protein interagiert, was dazu führt, dass Mutationen in diesem Gen ein höheres Brustkrebsrisiko verursachen) [13].

2.5.2 Nicht genetische Risikofaktoren

Familienanamnese von Mammakarzinom: bei Frauen mit einer Verwandten ersten Grades (Mutter, Schwester oder Tochter, auch Vater oder Bruder), die an Mammakarzinom erkrankt ist, steigt das Mammakarzinom-Risiko. Im individuellen Kontext hat eine Frau mit Karzinom in einer Brust ein höheres Risiko, in der anderen Brust oder in einem anderen Teil derselben Brust erneut an Mammakarzinom zu erkranken [15].

Rasse und ethnische Zugehörigkeit: Im Allgemeinen ist die Wahrscheinlichkeit, an Brustkrebs zu erkranken, bei kaukasischen Frauen etwas höher als bei afroamerikanischen Frauen, obwohl Brustkrebs bei afroamerikanischen Frauen unter 45 Jahren häufiger vorkommt [16], [1].

Hohe mammographische Dichte: Frauen mit einer dichten Brust im Mammogramm (weniger Fett- und mehr Drüsen- und Bindegewebe) haben ein etwa 1,5- bis 2-mal höheres Mammakarzinoms-Risiko [14].

Läsionen der Brust: wie z.B. Intraduktale atypische Hyperplasie (ADH), Lobuläre intraepitheliale Neoplasie (LIN), Flache epitheliale Atypie (FEA) Ductales Carcinoma in Situ (DCIS), Lobuläres Karzinom in situ (LCIS)) können das Mammakarzinom-Risiko steigern [16].

Strahlentherapie in der Brust: Frauen, die in jüngeren Jahren wegen einer anderen Krebserkrankung mit einer Strahlentherapie der Brust behandelt wurden, haben ein höheres Risiko, an Brustkrebs zu erkranken. Umgekehrt scheint eine Strahlenbehandlung nach dem 40. Lebensjahr das Brustkrebsrisiko nicht zu erhöhen [17].

Lebensstil- und verhaltensbedingte Risikofaktoren für Brustkrebs Die überwiegende Mehrheit (etwa 85%) der Brustkrebsfälle tritt bei Frauen auf, bei denen es keine offensichtliche familiäre Vorbelastung für Brustkrebs gibt. Diese Krebsarten können durch genetische Mutationen verursacht werden, die als Folge des Alterungsprozesses und lebensstilbedingter Risikofaktoren auftreten, und nicht durch ererbte Mutationen [17].

Hormonersatztherapie (HRT) nach der Menopause: die kurzfristige Einnahme von Östrogen allein nach der Menopause scheint das Brustkrebsrisiko nicht wesentlich zu erhöhen. Allerdings wurde berichtet, dass eine langfristige Östrogen- und Progesterontherapie (z.B. über 15 Jahre) das Risiko für Eierstock- und Brustkrebs erhöht [17].

Übermäßiger Alkoholkonsum: Alkoholkonsum ist eindeutig mit einem erhöhten Risiko verbunden, und der Anstieg des Risikos durch diesen Faktor korreliert mit der Menge des konsumierten Alkohols [18].

Nulliparität oder nicht stillen: Frauen, die keine Kinder haben oder ihr erstes Kind nach dem 30. Lebensjahr bekommen, haben ein leicht erhöhtes Gesamtrisiko für Mammakarzinom.

Umgekehrt verringern Mehrlingsschwangerschaften und/oder eine Schwangerschaft in jungen Jahren das Brustkrebsrisiko. Es gibt Hinweise darauf, dass das Stillen das Brustkrebsrisiko leicht senken kann, insbesondere wenn es 1,5 bis 2 Jahre lang fortgesetzt wird. Eine mögliche Erklärung für diesen Effekt ist, dass das Stillen die Gesamtzahl der Menstruationszyklen reduziert [15].

Frühzeitiger Beginn der Menstruation oder Beendigung der Menopause nach dem Alter von 55 Jahren: Frauen haben mehr Menstruationszyklen, wenn sie früh mit der Menstruation beginnen, insbesondere vor dem 12. Lebensjahr, und sind somit lebenslang den Hormonen Östrogen und Progesteron ausgesetzt, was zu einem et- was höheren Brustkrebsrisiko führt [17].

Adipositas und Mangelnde körperliche Aktivität: Es gibt zunehmend Hinweise darauf, dass regelmäßige körperliche Aktivität, insbesondere bei Frauen nach der Menopause, das Brustkrebsrisiko senken kann. Es ist nicht ganz klar, wie körperliche Aktivität das Brustkrebsrisiko senken kann, aber es könnte daran liegen, dass das Aktivitätsniveau das Körpergewicht, Entzündungen, Hormone und die Energiebilanz beeinflusst [18], [9].

2.6 Symptome des Mammakarzinoms

Etwa die Hälfte der Mammakarzinome treten im oberen äußeren Bereich der Brust auf, ca. 15 % im inneren oberen Bereich. Die linke Brust ist etwas häufiger betroffen als die rechte.

Folgende klinische Zeichen des Mammakarzinoms können in einem früheren oder späteren Stadium auftreten:

Tastbefunde je nach Lage, Brustbeschaffenheit und Größe. Verdächtige Knoten sind nicht beweglich, fühlen sich fest und schmerzlos an.

Hautveränderungen im Tumorbereich, z.B. Orangenhaut, Hauteinziehung, Konturveränderung, Brustasymmetrie, Brustwarzeneinziehung, Ausfluss oder Blutung aus der Mamille der betroffenen Seite, Rötung und Hyperthermie bei inflammatorischem Brustkrebs und vergrößerte Lymphknoten in der Achsel- oder Supraklavikularregion.

In fortgeschrittenen Stadien kann es zu Gewichtsverlust und verminderter Arbeitsfähigkeit kommen. Mögliche klinische Zeichen für Lymphknotenmetastasen in der Axilla sind Lymphödeme der Hände, Knochenschmerzen können bei Knochenmetastasen auftreten, Husten und Atemnot bei Lungen- und/oder Pleurametastasen, Gelbsucht und Leberversagen bei fortgeschrittenen Lebermetastasen oder neurologische Symptome bei Hirnmetastasen [9].

2.7 Diagnostik des Mammakarzinoms

Neben der sorgfältigen klinischen Untersuchung wie Inspektion, Palpation von der Brust und Lymphknoten (axillär, supra-, und infraklavikulär) stehen bei Patientinnen mit Brustkrebs, unklaren oder verdächtigen Befunden und Krebsvorstufen folgende diagnostische Methoden zur Verfügung [19],[9]:

- ◆ Mammographie mit ggf. mammographischer Zusatzaufnahmen (z. B. Vergrößerungsmammographie)
- ◆ Mammasonographie mit Hochfrequenzsonden
- ◆ Galaktographie
- ◆ Magnetresonanztomographie (MRT) mit Kontrastmittelgabe
- ◆ Feinnadelpunktion (nur in speziellen Einzelfällen, z. B. Lymphknotenpunktion Axilla)
- ◆ interventionelle Methoden wie Stanzbiopsie und Vakuumbiopsie

Bei asymptomatischen Frauen wird ein Mammographie-Screening (MG) für Frauen im Alter von 50 bis 69 Jahren alle zwei Jahre dringend empfohlen. Im Alter von 40 bis 44 Jahren ist das Mammographie-Screening nicht dringend erforderlich, eine Sonographie der Brust und der Axilla kann durchgeführt werden. Im Alter von 45 bis 49 und 70 bis 74 Jahren wird eine individuelle gemeinsame Entscheidungsfindung empfohlen und es ist eine klare Indikation erforderlich. Bei über 75-jährige Frauen sowie Frauen in gutem Gesundheitszustand mit einer Lebenserwartung von 10 Jahren oder mehr kann das Screening angeboten werden [19].

Werden bei der klinischen Untersuchung der Brust Auffälligkeiten festgestellt, muss die Diagnostik mit geeigneten bildgebenden Verfahren und ggf. einer histologischen Untersuchung ergänzt werden. Zeigt das BIRADS-Bild (Breast Imaging Report and Data System of the American College of Radiology) einen Befund Grad IV oder V, wird eine Stanz- oder Vakuumbiopsie empfohlen und sollte histopathologisch ausgewertet werden [19]. Nach Diagnose neu diagnostizierter Brustkrebs im Stadium II mit erhöhtem Risiko sowie Stadium III und IV empfiehlt die Leitlinie eine Durchsuchungsuntersuchung (Lunge, Leber, Skelett) mittels CT-Thorax / Abdomen und Knochenszintigraphie auch vor geplanter systemische Chemo-/Antikörpertherapie.

Nach Durchführung der oben genannten nicht-invasiven und invasiven Diagnostikmethoden und histologischer Aufarbeitung präoperativer Biopsien einschließlich der dort gewonnenen immunhistochemischen Befunde (Grading, Östrogen- und Progesteronrezeptor, HER2-Status, Ki 67,) wird ein zielgerichteter Operations- und Behandlungsplan im Rahmen einer präoperativen Tumorkonferenz festgelegt.

2.8 Therapie des Mammakarzinoms

Bei lokal begrenztem, lokal fortgeschrittenem und lokal rezidiertem Befund besteht der therapeutische Anspruch kurativ durch eine multimodale Behandlung. Sie umfasst neben der Operation die Bestrahlung und die medikamentöse Therapie mit hormonellen, zytostatischen, zielgerichteten und osteoprotektiven Medikamenten. Ist das Mammakarzinom metastasiert, besteht das therapeutische Ziel palliativ und zielt darauf ab, die Symptome zu lindern und das Überleben zu verlängern. Die Wahl der Behandlung hängt von den Untersuchungsbefunden ab und muss im Brustkrebszentrum und bei der Tumorkonferenz getroffen werden. Alle Brustkrebsbehandlungen sind hoch individualisiert. In allen Stadien des TNM-Systems ohne Metastasen hat die Therapie hauptsächlich einen kurativen Zweck. Das Behandlungskonzept ist erst ab dem IV-Stadium palliativ, wenn mindestens eine Metastase vorliegt [14].

2.8.1 Die operative Therapie des Mammakarzinoms

Dank umfassender Früherkennung werden heute bis zu 70% der Mammakarzinome in einem Tumorstadium diagnostiziert, in dem eine operative Therapie möglich und vertretbar ist [5]. Der Umfang des chirurgischen Eingriffs richtet sich nach dem diagnostischen und histopathologischen Befund und dem Willen des Patienten. Zwei mögliche Ansätze sind: die brusterhaltende Therapie mit Lumpektomie, Sentinel-lymphknotenbiopsie oder Axilladisektion gefolgt von Bestrahlung, die Mastektomie oder modifizierte radikale Mastektomie mit gleichzeitiger oder sekundärer Rekonstruktion mit Sentinellymphknotenbiopsie oder Axilladisektion [1]. Die Brusterhaltende Therapie ist aufgrund der nachgewiesenen onkologischen Sicherheit zum Eckpfeiler der Brustkrebschirurgie geworden, da dieses Verfahren nach aktuellen Studien hinsichtlich der onkologischen Sicherheit einer Mastektomie entspricht [20], [14].

Voraussetzung einer Brusterhaltenden Therapie ist ein günstiges Verhältnis von gesundem Brustgewebe/Tumorvolumen, Tumorage, optimale Resezierbarkeit. Wenn mit einer konventionellen brusterhaltenden Operation keine optimalen oder akzeptablen kosmetischen Ergebnisse erzielt werden können, sollte eine onkoplastische Operation erwogen werden [6]. Eine brusterhaltende Operation kann auch nach einer primären systemischen Behandlung durchgeführt werden [20]. Eine neoadjuvante Behandlung kann dazu dienen, den Primärtumor zu verkleinern.

Kontraindiziert ist die BET (brusterhaltende Therapie) bei ungünstigem Verhältnis von Tumor zu Brustvolumen [6] (das auch bei onkoplastischen Techniken keine adäquaten onkologischen/kosmetischen Ergebnisse liefert), Lokalrezidiv oder neuer Primärtumor nach vorangegangener brusterhaltender Operation (wenn keine zusätzliche Bestrahlung der Brust möglich ist), ausgedehntes und/oder multizentrisches duktales Karzinom in situ (DCIS) und

multizentrischen Karzinomen, inflammatorischen Zeichen und einer fortgeschrittenen Lymphangiosis carcinomatosa.

2.8.2 Die operative Therapie der Axilla

2.8.2.1 Die radikale axilläre Lymphonodektomie

Bartholin war der erste, der 1653 die Existenz eines "Lymphgefäßes" feststellte. In zahlreichen nachfolgenden Untersuchungen wurde das komplizierte Lymphsystem aufgeklärt. Virchow formulierte im 19. Jahrhundert die Theorie, dass die Lymphknoten Partikel aus der Lymphe filtern. Diese wichtige Annahme führte zu der Erkenntnis, dass Krebs in einem frühen Stadium mit einer angemessenen Operation geheilt werden kann, was im Widerspruch zur griechischen Philosophie stand, die besagte, dass Krebs die lokale Manifestation einer systemischen Krankheit ist. Der nächste Schritt in der Entwicklung von Virchows Theorie war die Einführung der radikalen Mastektomie durch Halsted Ende des neunzehnten Jahrhunderts [21].

Um die Barrierefunktion von Lymphknoten zu bestimmen, haben mehrere Wissenschaftler Partikel oder Tumorzellen in bestimmte afferente Lymphgefäße von Tiermodellen injiziert. Gilchrist untersuchte das Mesenterium von Hunden und Kaninchen und stellte fest, dass nach Injektionen mit unterschiedlichem Druck keine Kohlenstoffpartikel durch einen der Lymphknoten gelangten [22].

Die Lymphgefäße der Brustdrüse sind im Zusammenhang mit dem Mammakarzinom von großer Bedeutung. Der axilläre Lymphknotenstatus ist neben der Ausbreitung des Tumors (pTNM-Status), dem histologischen Typ, sowie dem Grading und den Rezeptoren der wichtigste prognostische Faktor des invasiven Mammakarzinoms [23]. Es wurde ein gesicherter Zusammenhang zwischen der Anzahl der von Metastasen betroffenen axillären Lymphknoten und dem Auftreten eines Rezidivs sowie der Überlebenszeit festgestellt [24]. Baxter et al. beschrieben in einer Studie an 112 Patientinnen eine 10-Jahres-Rezidivrate von 28% in der Axilla nach Tumorresektion ohne Axilladisektion [25]. Zwei Langzeitstudien von Cabanes und Veronesi ergaben einen deutlichen Zusammenhang zwischen der Überlebensrate und dem Tumorbefall in den axillären Lymphknoten [26], [27]. Desweiteren hat sich eine positive Korrelation zwischen dem Befall der axillären Lymphknoten und der Tumorgöße gezeigt [28]. Ein Lymphknotenbefall ist bei ca. 30% der Mammakarzinome zu erwarten. In Ca. 50% der Fälle sind nur die Lymphknoten des Level I betroffen. Sowohl klinischer Beurteilung als auch bildgebenden Verfahren wie Sonographie und MRT können den Befall des Lymphknotens nicht sicher vorhersagen. Deswegen war über eine sehr lange Zeit die axilläre Lymphonodektomie die sicherste Methode, um den Lymphknotenstatus zu bestimmen [5].

Der operative Zugang zur Axilla erfolgt bei einer erweiterten Mastektomie durch die Mastektomiewunde bei der brusterhaltenden Therapie mit einem separaten axillären Schnitt, der längs, quer oder bogenförmig verlaufen kann. Nach Durchtrennung der tieferen Schicht der Fascia axillaris am lateralen Rand des Brustmuskels erfolgt die Identifizierung der Vena axillaris. Dann erfolgt eine Dissektion am unteren Rand der Vena axillaris, in der sich die axillären Lymphknoten und das Fettgewebe befinden. Diese werden vollständig exstirpiert [20]. Bei der Präparation ist besonders darauf zu achten, dass der Nervus pectoralis lateralis geschont wird, da sonst eine Verletzung dieses Nervs zu einer sichtbaren Atrophie der lateralen Anteile des Musculus pectoralis major führen kann. Ebenso dicht an der Thoraxwand verläuft der N. thoracicus longus, der den Musculus Serratus anterior innerviert, eine Verletzung dieses Nervs führt zur Scapula alata. In einer horizontalen Ebene verlaufen das thorakodorsale Gefäßbündel sowie der Nervus thoracicus longus. Wenn möglich, sollte mindestens einer der Interkostobrachialnerven die quer durch die Axilla verlaufen erhalten bleiben. Dadurch werden Taubheitsgefühl und Dysästhesien im dorsomedialen Bereich des Oberarms reduziert [28]. In einer prospektiven Studie erlebten 63% der Patienten ein Taubheitsgefühl und 17,7% eine Einschränkung der Schulter-Arm-Beweglichkeit [29]. Das postoperative Lymphödem wurde von Pastek et al. bei 54% der Patientinnen als schwerwiegendste Komplikation nach axillärer Lymphadenektomie beschrieben [30]. Andere Autoren beschreiben das Auftreten von postoperativen Lymphödemem in 25% der Fälle [31]. Das Ödem korrelierend mit dem Ausmaß der Dissektion. Onkologisch erforderlich erschien lange eine schonende Exstirpation von 10 bis 15 Lymphknoten sinnvoll [5]. Aus reinen Stagingergwägungen erfolgt das heute nicht mehr so. Nur bei einer hohen Tumorlast in der Axilla erfolgt die radikale Dissektion, bei der die genannte Anzahl an Lymphknoten als Ausdruck der ausreichenden Radikalität gefordert wird.

Wie bereits in der Einleitung erwähnt, hat die mit der Axilladissektion verbundene Begleitmorbidität die Suche nach weniger invasiven Methoden zur Bestimmung des Lymphknotenstatus veranlasst, ohne die Genauigkeit des Stagings zu beeinträchtigen. Etwa 70 % der Brustkrebspatientinnen sind bei der Erstdiagnose klinisch nodal negativ und werden mit einer Lymphknotendissektion überbehandelt und den Nachteil darauffolgenden Komplikationen konfrontiert. Die Sentinelnodebiopsie bei primärem Brustkrebs bietet die Möglichkeit, diesen Patientinnen die Morbidität einer Axilladissektion zu ersparen.

Die Indikation zur Sentinelnodebiopsie ist gegeben bei Mammakarzinomen mit einer Tumorgröße bis 3 cm und klinisch negativem Nodalstatus. Derzeit kommen auch größere Tumoren als mögliche Indikationen in Frage. Der Grund dafür ist, dass über 30% der Patientinnen mit Mammakarzinomen größer als 4cm keine axillären Lymphknotenmetastasen nachweisen und dadurch von einer Axilladissektion nicht profitieren.

Als weitere Indikation für die Sentinelnodebiopsie ist das große duktales Carcinoma in situ mit

Mikroinvasion zu erwähnen [32]. Auch im Fall einer präoperativ unklaren Dignität eines Tumors kann beim Karzinomverdacht eine Sentinelnodebiopsie unter Schnellschnittbedingungen geplant werden. Die Tumorlokalisierung, das Alter der Patientin sowie der Operationstyp (z.B. BET oder Mastektomie) sind dagegen nicht von Bedeutung. Kontraindiziert für eine Sentinelnodebiopsie sind klinisch positive axilläre Lymphknoten, multizentrische und inflammatorische Karzinome, sowie Schwangerschaft und vorangegangene Operationen in der Brust oder Axilla [32].

2.8.2.2 Die Sentinellymphonodektomie

Als Sentinellymphknoten (SLN) (deutsch: „Wächterlymphknoten“) wird der Lymphknoten mit dem höchsten Lymphmetastasierungsrisiko im Bereich des regionalen Lymphabflussgebiet bezeichnet. Der Name ist eine funktionelle Beschreibung und hängt nicht von der Lage oder Größe des Lymphknotens ab. Andere Non-Sentinellymphknoten (non- LN) können beispielsweise näher am Primärtumor oder zwischen den Primärtumor und der Sentinel liegen. Diese Definition schließt den oft verwendeten Begriff „erster drainierender Lymphknoten“ insofern ein, als er auch funktionell und anatomisch verstanden wird, nicht nur lokal.

Zur Geschichte wurde ein unauffällig erscheinender Knoten an der Einmündung der vorderen und hinteren Gesichtsvene 1951 während einer totalen Parotidektomie zur Schnellschnittuntersuchung eingesandt. In der Beschreibung von Gould lautete der Pathologiebericht "Lymphknoten mit metastasiertem Tumor". Die intraoperative Untersuchung dieses Lymphknotens in seiner typischen anatomischen Lage führte zu der Entscheidung, bei den folgenden Parotidektomien eine radikale Halsdissektion durchzuführen [33]. Zwei Jahrzehnte später beobachtete Cabanas das Vorhandensein eines Sentinelknotens in der Lymphdrainage des Penis. Die genaue Lage dieses „ersten“ Lymphknotens wurde durch lymphszintigraphische Markierung bei der operativen Therapie des Peniskarzinoms ermittelt und es konnte bei 46 von 100 Patienten intraoperativ einen Sentinellymphknoten nachgewiesen werden [34].

Ebenfalls bereits 1977 verwendete Morton die Lymphszintigraphie bei malignen Melanomen, um die Lymphdrainagewege, und später auch intraoperativ um der Wächterlymphknoten als ersten der Metastasierung darzustellen [35]. Die Idee wurde jedoch erst 1992 von einer Gruppe unter der Leitung von Morton et al. wieder aktiv aufgegriffen, die inzwischen die Sentinellymphknotenbiopsie mit Patentblau als Standard bei der Behandlung des malignen Melanoms einsetzten. Bei 82 Patienten wurde der Sentinellymphknoten durch Farbmarkierung gefunden. Die Falsch-Negativ-Rate betrug nur etwa 1 % [35].

Zwei Jahre später wurde die Farbstoffmarkierung erstmals mit der radionuklidszintigraphischen Markierung bei malignen Melanomen kombiniert [36]. Dabei

ergab sich eine Detektionsrate von bis zu 100 % [37]. Im gleichen Jahr führten Giuliano et al. erste Studie Sentinellymphknotenbiopsie mit 174 Mammakarzinompatientinnen durch. Sie verwendeten ebenfalls eine Farbstoffmarkierung mit Isosulfanblau, erreichte aber nur eine 65,5-prozentige Detektionsrate [38]. Die erste Anwendung der Lymphknotenzintigraphie beim Mammakarzinom publizierten Krag et al. in einer Studie zur Radionuklidmarkierung des Sentinellymphknotens beim Mamakarzinom mit intraoperativer Gamma-sondendetektion [36]. In den folgenden Jahren wurden weltweit verschiedene Techniken teilweise in Kombination erprobt, mit dem Ziel, bei negativen Sentinellymphknoten routinemäßig eine isolierte Sentinellymphknotenbiopsie ohne anschließende vollständige Axilladissektion durchzuführen [39], [36], [40].

Wie bereits oben erwähnt wurde die Sentinellymphknotenbiopsie 2003 von der Deutschen Gesellschaft für Senologie als eine qualitätgesicherte Anwendung in der klinischen Routine festgelegt und stellt damit ein Standardverfahren in der onkologischen Brustchirurgie in Deutschland dar [41].

Bei einem metastatischen Befall des Sentinellymphknotens erfolgt nach Überprüfung der Risikofaktoren häufig die vollständige Dissektion der Axilla, die dann im histologischen Ergebnis für die weitere adjuvante Behandlung eine wichtige Rolle spielt. Das Hauptproblem stellen falsch-negative Befunde des vermuteten Sentinellymphknotens dar, die zu einer Untertherapie der Karzinomerkkrankung führen können. Die Frage der Darstellung, der gezielten Entnahme und der Untersuchung des Sentinellymphknotens bilden daher die Grundlage für den routinemäßigen Einsatz der Sentinellymphknotenbiopsie [42].

2.9 Sentinellymphknotenbiopsie mit der standard-dualen Technik

2.9.1 Prinzip und Stellenwert der blauen Farbstoffmethode

Giuliano et al. waren die ersten, die über die Verwendung einer Farbstoffmethode zur Darstellung von Lymphgewebe bei Brustkrebspatientinnen berichteten [38].

Das Prinzip des Färbeverfahrens besteht üblicherweise aus den folgenden Stufen: der blaue Farbstoff (Isosulfanblau 1% oder Patentblau V) wird peritumoral und subdermal injiziert und anschließend 5 Minuten einmassiert. Die blau gefärbte Lymphbahn wird bis zu dem ersten blau gefärbten Lymphknoten verfolgt. Lymphknoten können sich so bereits wenige Minuten nach Injektion beim Mammakarzinom und Melanom durch kurzstreckige, chirurgische Lymphbahnpräparation darstellen. Abschließend erfolgt die selektive Exstirpation oder Markierung des/r ersten angefärbten Lymphknoten/s zur histopathologischen Untersuchung. Vorteile dieses Verfahrens sind ein geringer logistischer, zeitlicher und finanzieller Aufwand, weil alle Schritte intraoperativ innerhalb weniger Minuten erfolgen und

materialtechnisch nur wenig Farbstoff erforderlich ist [34].

Nachteile sind das kleine Zeitfenster, da angefärbte Lymphknoten nach einer gewissen Zeit wieder entfärben, und die manchmal gegebene Unauffindbarkeit des Sentinellymphknotens. Auswirkungen auf die Pulsoxymeteranzeige bei einigen Patienten können intraoperativ auftreten. Coleman et al. [43] beschrieben einen starken Abfall der mit der Pulsoxymetrie gemessenen Oxyhämoglobinsättigung, der über einen Zeitraum von fünf Minuten nach einer Injektion von Isosulfan auftrat. Gleichzeitig war jedoch die durch arterielle Blutgase gemessene arterielle Oxygenierung normal. Somit konnte das Wohlbefinden der Patientin bestätigt werden.

Manchmal besteht auch eine schlechte Sichtbarkeit von Lymphknoten und Lymphbahnen bei adipösen Patienten.

Gelegentlich gibt es Nebenwirkungen wie allergische Reaktionen bis hin zur Anaphylaxie, Hautnekrosen, Angioödeme, entzündliche Reaktionen der Haut.

Das Operationstrauma bei der Lymphpräparation ist in der Regel größer als bei der Radiokolloidmethode aufgrund des notwendigen Zugangs zu den regionalen Lymphgefäßen [44], [45],[46].

2.9.2 Prinzip und Stellenwert der Radio-Kolloid Lymphszintigrafie

Die Radioisotopenmethode wurde 1953 von Sherman und Ter-Pogossian entwickelt, indem der physiologische Lymphfluss mit Kolloidinjektionen überwacht wurde [47].

Das Prinzip dieser Technik besteht in der Anreicherung von radioaktiven Kolloiden in Lymphknoten, die szintigrafisch oder intraoperativ mit einer Gammasonde nachgewiesen werden können. Bei dem Radionuklid handelt es sich um ein Protein in Nanokolloidform, das radioaktives Technetium [Tc-99m] enthält. Das [Tc-99m]-Nanocoll® ist ein Kolloid mit einer Teilchengröße von 20–100 nm und einem Volumen von 0,2–1,0 ml. Die Halbwertszeit von [Tc-99m] beträgt im Mittel 6 Stunden. Bei der Radionuklid-Szintigraphie wird das Radionuklid periareolär oder peritumoral intra- oder subdermal injiziert. Das markierte Kolloid breitet sich durch die Lymphbahnen des Tumorgewebes aus und sammelt sich in einem oder mehreren Lymphknoten der Sentinel-Gruppe an. Die Injektion erfolgt normalerweise am Vortag bzw. am Morgen des Eingriffs mit entsprechender protokollmäßig festgelegter Dosierung. Anschließend erfolgt die Erstellung eines präoperativen Lymphszintigramms (lymphatic mapping), was die Lokalisation der Lymphknoten intraoperativ erleichtert kann. Desweiteren kann das Fehlen einer SLN- Bildgebung bei der Lymphszintigraphie das korrekte intraoperative Verfahren bestätigen und die Unsicherheit vermeiden, wenn intraoperativ mit einer Gammasonde kein Signal zu erhalten ist. Nach intraoperativem Aufsuchen des

radiokolloidspeichernden Lymphknotens mit der Gammasonde erfolgt die selektive Exstirpation des Speichers.

Entsprechende objektivierbare Parameter können erfasst werden, beispielsweise die Menge von Tracern, die in Lymphknoten während einer Minute aufgenommen wurden in Form von Counts per Minute. Anschließend wird der Situs auf Restaktivität untersucht. Die Verfahrensanweisung für die nuklearmedizinische Diagnose von Lymphknoten durch die Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e.V. von 2014 beschreibt für jede Tumorentität z. B. das Melanom und andere Hauttumore sowie Karzinome für Kopf- Hals-Tumore, das Prostatakarzinom und Penis- und Vulva-Karzinom die erforderlichen Injektionsarten, die erforderliche Gesamtaktivität in MBq und das entsprechende zu verabreichende Volumen [48], [49].

Als Methode mit der höchsten Erkennungsrate und Validität erfordert die Radio-Kolloid-Lymphszintigrafie eine entsprechende Geräteanschaffung, nachteilig sind die immer wieder auftretenden Lieferengpässe von Radiokolloiden und die Tatsache, dass es sich um eine strahlengebundene Untersuchung handelt.

2.10 Sentinellymphknotenbiopsie mit der neuen Sentimag® -Technik

Das Sentimag®-Verfahren ist seit 2013 in der Europäischen Union (EU) auf dem Markt erhältlich. Beim SentiMag® (Endomagnetics Ltd., UK, Cambridge) handelt es sich um eine Magnetometer-Handsonde, welche die magnetische Antwort superpara- magnetischer Eisenoxid-Nanopartikel (SPIONs) misst.

Der magnetische Tracer Magtrace® (siehe Abbildung 2.1) ist nur für eine interstitielle Injektion bestimmt und besteht aus einer dunkelbraunen, sterilen, wässrigen Suspension von mit Carboxydextran beschichteten, superparamagnetischen Eisenoxidpartikeln in Wasser für Injektionszwecke, das 0,3 % Natriumchlorid enthält. Das Eisenoxid liegt in Form von Maghaemite -Fe₂O₃ vor, die chemische Formel des Carboxydextrans lautet C₆H₁₁O₆-(C₆H₁₀O₅)_n-C₆H₁₁O₅ [50]. Magtrace® wird steril (aseptisch abgefüllt) in Einweg-Glasfläschchen mit mindestens 2,2 ml Inhalt geliefert, um ein einheitliches Injektionsvolumen von 2,0 ml zu gewährleisten. Jeder Milliliter Magtrace® enthält etwa 28 Milligramm Eisen in Form von Eisenoxid und etwa 32 mg Carboxydextran (Herstellerangaben).

Die Partikel sind so bemessen, dass sie zusammen mit dem normalen Lymphfluss, der aus dem Gewebe der Injektionsstelle abfließt, in die Lymphgefäße aufgenommen werden. Die Partikel werden in den abfließenden Lymphknoten physisch gefiltert, wo sie sich ansammeln und vom Sentimag®-System magnetisch erfasst werden können.

Die empfohlene Verabreichungsmenge von Magtrace® zur Anwendung bei Patienten beträgt

2 ml mit einem äquivalenten Eisengehalt von 55 mg +/- 4 mg pro Injektion.

Zu den wichtigsten Eigenschaften von Magtrace® gehören:

- ◆ Der magnetische Eisenoxidkern mit einem Durchmesser von 3,5-10 nm sorgt für die Nachweisbarkeit durch das Sentimag®.
- ◆ Carboxydextranbeschichtung, die den Gesamtpartikeldurchmesser auf 45-65 nm bringt, die Partikel in Lösung hält und die Aggregation von Eisenoxid verhindert
- ◆ 0,3%ige Kochsalzlösung sorgt für Tonizität und ermöglicht die Aufnahme der Partikel in das lymphatische System.

Der Transport von Magtrace® durch das lymphatische System erfolgt mechanisch. Die Partikel hängen nicht von Zellen oder chemischen Mitteln ab, um in das Lymphsystem transportiert zu werden. Das Magtrace® kann bereits nach 10 min in Sentinellymphknoten erscheinen (Herstellerangaben).



Abbildung 2-1: Magtrace®-Injektionslösung

Sentimag® ist ein Suszeptometer, das über eine handgehaltene Sonde ein kleines magnetisches Wechselfeld erzeugt und das Vorhandensein von magnetischem Material in der Nähe des Sondenkopfes elektronisch erkennt.

Die Erkennung erfolgt über Aufnahmespulen im Sondenkopf, die aus der Antwort des magnetischen Materials elektrischen Strom erzeugen. Dieser Strom wird durch die Sondenkabel und Stecker zur Sentimag® Basiseinheit geleitet, wo er in ein akustisches und

visuelles Feedback für den Chirurgen umgewandelt wird. Das Basisgerät enthält auch die Bedienelemente für den Betrieb des Sentimag® Systems, die sich auf der Vorderseite des Geräts befinden, sowie einen Netzschalter auf der Rückseite. Die wichtigsten Merkmale des Sentimag® sind:

- ◆ Tragbares Basisgerät, das auf einer flachen Oberfläche aufgestellt werden kann
- ◆ Akustische und optische Anzeige der Nähe von magnetischem Material

Magnetische Signale werden durch eine variable Tonhöhe (akustisch) angezeigt, die sich erhöht, wenn die Sonde in die Nähe von magnetischem Magtrace-Spurenmaterial gebracht wird, sowie durch gelbe Flüssigkristallanzeige Ziffern (visuell); Fremd- oder Hintergrundsignale werden durch eine niedrige und konstante Tonhöhe (akustisch) und rote Flüssigkristallanzeige-Ziffern (visuell) angezeigt; Flüssigkristallanzeige für die numerische Anzeige der Signalstärke und allgemeine Geräteinformationen (z. B. Lautstärke, Empfindlichkeitseinstellung).

- ◆ Auswahl von drei Empfindlichkeitseinstellungen, die über einen Drehknopf an der Basiseinheit eingestellt werden können
- ◆ Lautstärkeregler an der Basiseinheit
- ◆ Drucktaste an der Basiseinheit zur Aktivierung der Geräteausgleichsfunktion, die das System für die Messung vorbereitet
- ◆ Abnehmbarer, luftbetriebener Fußschalter zur Fernsteuerung der Ausgleichsfunktion
- ◆ Der abnehmbare Einsatzteil ist die Sondenbaugruppe, die eine handgehaltene Sonde umfasst, einem flexiblen Kabel von knapp drei Metern Länge und farbcodierten (schwarz und weiß) Stecker zum Anschluss der Sonde an das Basisgerät.
- ◆ Die angewandte Sondenbaugruppe wird in Verbindung mit einer sterilen latexfreien Standard-Einweghülle verwendet (siehe Abbildung 2.2, Herstellerangaben).



Abbildung 2-2: Basiseinheit, Sonde und Fußschalter des Sentimag®

3 Material und Methoden

3.1 Patientinkollektiv

Im Zeitraum von Mai 2022 bis Juni 2023 erfolgte eine Sentinelnodebiopsie bei Patientinnen mit primärem gesichertem Mammakarzinom und präoperativ durchgeführter SN-Markierung mittels Sentimag-Verfahren im Klinikum Worms. Das Mammakarzinom wurde vorab entweder durch eine Stanzbiopsie oder offene Biopsie diagnostisch gesichert. Bei vollständig vorliegender Aktenlage konnten 150 Patienten in die statistische Auswertung einbezogen werden.

Eingeschlossen für die Durchführung einer SLNB wurden Patientinnen mit:

- ◆ gesicherten fokalen, multifokalen und multizentrischen Brusttumoren, und Keine palpablen axillären Lymphknoten, klinisch (palpatorisch und sonographisch) cN0
- ◆ Vortherapien (BET, endokrine-, Strahlen- Chemotherapie)
- ◆ Indikation zu einer routinemäßigen Sentinel-Lymphknoten-Biopsie als Teil des operativen Vorgehens
- ◆ Einverständniserklärung der Patientin

Ausgeschlossen für die Durchführung einer SLNB wurden Patientinnen mit:

- ◆ im Vorfeld erfolgter operativer Eingriffe im Axillabereich
- ◆ vorangegangener Strahlentherapie im Bereich der Axilla
- ◆ klinischem Hinweis auf Vorliegen von karzinomatös befallenen Lymphknoten (Bildgebung insbesondere per Ultraschall oder Biopsie)
- ◆ Fernmetastasen
- ◆ Unverträglichkeit oder Überempfindlichkeit gegenüber Eisen- oder Dextranverbindungen oder gegenüber Magtrace®
- ◆ Eisenüberladungskrankheit
- ◆ Herzschrittmacher oder ein anderes implantierbares Gerät in der Brustwand
- ◆ Schwangerschaft, Stillen
- ◆ Keine Einverständniserklärung der Patientin

3.2 Voruntersuchungen und OP-Planung

Die Patientinnen wurden teils aus einem der umliegenden Screeningzentren oder nach auffälligem frauenärztlichem Befund im Rahmen der allgemeinen Krebsvorsorgeuntersuchung entweder in unserer Brustsprechstunde zur Diagnosesicherung oder mit bereits histologisch gesichertem Mammakarzinom mit Befunden zur Planung des operativen Vorgehens vorgestellt. Neben der Zuweisung aus den Screeningzentren erfolgte die Vorstellung also auch durch die niedergelassenen Kolleginnen und Kollegen mit der Verdachtsdiagnose Mammakarzinom oder einem bereits im Vorfeld gesichertem Mammakarzinom in der Brustsprechstunde des Klinikum Worms. Sofern nicht bereits zuvor in einer mammographischen oder sonographischen Untersuchung der Verdacht auf ein Mammakarzinom geäußert worden war, wurden diese bildgebenden Untersuchungen bei auffälliger Inspektion oder Palpation der Brust nachgeholt und so die klinische Tumorgöße bestimmt. Anschließend erfolgte nun eine histologische Sicherung der Diagnose per Stanz- oder Vakuumbiopsie oder offener Biopsie des Tumors. Bei Bestätigung eines Mammakarzinoms wurden nun je nach Risikopotential des Tumors zum Ausschluss einer Fernmetastasierung, die ggf. notwendigen Staginguntersuchungen veranlasst. Präoperativ wurden die Patientinnen ausführlich anamnestiziert und den üblichen Routinevorbereitungen (EKG, Laboruntersuchungen, Anästhesiegespräch) zugeführt. Es erfolgte eine ausführliche Aufklärung und Therapieentscheidung unter Berücksichtigung einer ggf. notwendigen Strahlentherapie oder bei Notwendigkeit einer Ablatio mammae ggf. mit den Möglichkeiten der sekundären oder sofortigen Rekonstruktion der Brust. Durch Palpation der Axilla sowie einer sonographischen Untersuchung wurde das Risiko eines axillären Lymphknotenbefalls abgeschätzt. Mit den Patientinnen wurde auch bei klinisch unauffälligem Befund, das individuelle Risiko eines Lymphknotenbefalls und die Konsequenzen eines falsch negativen Ergebnisses der Sentine-lymphknotenbiopsie sowie das mögliche alternative Vorgehen per direkter Axilladisektion besprochen. Die Sentinel-Markierung mittels Magtrace® erfolgte im Falle eines präoperatives Stagings erst nach Vorliegen unauffälliger Befunde.

3.2.1 Präoperative Sentinel-Markierung mittels Magtrace®

Nach gemeinsamem Festlegen des Therapieplans einschließlich des Vorgehens in der Axilla, einem ggf. erforderlichen präoperativen Tumorboards und Aufklärung über die ausgewählte Operation, wurden die Patientinnen mündlich und schriftlich über das Sentimag-Verfahren sowie über Alternativen, Ablauf und mögliche Komplikationen aufgeklärt und dies dokumentiert.

Weiterhin wurde ein präoperatives Protokoll über das geplante Vorgehen angefertigt, welches später eine der Grundlagen der Datenauswertung darstellte. Die präoperative Markierung erfolgte 1 bis 18 Tage vor dem operativen Eingriff entsprechend der beschriebenen Anleitung.

Die verwendeten Formulare sind nachfolgend dargestellt.

 Brustzentrum	Patienten-Aufklärung Sentinel-Markierung Magtrace®/Sentimag®	KW-BZ-FB-302
		Version 1 / 05-2022

Sehr geehrte Patientin,

dieser Aufklärungsbogen dient zu Ihrer Information und zur Vorbereitung auf das ärztliche Aufklärungsgespräch.

Welche Untersuchung soll bei Ihnen durchgeführt werden und warum ist sie ratsam?

Bei Ihnen wurde ein bösartiger Tumor in der Brust festgestellt. Im Rahmen einer Operation soll dieser Tumor entfernt werden.

Bösartige Tumoren neigen dazu, über die Blutbahn und / oder über die Lymphbahnen Tochterabsiedlungen (Metastasen) zu bilden. Bei Brustkrebs erfolgt die Ausbreitung über die Lymphbahnen in den allermeisten Fällen in die Achselhöhle (Axilla) der erkrankten Seite. Um festzustellen, ob dies bei Ihnen der Fall ist, soll bei Ihnen der sog. **Wächterlymphknoten** oder **Sentinel –Lymphknoten** im Rahmen der Tumoroperation entfernt und untersucht werden. Bei einer Absiedelung des Tumors erreichen die Tumorzellen als Erstes den Wächterlymphknoten. Wenn der Wächter-Lymphknoten keine Absiedlungen aufweist, so sind mit hoher Wahrscheinlichkeit auch alle nachfolgenden Lymphknoten tumorfrei.

Sollte der Wächterlymphknoten befallen sein, müssen in der Regel weitere Behandlungsmaßnahmen erfolgen: z.B. Entfernung weiterer Lymphknoten im betroffenen Bereich, Bestrahlung der Lymphabflußwege und / oder eine medikamentöse Therapie).

D.h. die bei Ihnen empfohlene Entfernung des Wächterlymphknotens dient zur genauen Feststellung des Tumorstadiums und beeinflusst damit die weitere Therapieplanung.

Damit der Wächterlymphknoten während der Operation identifiziert und gezielt entnommen werden kann, muss er im Vorfeld markiert werden. Dies erfolgt durch Injektion von speziellen Markierungsmedikamenten („Tracer“) in die betroffene Brust. Der Tracer wird durch die Lymphbahnen abtransportiert und sammelt sich im Wächterlymphknoten, der wie ein Filter wirkt. Die Konzentration dieses Tracers kann während der Operation durch spezielle Sonden gemessen werden und so der richtige Lymphknoten erkannt werden.

Ihr behandelndes Team hat Ihnen die Markierung mit einem magnetischen Lokalisierungssystem (Sentimag® - Magtrace®) empfohlen.

Erstellt: Nixdorf Freigabe: Prof. Hitschold	Verteiler/Gynäkologie/Standards-Gyn/Vordrucke, Anleitungen	Seite 1 Druckdatum 30.05.2022
--	---	----------------------------------

Abbildung 3-1: Patienten-Aufklärung Sentinel-Markierung Magtrace®/Sentimag®

 Brustzentrum	Patienten-Aufklärung Sentinel-Markierung Magtrace®/Sentimag®	KW-BZ-FB-302
		Version 1 / 05-2022

Gibt es Alternativen?

Es stehen grundsätzlich verschiedene Verfahren zur Markierung des Wächterlymphknotens zur Verfügung, die in der Regel vor der Operation durchgeführt werden:

- Injektion von Technetium 99 in die Brust (leicht radioaktive Substanz)
(meist am Vortag der OP)
- Injektion eines magnetischen Markierungsmittels (Magtrace®) in die Brust
(bis zu 30 Tage vor der geplanten OP)
- Injektion eines blauen Farbstoffes (Patentblau) in die Brust
(im OP, meist als zusätzliche Markierung zu einer der beiden o.g. Methoden)

Der Ablauf

Ihnen wird eine geringe Menge des Magtrace®-Tracers (1-2 ml) in die Brust injiziert. Dies kann in der Nähe des Tumors oder unter die Brustwarze erfolgen. Die bei Ihnen optimale Stelle hängt u.a. von der Lage des Tumors ab. Die Injektion kann bis zu 30 Tage vor der Operation erfolgen oder auch erst im Operationssaal, wenn Sie bereits in Narkose liegen. Den optimalen Zeitpunkt der Injektion und die Injektionsstelle legt ihr behandelnder Arzt / Ärztin in Absprache mit Ihnen fest.

Während der Operation fährt ihr Arzt / Ärztin mit der Sentimag®-Sonde über die Haut in der Achselhöhle um die ungefähre Lage des Wächterlymphknoten zu identifizieren. An dieser Stelle wird ein kleiner Schnitt gemacht. Wenn der Tumor in der Nähe der Achselhöhle liegt, ist manchmal kein gesonderter Schnitt in der Achselhöhle für die Lymphknotenentfernung notwendig. Mit der Sonde wird dann der Lymphknoten mit dem angereicherten Tracer identifiziert und gezielt entfernt. In manchen Fällen gibt es mehrere (meist 2-3) anreichernde Wächterlymphknoten, die entfernt werden.

Risiken und mögliche Komplikationen

- **Überempfindlichkeitsreaktionen / allergische Reaktionen**
(z.B. Atemstörungen, Herz-Kreislauf-Reaktion, Übelkeit, Erbrechen, Schwindel): sehr selten, kann bei versehentlicher Injektion in das Blutgefäßsystem (intravasale Injektion) vorkommen
- **Haut- / Gewebe-/Nervenschäden** durch die Einspritzung in das Gewebe: sehr selten
Selten kann es zu Schmerzen an der Injektionsstelle kommen.

Erstellt: Nixdorf Freigabe: Prof. Hitschold	Verteiler/Gynäkologie/Standards-Gyn/Vordrucke, Anleitungen	Seite 2 Druckdatum 30.05.2022
--	---	----------------------------------

Abbildung 3-2: Patienten-Aufklärung Sentinel-Markierung Magtrace®/Sentimag®

	Patienten-Aufklärung Sentinel-Markierung Magtrace®/Sentimag®	KW-BZ-FB-302
Brustzentrum		Version 1 / 05-2022

- **Infektion:** sehr selten;
durch Keimstreuung zu einer lebensbedrohlichen Blutvergiftung (Sepsis), die stationär mit Antibiotika behandelt werden muss.
- **Blutergüsse** und / oder **Nachblutungen** im Bereich der Einstichstelle: selten
- **Braune Hautverfärbung in der Umgebung der Injektionsstelle:** selten
Die Verfärbung ist durch den Eisenanteil im Tracer verursacht, und kann vorübergehend aber auch länger anhaltend sein.
- **Beeinflussung von MRT-Untersuchungen**
Durch das enthaltene Eisenoxid kann es im Bereich der Brust und der Achselhöhle durch geringe Mengen verbliebenen Tracer zur Beeinflussung vom MRT –Untersuchungen kommen, die dann schlechter ausgewertet werden können.
In der Regel sind zur Beurteilung der Brust nach einer Brustkrebsoperation die Mammografie und Ultraschall der Standard, beide Verfahren werden durch die Verwendung von Magtrace® nicht beeinflusst. Nur in bestimmten Situationen (z.B. bei erblichem Brustkrebs) sind regelmäßige MRT-Untersuchungen erforderlich. Sollte dies auf Sie zutreffen, wird ihr Arzt ggf. ein anderes Markierungsverfahren für Sie wählen.

Nicht angewendet werden sollte Magtrace® bei

- **Empfindlichkeit / Allergie gegenüber Eisenoxid und Dextran**
- **Wenn bei Ihnen eine Eisenüberladungskrankheit vorliegt**
- **Wenn sie schwanger sind oder stillen**
- **Wenn sie Metallimplantate in der Nähe der vorraussichtlichen Lage des Wächterlymphknotens haben (z.B Herzschrirtmacher, Schulterprothese)**

Die magnetische Markierung des Wächterlymphknoten mit dem Magtrace® / Sentimag® -System ist eine etablierte Methode zur Markierung von Wächterlymphknoten, die ohne radioaktives Material auskommt und aufgrund der zeitlichen Flexibilität viele Vorteile bietet. Sie wird in Deutschland, in Europa und den USA in vielen Brustzentren angeboten und durchgeführt. Ihr betreuender Arzt / Ärztin Ihnen wird im Aufklärungsgespräch alle Fragen hierzu beantworten

Erstellt: Nixdorf Freigabe: Prof. Hitschold	Verteiler/Gynäkologie/Standards-Gyn/Vordrucke, Anleitungen	Seite 3 Druckdatum 30.05.2022
--	---	----------------------------------

Abbildung 3-3: Patienten-Aufklärung Sentinel-Markierung Magtrace®/Sentimag®

 Brustzentrum	Patienten-Aufklärung Sentinel-Markierung Magtrace®/Sentimag®	KW-BZ-FB-302
		Version 1 / 05-2022

Arztanmerkungen zum Aufklärungsgespräch

Einwilligung

Den Aufklärungsbogen habe ich gelesen und verstanden. Über die geplante Untersuchung, Untersuchungsalternativen, deren Vor- und Nachteile, Art und Bedeutung der Untersuchung, Risiken und mögliche Komplikationen sowie medizinisch erforderliche Neben – und Folgeeingriffe wurde im Aufklärungsgespräch mit

der Ärztin / dem Arzt _____

ausführlich informiert.

Die Patienteninformation des Sentimag®-Magtrace® -Systems habe ich erhalten.

Ich konnte alle mir wichtigen Fragen stellen, sie wurden vollständig und verständlich beantwortet. Ich habe **keine weiteren Fragen**, fühle mich ausreichend informiert, **benötige keine weitere Bedenkzeit** und **willige** hiermit in die Untersuchung **ein**.

Ort, Datum, Uhrzeit Patientin / Patient / Sorgeberechtigter

Arzt / Ärztin

Abbildung 3-4: Patienten-Aufklärung Sentinel-Markierung Magtrace®/Sentimag®

 Brustzentrum	Sentinel Node- Dokumentationsbogen	KW-BZ-FB-301
		Version 3 / 05-2022

Patientin:

Diagnose:

Seite:

Geplante Markierung: Technetium 99 Magtrace / Sentimag Patent-Blau

Kontraindikationen:

Schwangerschaft	JA	NEIN
Allergie (Tracer)	JA	NEIN
Zweitkarzinom	JA	NEIN
Eisenüberladungserkrankungen (Magtrace)	JA	NEIN
Metallimplantate in Axillanähe (Magtrace)	JA	NEIN
Geplante MRT –Diagnostik der Mamma (Magtrace) (z.B. im Rahmen der Hochrisiko-Vor/Nachsorge)	JA	NEIN

Indikationen:

Karzinom histologisch gesichert:	JA	NEIN
Klinisches Tumorstadium	<input type="checkbox"/> cT1 <input type="checkbox"/> cT2 <input type="checkbox"/> cT3	
Klinischer / sonografischer LK-Status	<input type="checkbox"/> cN0 <input type="checkbox"/> cN+	
Patientin ist ausführlich über den Eingriff aufgeklärt:	JA	NEIN

Anmeldung Nuklearmedizin erfolgt (bei geplanter Tc-Markierung)	JA	NEIN
---	----	------

Injektion Magtrace: 1 ml 2 ml am _____

peritumoral subareolär durch _____

OP-Datum / Prozedere: _____

Datum und Unterschrift der Patientin _____

Unterschrift des aufklärenden Arztes _____

Erstellt: Züfle / Nixdorf Freigabe: Prof. Hitschold	Verteiler/Gynäkologie/Standards-Gyn	Seite 1 Druckdatum 23.05.2022
--	-------------------------------------	----------------------------------

Abbildung 3-5: präoperatives Dokumentationsbogen des Sentimag-Verfahrens

3.2.2 Die Injektionstechnik

Es gibt zwei Kategorien der interstitiellen Verabreichung des Tracers: tiefe Injektion (intratumoral und peritumoral) und oberflächliche Injektion (intradermal, subdermal, subareolar und periareolar).

Die Ergebnisse mehrerer Studien stützen die Annahme, dass mit allen Injektionsmodalitäten axilläre SLN genau identifiziert werden können, und für alle Injektionsmethoden wurden zufriedenstellende SLN-Erkennungsraten in der Axilla berichtet [51].

Wenn also nur ein axilläres Staging angestrebt wird, kann eine oberflächliche Tracer- Injektion (periareolar, subareolar, subdermal, intradermal) einer tiefen Injektion (peritumoral, intratumoral) vorgezogen werden, da die axillären SLN besser und schneller sichtbar sind.

Noch ist nicht eindeutig geklärt, wie hoch das Risiko für intramammäre Lymphknotenmetastasen ist. Wenn der operative Ansatz extraaxilläre SLNs umfassen sollte, ist eine tiefe Injektion (intratumoral und peritumoral) zu bevorzugen [52]. Das ist beim Mammakarzinom aber nur ausnahmsweise und bei speziellen Fragestellungen der Fall.

Bei unseren Patientinnen erfolgte eine subareoläre Injektion. Die Injektion von Magtrace® wurde bis zu 18 Tage vor dem Operationstag durch eingearbeitetes ärztliches Personal vorgenommen. Bei vorliegender Einverständniserklärung der Patientin wurde nach Lagerung und Desinfektion der Brust ein Depot von 1,0 ml Magtrace® subareolär appliziert (siehe Abbildung 3.6). Nach der Injektion folgte eine leichte Massage der Brust über wenige Minuten.



Abbildung 3-6: Subareoläre Injektion von Magtrace®

3.3 Die Operation

Nach Identifikation, Narkoseeinleitung und Lagerung der Patientin, erfolgte die Operation des Primärtumors.

Der Zugang zur Axilla erfolgte entweder ausgehend von dem mammären Zugang im oberen Quadranten, wo Radiärschnitte häufig sinnvoll sind, oder von einer Mastektomiewunde sowie separat als gerade oder geborgene maximal 4 cm lange Hautinzision lateral des Pectoralisrandes etwas unterhalb der Axilla-Haargrenze in der vorderen Axillarlinie.

Nach Eichen der Handsonde sucht man das Punctum maximum des paramagnetischen Effektes auf. Dabei wurden alle metallhaltige OP-Instrumente distanziert. Der Wechsel auf Metallfreie Instrumente sowie die Wiederholung der Kalibrierung in der Axilla waren je nach Situs erforderlich (siehe Abbildung 4.7). Nach Hautinzision und Durchtrennung der axillären Faszie wurde das Gewebe schonend stumpf präpariert.

Jeder braun verfärbte Lymphknoten mit paramagnetischer Aktivität galt als SN und wurde einzeln unter Schonung der neuronalen und vaskulären Strukturen in der Axilla entnommen. Die braune Verfärbung unterstützte die visuelle Lokalisation der Lymphknoten (Abbildung 3.8).

Nach Exzision des SN wurde das Operationsgebiet auf weitere Restaktivität untersucht.

Abschließend wurde die Wundhöhle digital nach weiteren tastbaren Lymphknoten untersucht. Suspekte, derbe und vergrößerte Lymphknoten wurden ebenfalls entnommen.

Bei klinisch auffälligem Sentinellymphknoten wurde dieser ebenfalls zur Schnellschnittuntersuchung geschickt. Bei nachgewiesener Metastasierung in der oder den Sentinellymphknoten durch die Pathologie oder bei frustraner Sentinelnodebiopsie, wurde zusätzlich eine erweiterte axilläre Lymphknotendissektion der Level I und II durchgeführt, wenn dies in der jeweils vorliegenden onkologischen Situation ausweislich der geltenden Leitlinien erforderlich oder sinnvoll war. Alle entnommenen Lymphknoten wurden zur histopathologischen Auswertung in die Pathologie gesendet.

Die paramagnetische Aktivität (Counts) sowie die Braunfärbung der Sentinellymphknoten wurden postoperativ auf einem speziellen Bogen zur anschließenden Auswertung dokumentiert (siehe Abbildung 3.9).

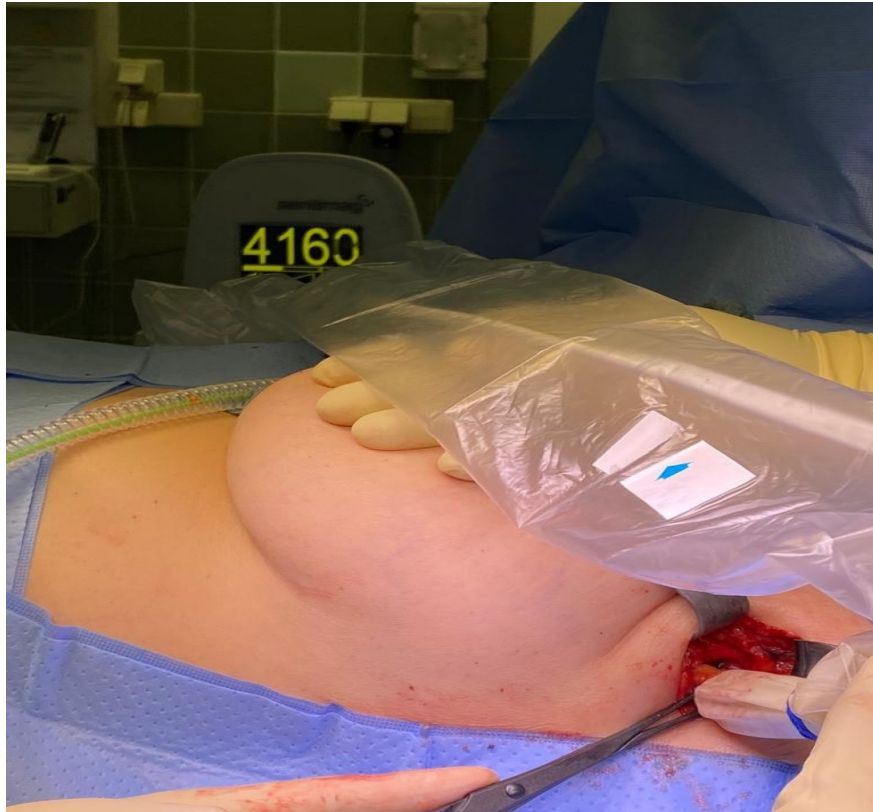


Abbildung 3-7: Detektion eines SLN, Aktivität 4160 Counts

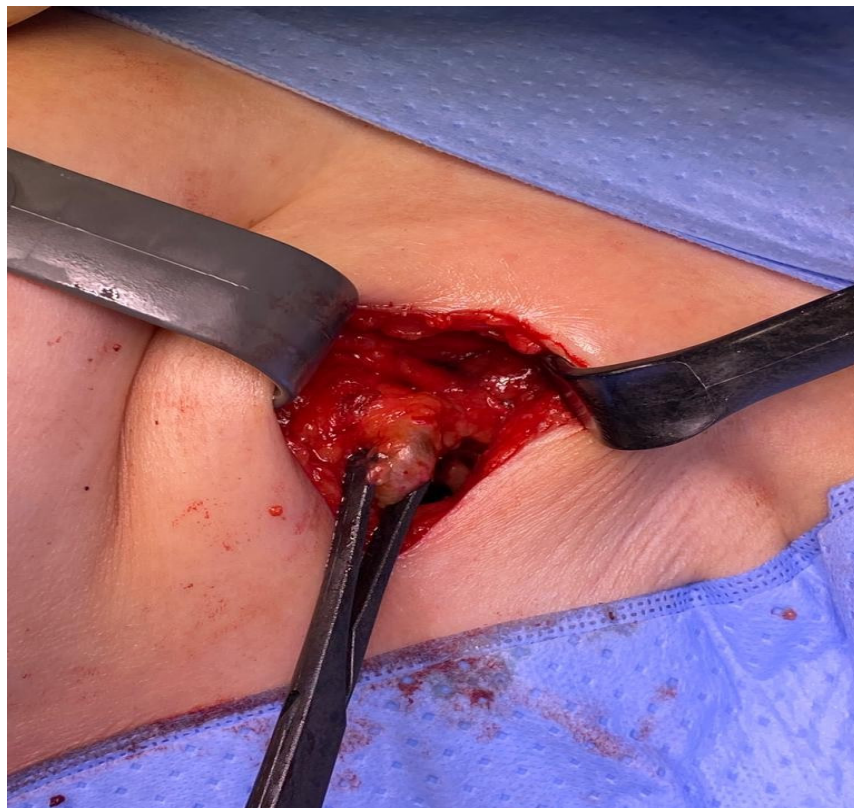


Abbildung 3-8: Braun verfärbter Sentinel, metallfreie Instrumente

3.4 Histologische Aufarbeitung des SLN

Für die histopathologische Aufarbeitung von SLN gelten besondere Anforderungen [53]. Die Aufarbeitung wird in Serien stufenweise durchgeführt. Der Stufenabstand sollte nicht größer als 250 µm sein, um eine mögliche Tumorzellinfiltration zu erkennen. Die Verwendung von immunhistochemischen Untersuchungen kann die Identifizierung von Mikrometastasen und isolierte Tumorzellen erleichtern. Zu erfassen sind hierbei Makrometastasen und Mikrometastasen oder einzelne Tumorzellen. Voraussetzung für den Nachweis aller Metastasen ab 2 mm ist das vollständige Eintauchen der Lymphknoten und die gleichmäßige Verteilung der Ebenen bei der Erstellung histologischer Schnitte. Die Dicke der Schnitte darf 3 mm nicht überschreiten [53].

Die Klassifikation des SN erfolgt anhand der von der International Union Contre le Cancer (UICC) vorgeschlagenen Richtlinien [53]:

pNX (sn): SN kann histologisch nicht beurteilt werden.

pN0 (sn): Histologisch keine Lymphknotenmetastasen

pN1 (sn): Befall des SN

Ist ein SN mit zusätzlichen Methoden untersucht worden, sollte dieser als folgt klassifiziert werden [53],[54]:

pN0 (i-)(sn): histologisch keine SN-Metastasen, bei morphologischer Untersuchung isolierte Tumorzellen nicht nachweisbar

pN0(i+)(sn): histologisch keine SN-Metastasen, bei morphologischer Untersuchung isolierte Tumorzellen nachweisbar

pN0(mol-)(sn): histologisch keine SN-Metastasen, negativer Befund bei molekularpathologischer Untersuchung

pN0(mol+)(sn): histologisch keine SN-Metastasen, positiver Befund bei molekularpathologischer Untersuchung

Die Dokumentation des histopathologischen Befundes erfolgt entsprechend der TNM-Klassifikation [41],[54]:

- 1) Makrometastase (pN1) sind > 0,2 cm.
- 2) Mikrometastase (pN1mi) sind > 0,2 mm und <0,2 cm.
- 3) Isolierte oder in Gruppen nachgewiesene Tumorzellen im SN: bei Nachweis durch immunhistochemischer Untersuchung pN0(i+)(sn) oder mit morphologischen Methoden pN0 (mol+)(sn).

- 4) Tumorfrei: Metastasenfreier SN ohne Nachweis isolierter Tumorzellen nach zusätzlicher Untersuchung in Stufenschnitten und/oder zusätzlicher immunhistochemischer Untersuchung pN0(i-)(sn).

Nach zahlreichen Studien wurde international festgelegt, dass das Ziel der SLN-Bewertung durch Pathologen nicht darin bestehen sollte, mikrometastatische Erkrankungen zu erkennen. Es besteht keine Notwendigkeit, routinemäßig mehrere Hämatoxylin/Eosin HE-Stufen, Keratin- Immunhistochemie (IHC) oder molekulare Assays durchzuführen, um kleine okkulte Metastasen zu erkennen. Der Nachweis aller Mikrometastasen auf diese Weise ist für die therapeutische Entscheidungsfindung nicht erforderlich, da das Vorhandensein von Mikrometastasen nicht mehr zwangsläufig zu einer zusätzlichen Behandlung in der Achselhöhle führt und die klinische Bedeutung gering zu sein scheint. Die so gewonnenen Informationen werden sich kaum auf die Behandlung und Prognose der Patienten auswirken [55].

Es muss jedoch eingeräumt werden, dass es Situationen gibt, in denen die Keratin- IHC an Lymphknoten nützlich und angemessen ist, vor allem bei der Suche nach Metastasen des klassischen lobulären Karzinoms mit niedrigem nukleärem Grad und Bild. Es kann sehr schwierig sein, das verstreute Muster von Tumorzellen zu erkennen, und es ist möglich, eine fast unsichtbare signifikante Tumorlast innerhalb der Lymphknoten zu übersehen. Die routinemäßige Verwendung von Keratin-IHC bei der Bewertung der SLN wird in diesem Fall empfohlen. Darüber hinaus kann Keratin IHC zur Identifizierung von Zellen verwendet werden, die auf HE zu sehen sind, aber nur schwer als epithelial klassifiziert werden können.

3.5 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte unter Verwendung des Statistikprogrammes SPSS 23.0 (SPSS Chicago, IL).

Für kategoriale Variablen wurden absolute und relative Häufigkeiten angegeben.

Für mögliche Abhängigkeiten zwischen Variablen wurden Kreuztabellen erstellt und ein Chi-Quadrat-Test durchgeführt. Der p-Werte $< 0,05$ wurde als statistisch auffällig bewertet. Die Angabe der p-Werte erfolgte entsprechend der Ausgabe des SPSS.

Zur graphischen Darstellung der Ergebnisse wurden Balkendiagramme, Histogramme und Kreisdiagramme eingesetzt.

4 Ergebnisse

Es wurden Daten von 156 Patientinnen mit Mammakarzinom aus dem Zeitraum von Mai 2022 bis Juli 2023 in unserer Statistik einbezogen.

3 Patientinnen hatten ein Mammakarzinom beidseits, Sie erhielten ebenfalls die SNLB beidseits und wurden doppelt in der Statistik gezählt. Daraufhin erfolgte die Auswertung von Insgesamt 159 Patientinnen mit Sentinellymphknotenbiopsien mittels Sentimag®-Verfahren.

4.1 Altersverteilung

Die jüngste Patientin war zum Zeitpunkt der Operation 23 Jahre alt, die älteste Patientin 88 Jahre alt. Das Durchschnittsalter betrug 62 +/- 12 Jahre, bei einem Median von 62 Jahren (s. Abb. 4.1).

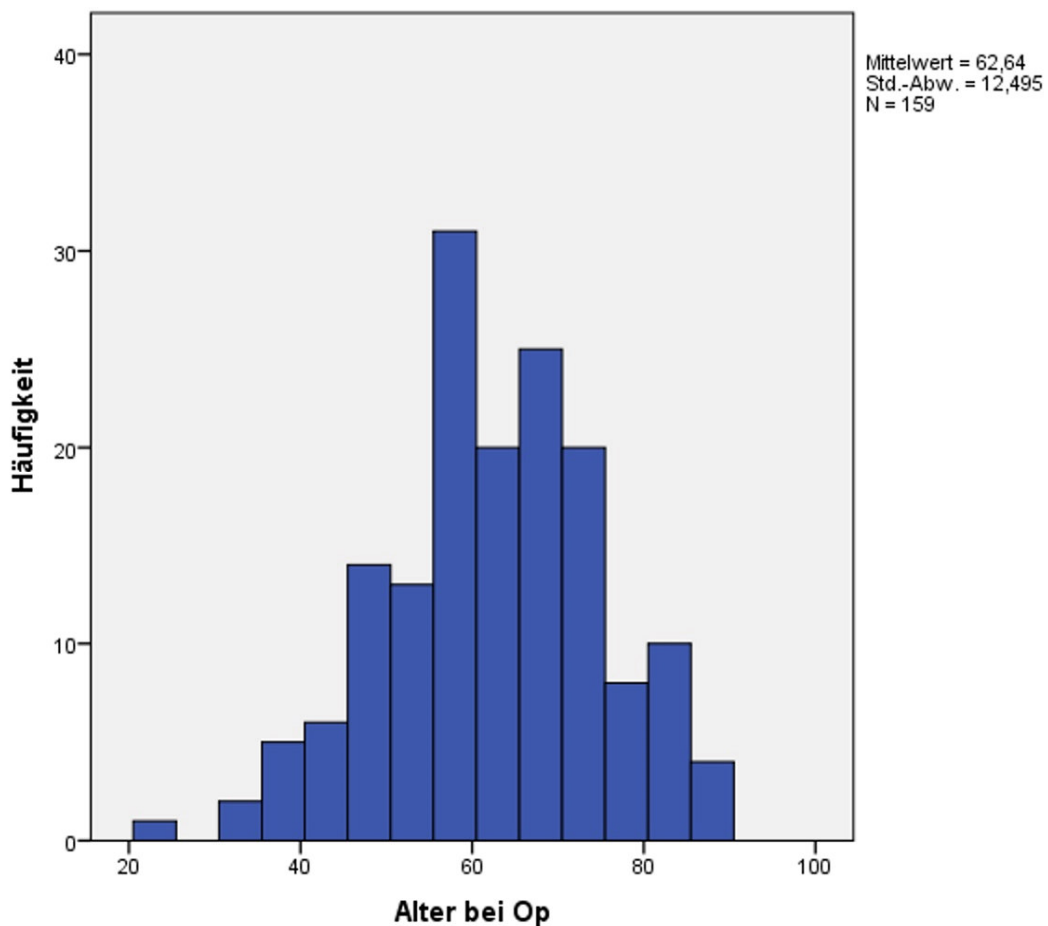


Abbildung 4-1: Histogramm Altersverteilung

4.2 primär systemische Therapie

Von den 159 Patientinnen, erhielten 29 (18,2 %) eine primär systemische Therapie (s. Tab. 4.1, Abb. 4.2).

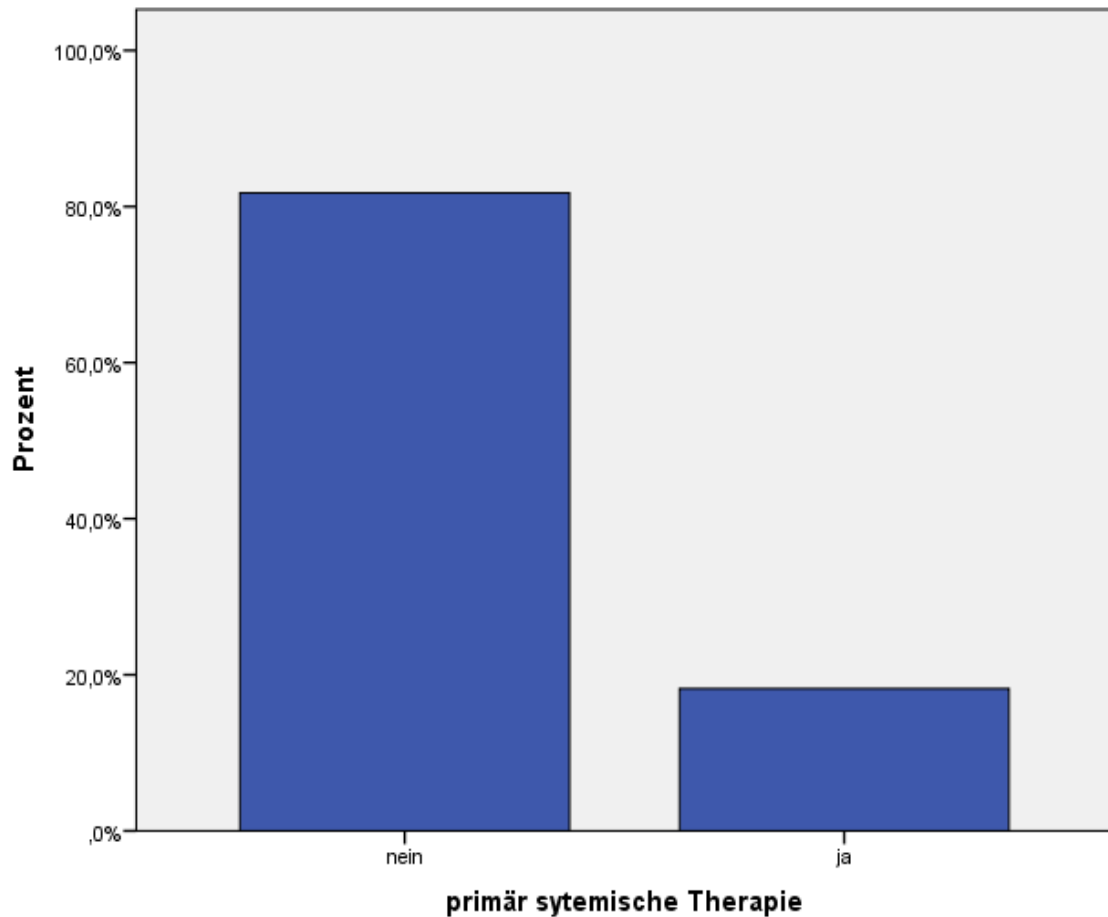


Abbildung 4-2: Verteilung primär systemische Therapie

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
nein	130	81,8	81,8	81,8
ja	29	18,2	18,2	100,0
Gesamt	159	100,0	100,0	

Tabelle 4-1: Häufigkeitsverteilung der Anzahl der Patientinnen nach PST

4.3 Menopausenstatus

129 Patientinnen zeigten einen postmenopausalen Hormonstatus (81,1 %), 24 Frauen (15,1 %) waren prämenopausal und 6 Patientinnen (3,8 %) perimenopausal. (s. Tab. 4.2).

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
postmenopausal	129	81,1	81,1	81,1
prämenopausal	24	15,1	15,1	96,2
perimenopausal	6	3,8	3,8	100,0
Gesamt	159	100,0	100,0	

Tabelle 4-2: Häufigkeitsverteilung des Menopausenstatus

4.4 Screening

Von den 159 Patientinnen kamen insgesamt 92 (57,9 %) aus einem Mammographiescreeningzentrum (s. Tab. 4-3).

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
nein	92	57,9	57,9	57,9
ja	67	42,1	42,1	100,0
Gesamt	159	100,0	100,0	

Tabelle 4-3: Häufigkeitsverteilung der Patientinnen aus dem Screeningzentrum

4.5 Tastbefund

Bei 84 Patientinnen (52,8 %) fand sich ein Tastbefund, bei 75 Patientinnen (47,2 %) war der Tumor nicht tastbar (s. Tab. 4.4).

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
nein	75	47,2	47,2	47,2
ja	84	52,8	52,8	100,0
Gesamt	159	100,0	100,0	

Tabelle 4-4: Häufigkeitsverteilung der Patientinnen aus dem Tastbefund

4.6 Sonographischer Befund

Bei 20 Patientinnen (12,6 %) fand sich kein sonographisches Korrelat zum Tumor, bei 139 Patientinnen (87,4 %) war dieser sonographisch darstellbar (s. Tab. 4.5)

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
nein	20	12,6	12,6	12,6
ja	139	87,4	87,4	100,0
Gesamt	159	100,0	100,0	

Tabelle 4-5: Häufigkeitsverteilung der Patientinnen mit einem Sono-Befund

4.7 Tumorlokalisierung

Bei 74 Patientinnen (46,5 %) befand sich das Mammakarzinom auf der rechten Seite, bei 85 Patientinnen (53,5 %) war dieses auf der linken Seite lokalisiert (s. Tab. 4.6)

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
rechts	74	46,5	46,5	46,5
links	85	53,5	53,5	100,0
Gesamt	159	100,0	100,0	

Tabelle 4-6: Häufigkeitsverteilung der Patientinnen mit einem Tastbefund

4.8 Diagnosesicherung

Die Diagnosesicherung vor der Operation erfolgte per Stanzbiopsie bei 142 Patientinnen (89,3%). Bei 12 Patientinnen (7,5 %) wurde eine Vakuumbiopsie durchgeführt, bei 5 Patientinnen (3,1%) wurde die Diagnose nach Mamma-DE bei unklarem oder primär sonographisch benignem Befund gestellt. (s. Tab. 4.7, Abb. 4.3).

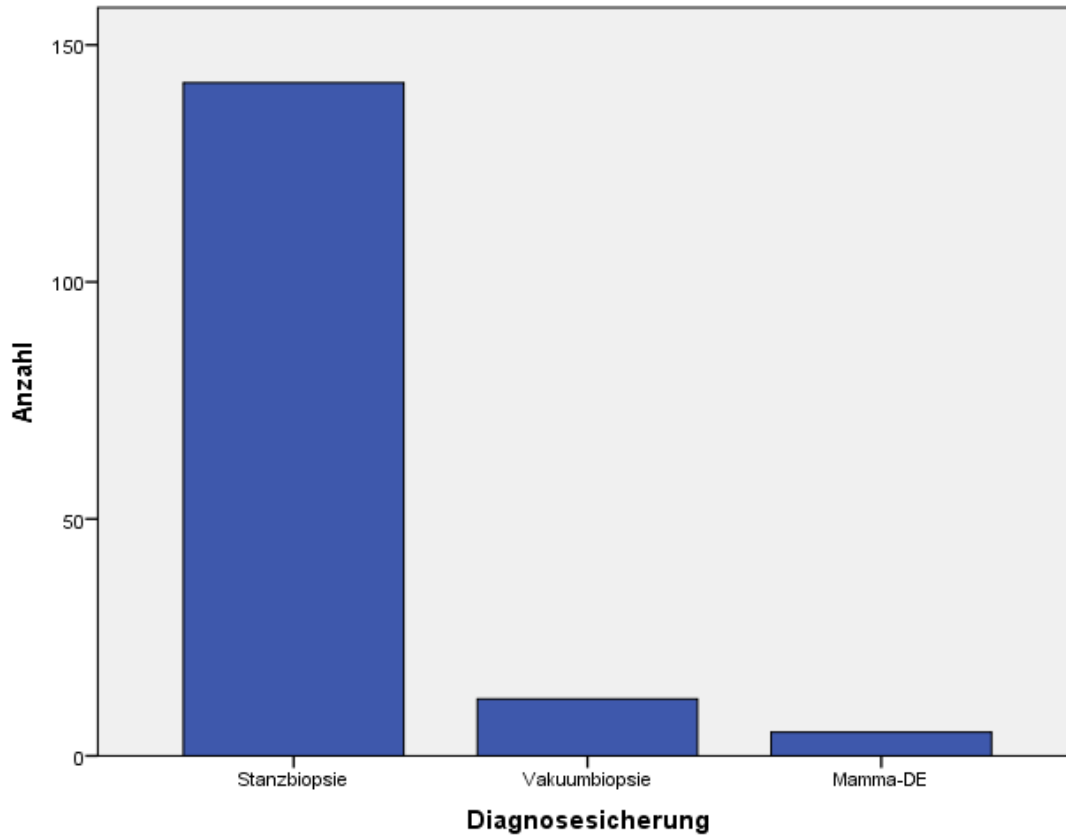


Abbildung 4-3: Häufigkeitsverteilung der primären Diagnosesicherung

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Stanzbiopsie	142	89,3	89,3	89,3
Vakuumbiopsie	12	7,5	7,5	96,9
Mamma-DE	5	3,1	3,1	100,0
Gesamt	159	100,0	100,0	

Tabelle 4-7: Häufigkeitsverteilung der primären Diagnosesicherung

4.9 klinisches Tumorstadium

Bei 108 Patientinnen (67,9 %) fand sich das klinische Tumorstadium cT1, bei 40 Patientinnen (25,2 %) das Tumorstadium cT2, bei 1 Patientin (0,6 %) das Tumorstadium cT3, und 2 Patientinnen (1,3 %) das Tumorstadium cT4b (s. Abb. 4.4).

Der Nodalstatus war klinisch bei allen Patientinnen (100 %) auch bei klinisch größeren Tumoren cN0, da dies als Einschlusskriterium für die Sentinellymphknotenbiopsie galt.

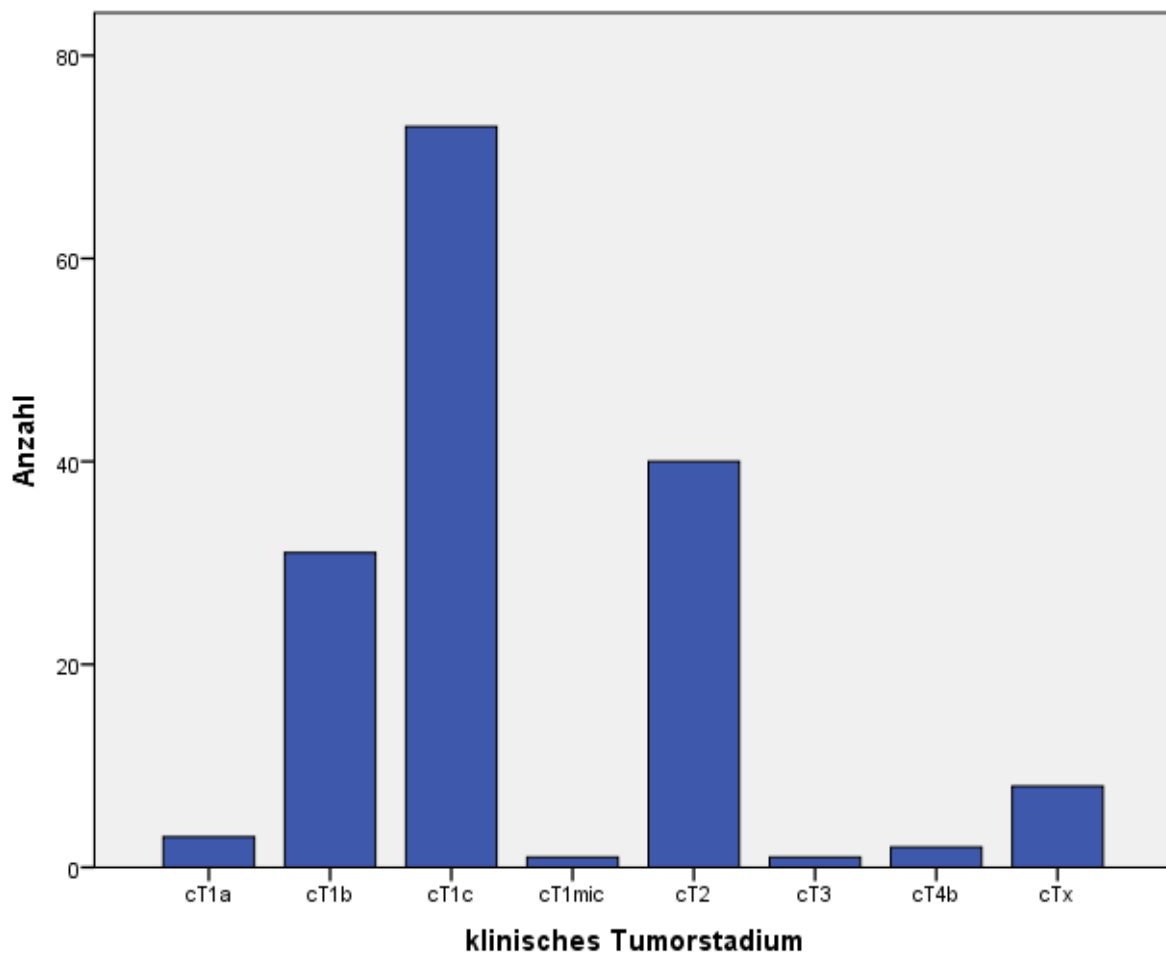


Abbildung 4-4: Häufigkeitsverteilung des klinischen Tumorstadiums

4.10 Primäre Histologie

Die primäre Histologie ergab bei insgesamt 119 Patientinnen (74,9 %) als häufigster Typ ein invasiv duktales Mammakarzinom gefolgt vom invasiven lobulären Mammakarzinom bei 27 Patientinnen (17 %) und andere Subtypen (s. Abb. 4.5, Tab 4.8).

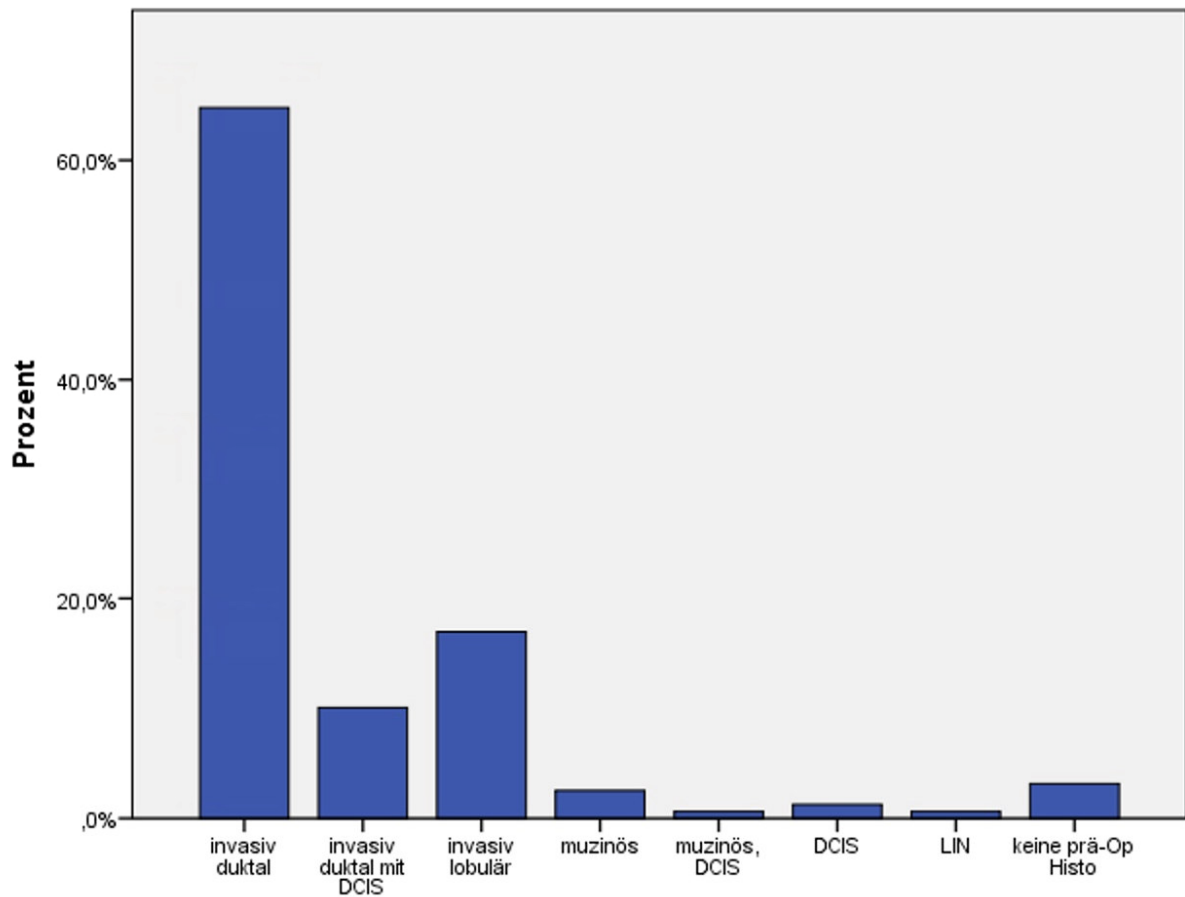


Abbildung 4-5: Häufigkeitsverteilung der primären Histologie

		histologischer Typ			
		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	invasiv duktal	103	64,8	64,8	64,8
	invasiv duktal mit DCIS	16	10,1	10,1	74,8
	invasiv lobulär	27	17,0	17,0	91,8
	muzinös	4	2,5	2,5	94,3
	muzinös, DCIS	1	,6	,6	95,0
	DCIS	2	1,3	1,3	96,2
	LIN	1	,6	,6	96,9
	keine prä-Op Histo	5	3,1	3,1	100,0
	Gesamt	159	100,0	100,0	

Tabelle 4-8: Häufigkeitsverteilung des klinischen Tumorstadiums

4.10.1 Tumorgrading

Nach primär histologischer Aufarbeitung wurde bei 25 Patientinnen (15,7 %) G1-Tumoren festgelegt, die Mehrheit 92 (57,9 %) waren G2-Tumoren, bei 33 (20,8 %) handelte sich um G3-Tumore, bei 9 Patientinnen war das Grading vor der Sentinellymphknotenbiopsie nicht untersucht. (s. Abb. 4.6, Tab. 4.9).

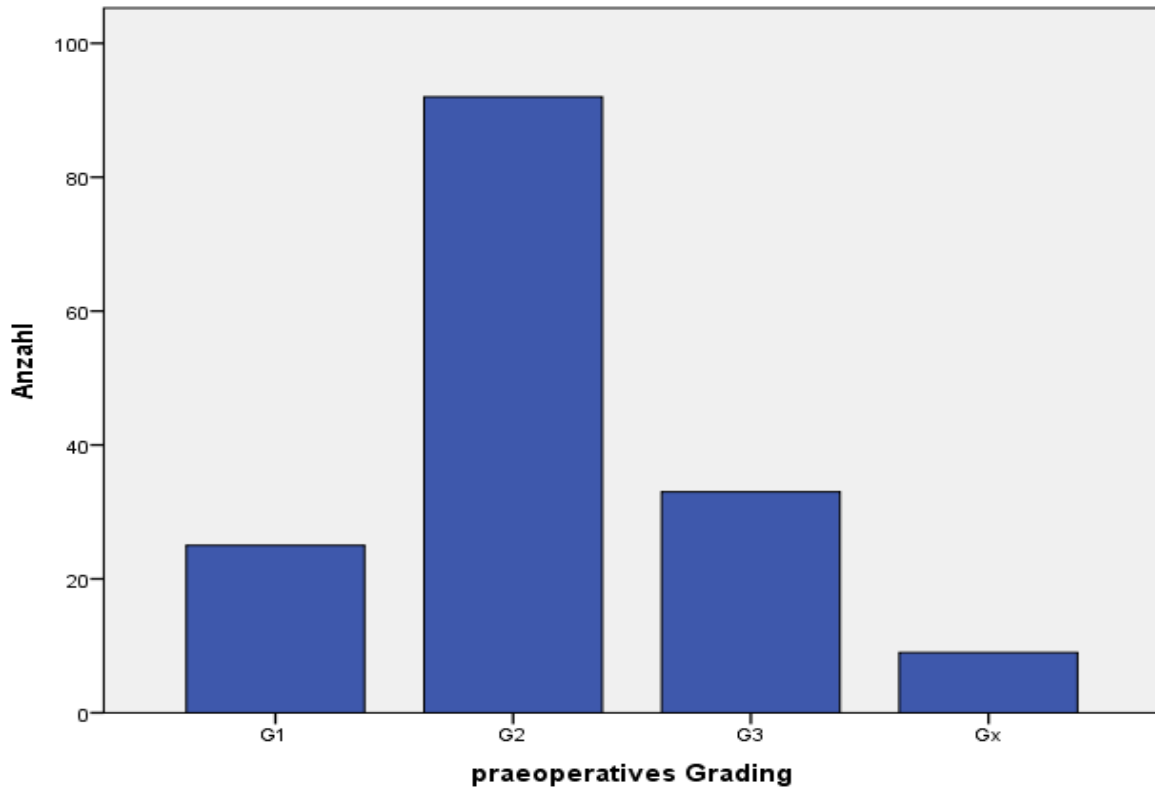


Abbildung 4-6: Häufigkeitsverteilung des primären Tumorgradings

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
G1	25	15,7	15,7	15,7
G2	92	57,9	57,9	73,6
G3	33	20,8	20,8	94,3
Gx	9	5,7	5,7	100,0
Gesamt	159	100,0	100,0	

Tabelle 4-9: Häufigkeitsverteilung des primären Tumorgradings

4.10.2 Hormonrezeptorstatus

Bei 14 Patientinnen (8,8 %) fand sich ein negativer Östrogenrezeptorstatus, bei 145 (91,2 %) ein positiver Östrogenrezeptorstatus. Bei 12 Patientinnen (7,5 %) fand sich ein negativer Progesteronrezeptorstatus, bei 145 (92,5 %) ein positiver Progesteronrezeptorstatus. (s. Tab 4.10 und Tab 4.11)

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
negativ	14	8,8	8,8	8,8
positiv	145	91,2	91,2	100,0
Gesamt	159	100,0	100,0	

Tabelle 4-10: Häufigkeitsverteilung des Östrogenrezeptorstatus

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
negativ	12	7,5	7,5	7,5
positiv	147	92,5	92,5	100,0
Gesamt	159	100,0	100,0	

Tabelle 4-11: Häufigkeitsverteilung des Progesteronrezeptorstatus

4.11 BMI der Patientinnen

65 Patientinnen (40,88 %) hatten ein Normalgewicht, 60 Patientinnen (37,74%) waren übergewichtig. Bei 20 Patientinnen (12,5%) fand sich eine Adipositas Grad I, bei 8 Patientinnen (5 %) eine Adipositas Grad II und bei 6 Patientinnen (3,7%) fand sich eine Adipositas Grad III. (s. Abb 4.7)

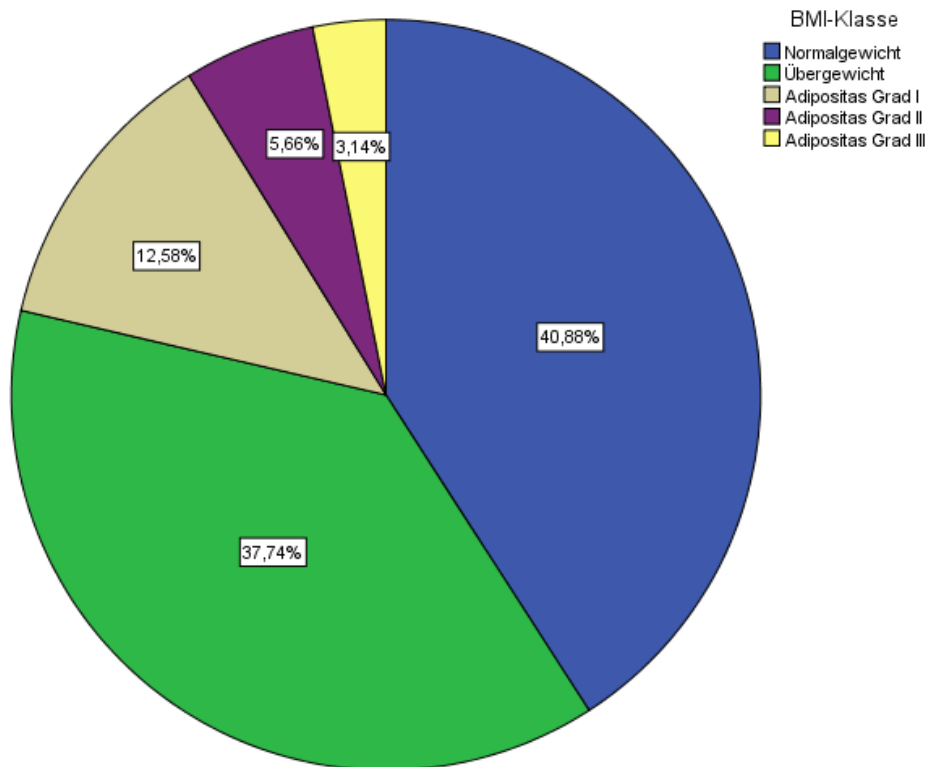


Abbildung 4-7: BMI-Verteilung der Patientinnen

4.12 Präoperative Injektion von Magtrace®

4.12.1 Injektionstage im Durchschnitt

Bei unseren Patientinnen erfolgte die Markierung des Sentinellymphknotens zwischen einem und 18 Tagen vor der Operation. Durchschnittlich wurde die Injektion von Magtrace® 3 ± 3 Tage vor der Operation vorgenommen (s. Abb. 4.8).

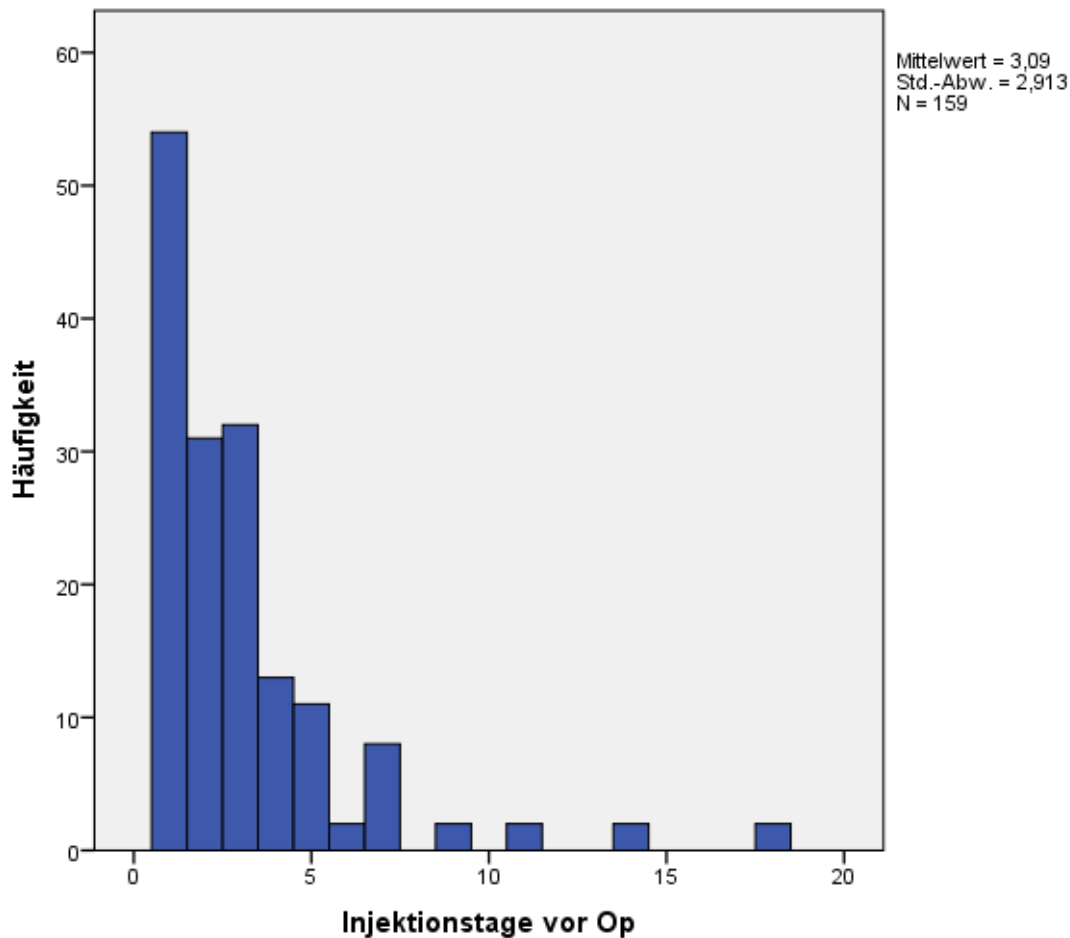


Abbildung 4-8: Häufigkeitsverteilung der Injektionstage vor Op

4.12.2 Injektionstage in Klassen gruppiert

Aus der Tabelle ergibt sich, dass die bei 87 Patientinnen (54,7%) die Markierung zwischen 2-5 Tage vor der Operation erfolgte, dies gefolgt von 54 Patientinnen (34%) wo die Markierung 1 Tag vor der Operation stattfand. Bei 4 Patientinnen (2,5%) wurde die Markierung 10-15 Tage vor Operation vorgenommen und nur bei 2 Patientinnen (1,3%) lag die Markierung über 15 Tage präoperativ (s. Tab. 4.13).

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
1 Tag vor Op	54	34,0	34,0	34,0
2-5 Tage vor Op	87	54,7	54,7	88,7
6-10 Tage vor Op	12	7,5	7,5	96,2
10-15 Tage vor Op	4	2,5	2,5	98,7
> 15 Tage vor Op	2	1,3	1,3	100,0
Gesamt	159	100,0	100,0	

Tabelle 4-12: Häufigkeitsverteilung der Injektionstage in Klassen

4.13 Intraoperativer Befund

4.13.1 Die Braunverfärbung der Haut

Die Braunverfärbung der Haut fand sich bei 53 Patientinnen (33,3 %) und trat bei allen Gewichtsklassen auf. Das bedeutet, dass die Braunfärbung der Haut unabhängig vom BMI der Patientinnen auftrat. (s.Abb. 4.9, Abb. 4.10)

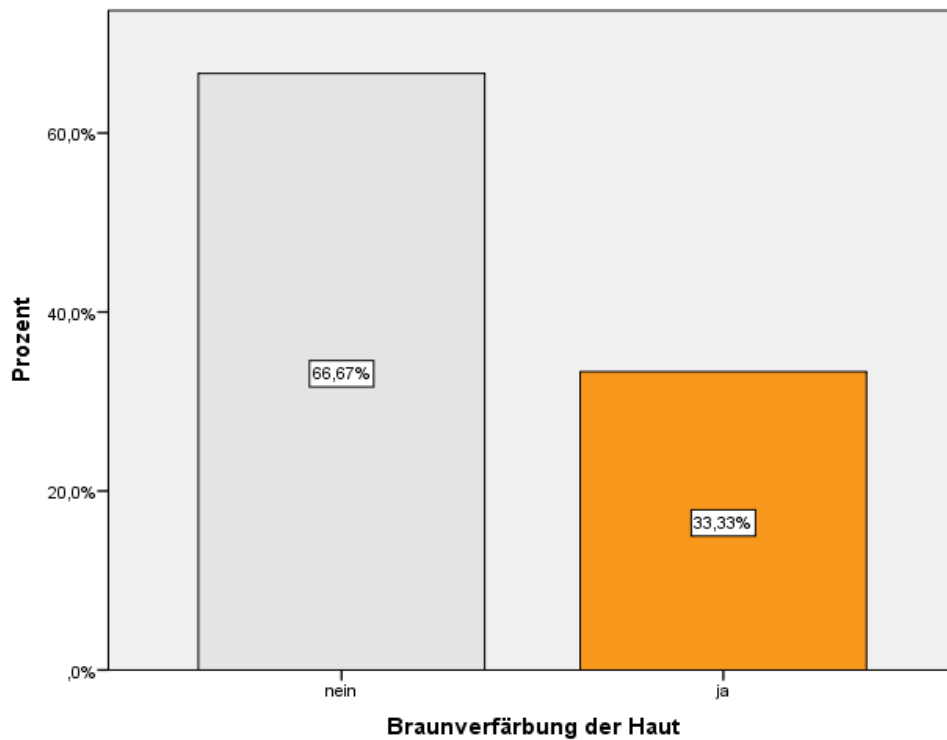


Abbildung 4-9: Häufigkeitsverteilung Hautverfärbung

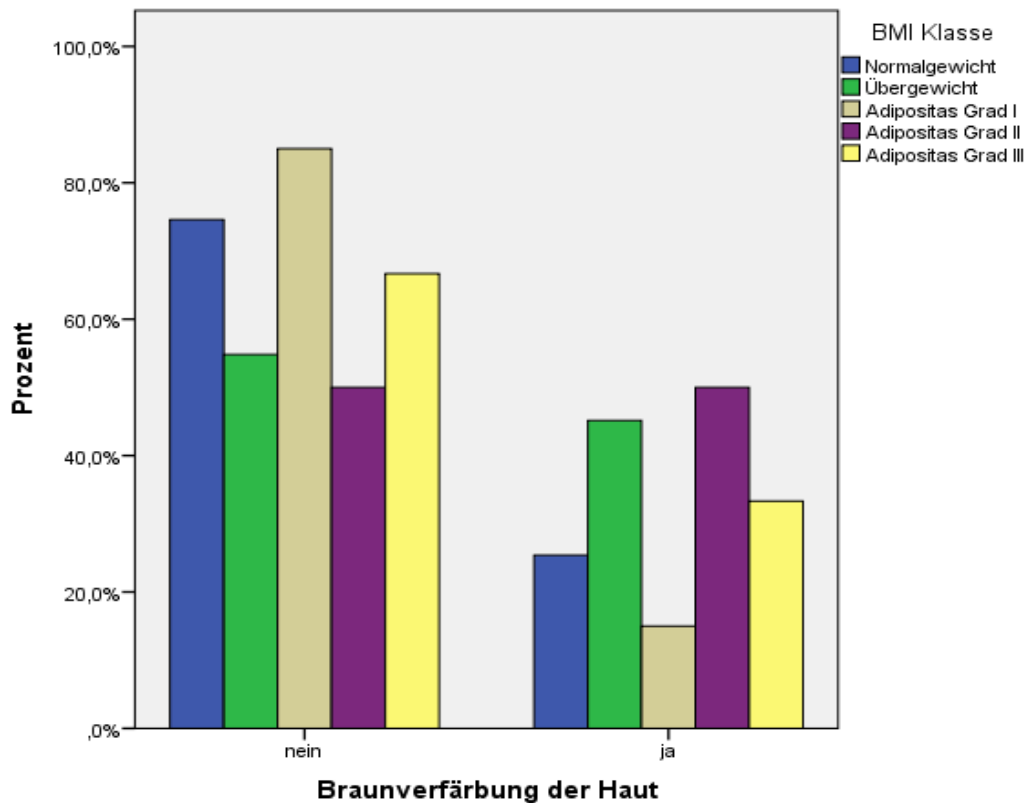


Abbildung 4-10: Hautverfärbung und BMI der Patientinnen

4.13.2 Intraoperative Darstellbarkeit des Sentinellymphknotens

4.13.2.1 Die Aktivität

Die intraoperative Detektion der/des Sentinellymphknoten mittels Sentimag®-Handsonde zeigte bei 137 Patientinnen (86,1 %) eine sehr gute (+++) Aktivität. In 6 Fällen (3,7 %) war die Aktivität gut (++), in 13 Fällen (8,1 %) war die Aktivität mäßig und in 3 Fällen (1,9 %) ließ sich keine Aktivität nachweisen (-) (s. Abb. 4.11, Tab 4.14).

Dies ergibt eine Detektionsrate von 98 Prozent mittels Sentimag®.

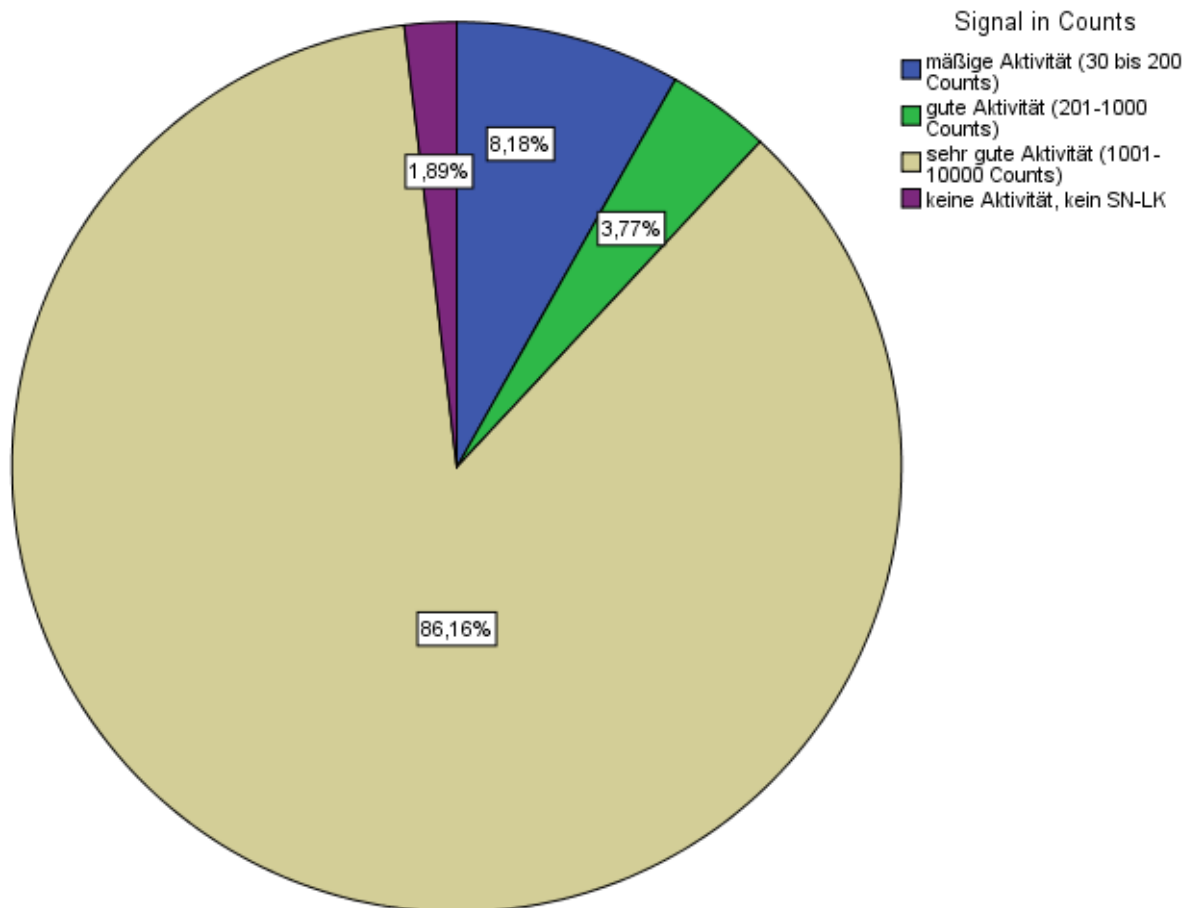


Abbildung 4-11: Häufigkeitsverteilung der intraoperativen Aktivität mittels Sentimag®

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
mäßige Aktivität (30 bis 200 Counts)	13	8,2	8,2	8,2
gute Aktivität (201-1000 Counts)	6	3,8	3,8	11,9
sehr gute Aktivität (1001-10000 Counts)	137	86,2	86,2	98,1
keine Aktivität, kein SN-LK	3	1,9	1,9	100,0
Gesamt	159	100,0	100,0	

Tabelle 4-13: Häufigkeitsverteilung der intraoperativen Aktivität mittels Sentimag®

4.13.2.2 Die Braunfärbung der Sentinellymphknoten

Intraoperativ zeigte sich Injektion von Magtrace® bei 103 Patientinnen (64,7 %) eine sehr gute (+++) Braunfärbung der/des Sentinellymphknoten. In 27 Fällen (16,9 %) war die Braunfärbung gut (++), in 15 Fällen (9,4 %) ließ sich eine mäßige Braunfärbung darstellen und in 11 Fällen (6,9 %) ließ sich keine Braunfärbung (-) nachweisen. (s. Abb. 4.12, Tab. 4.14).

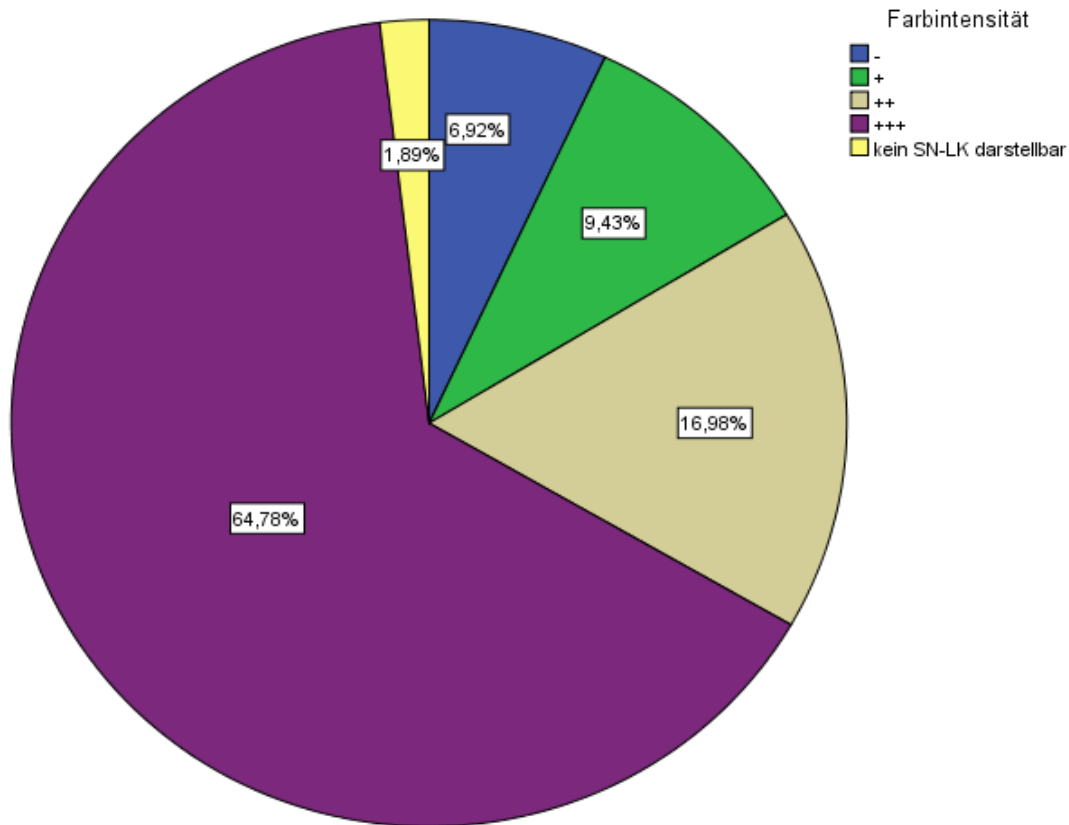


Abbildung 4-12: Häufigkeitsverteilung der Braunfärbung des Lymphknotens

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
-	11	6,9	6,9	6,9
+	15	9,4	9,4	16,4
++	27	17,0	17,0	33,3
+++	103	64,8	64,8	98,1
kein SN-LK darstellbar	3	1,9	1,9	100,0
Gesamt	159	100,0	100,0	

Tabelle 4-14: Häufigkeitsverteilung der Braunfärbung des Lymphknotens

4.13.3 Abhängigkeit von Aktivität in Lymphknoten und Farbintensität der Sentinellymphknoten

Aus der Kreuztabelle P-Wert <0,001 ist ein deutlicher Zusammenhang zwischen erhöhter Aktivität des Tracers Magtrace® in den Lymphknoten und Farbintensität des Lymphknotens auszugehen. Je stärker die Aktivität desto stärker die Farbintensität des Lymphknotens und umgekehrt (s. Tab 4.15).

Farbintensität * Signal in Counts Kreuztabelle

		Signal in Counts				Gesamt
		mäßige Aktivität (30 bis 200 Counts)	gute Aktivität (201-1000 Counts)	sehr gute Aktivität (1001-10000 Counts)	keine Aktivität, kein SN-LK	
Farbintensität -	Anzahl	7	0	4	0	11
	% innerhalb von Farbintensität	63,6%	0,0%	36,4%	0,0%	100,0%
+	Anzahl	4	4	7	0	15
	% innerhalb von Farbintensität	26,7%	26,7%	46,7%	0,0%	100,0%
++	Anzahl	2	1	24	0	27
	% innerhalb von Farbintensität	7,4%	3,7%	88,9%	0,0%	100,0%
+++	Anzahl	0	1	102	0	103
	% innerhalb von Farbintensität	0,0%	1,0%	99,0%	0,0%	100,0%
kein SN-LK darstellbar	Anzahl	0	0	0	3	3
	% innerhalb von Farbintensität	0,0%	0,0%	0,0%	100,0%	100,0%
Gesamt	Anzahl	13	6	137	3	159
	% innerhalb von Farbintensität	8,2%	3,8%	86,2%	1,9%	100,0%

Tabelle 4-15: Abgängigkeit intraoperativer Braunfärbung und Aktivität des Lymphknotens

4.14 Anzahl entfernte Lymphknoten

Im Mittel ließen sich 2,25 Lymphknoten entfernen (Standardabweichung 1,341) bei einer maximalen Exstirpation von 6 Sentinellymphknoten bei einer Patientin.

(s. Abb. 4.13).

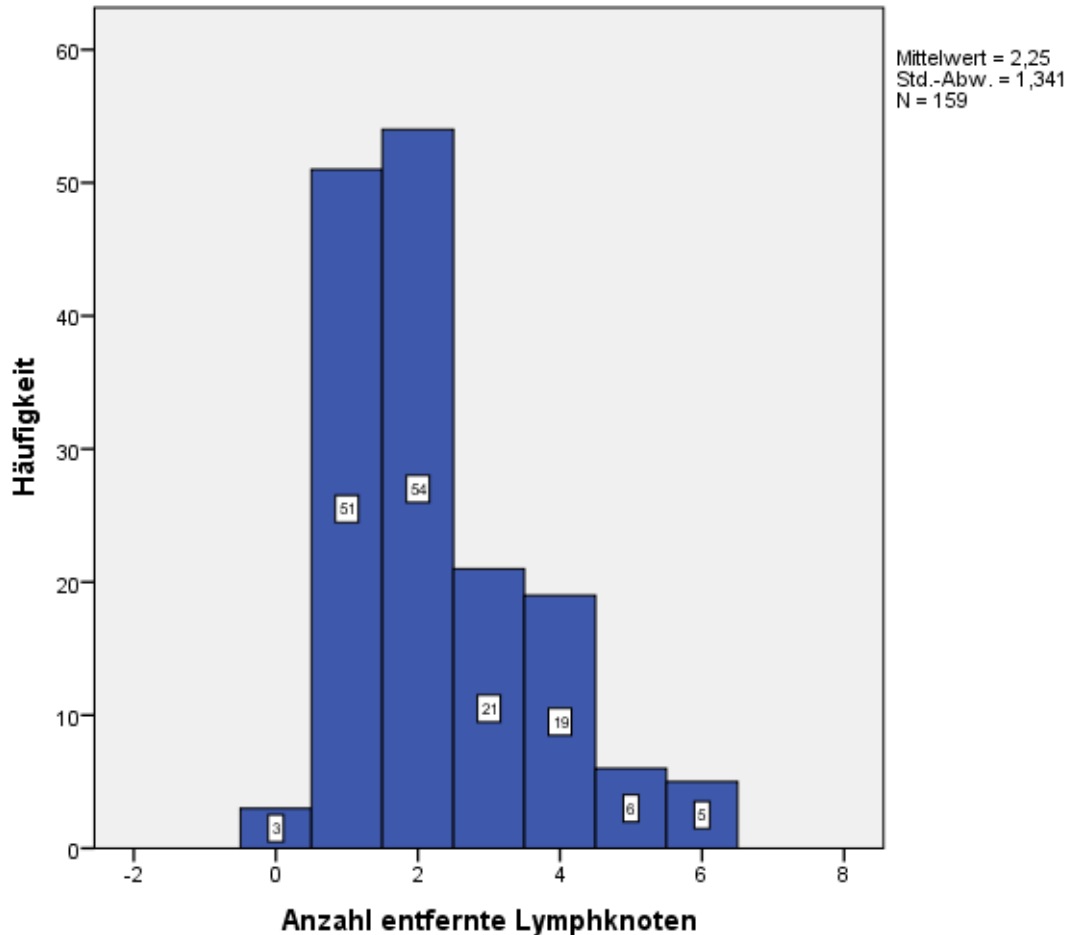


Abbildung 4-13: Anzahl entfernte Lymphknoten im Histogramm

4.15 Der postoperative Lymphknotenstatus

Bei dem größten Anteil der Patientinnen insgesamt 135 (84,9 %) zeigte sich ein pN0 bzw. ypN0 -Stadium. Bei 3 (1,9 %) fand sich eine Mikrometastase (pN1mic) im Sentinellymphknoten. Bei 17 Patientinnen (10,7 %) fand sich ein pN1a-bzw. ypN1a Stadium, und bei 1 Patientin (0,6 %) ein pN2a-Stadium. Bei 3 Patientinnen (1,9%) fand sich kein Sentinellymphknoten ypNx (s. Abb. 4.14).

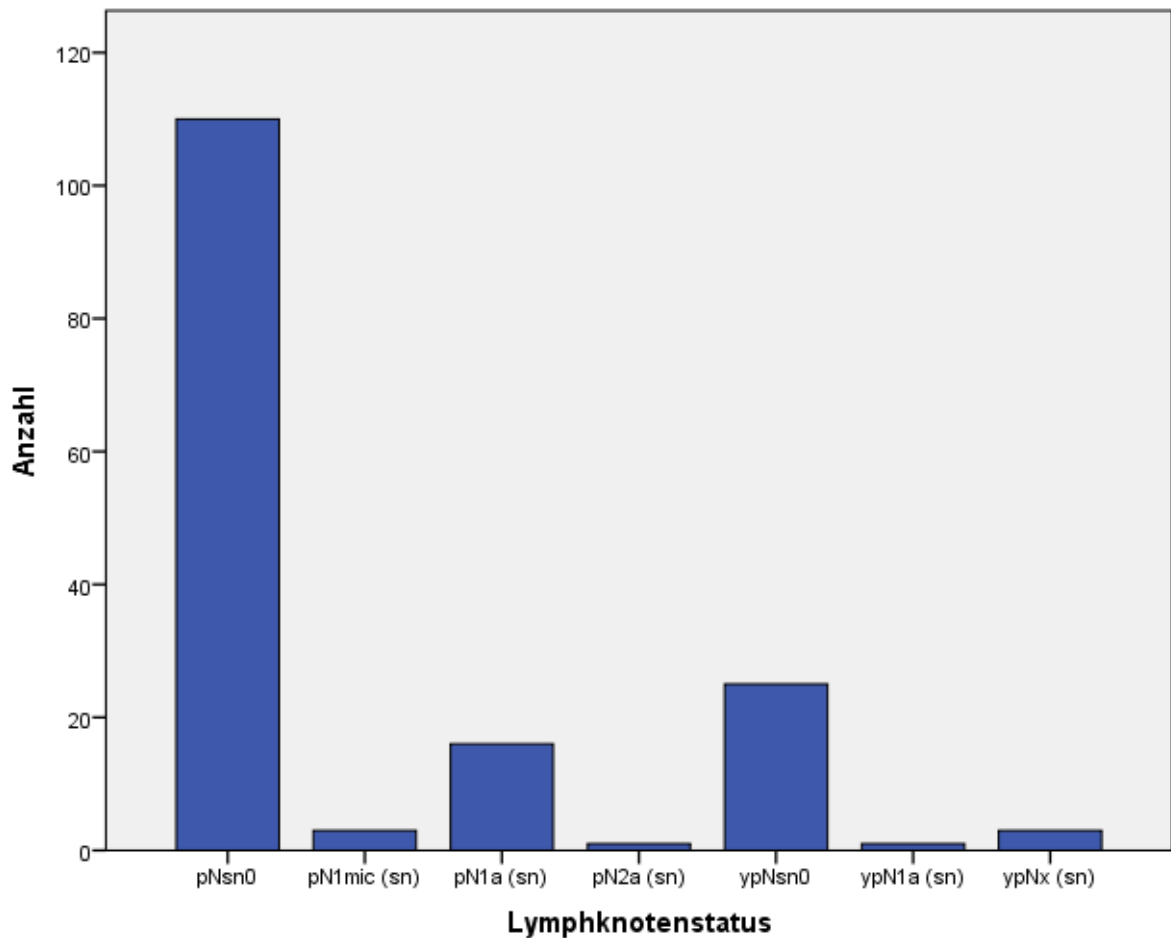


Abbildung 4-14: Häufigkeitsverteilung des postoperativen Lymphknotenstatus

4.15.1 Anzahl positiver Lymphknoten

Bei 138 Patientinnen (86,7 %) ergab die endgültige Histologie einen tumorfreien axillären Lymphknotenstatus. Bei 15 Frauen (9,4 %) gab es eine Lymphknotenmetastase, bei 3 (1,8 %) 2 Lymphknotenmetastasen, bei 2 (1,2 %) 3 Metastasen, bei 1 (0,6 %) 4 Metastasen. Es ergab sich im Mittel 0,19 positive Lymphknoten (Standardabweichung 0,59) mit maximal 4 positive Lymphknoten bei einer Patientin (s. Abb. 4.15)

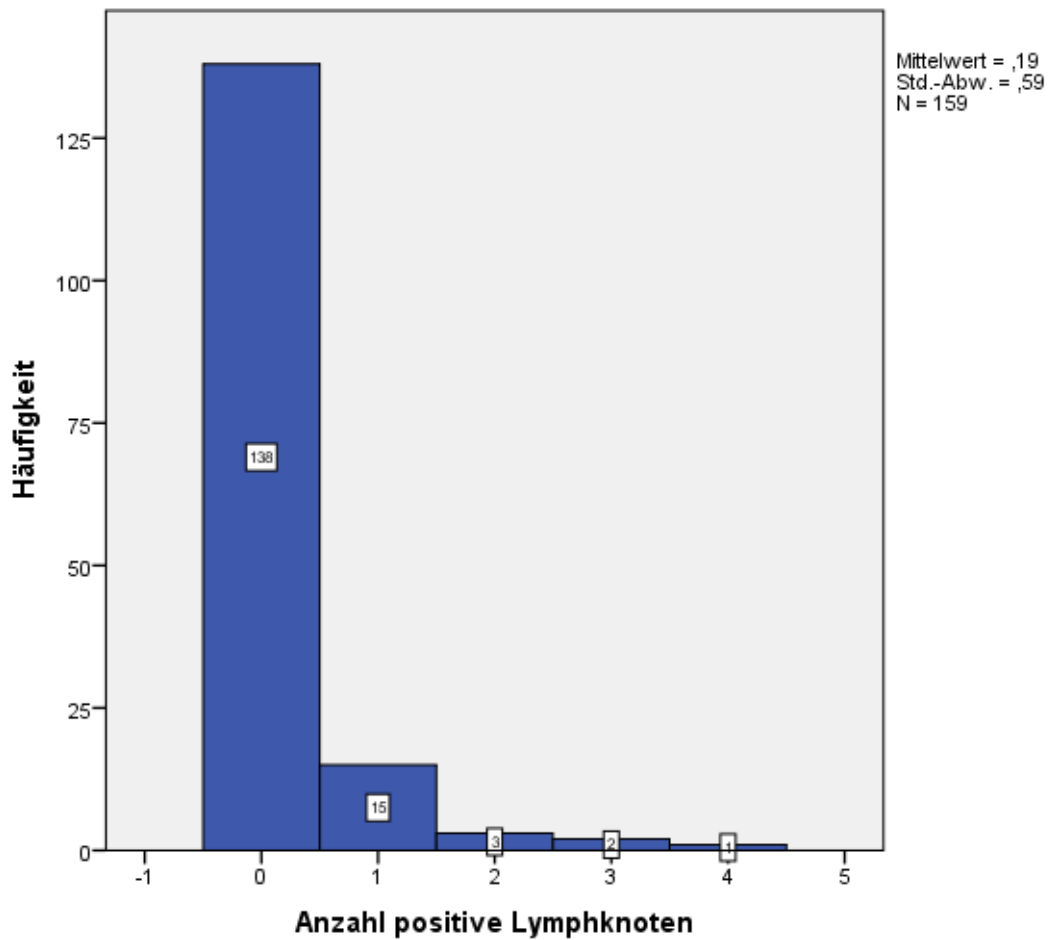


Abbildung 4-15: Anzahl positive Lymphknoten im Histogramm

4.15.2 Abhängigkeit des Lymphknotenstaus vom endgültigen Tumorstadium

Aus der Kreuztabelle zeigt sich, dass eine histologisch nachgewiesene Lymphknotenmetastase in der Axilla eher bei pT1c und pT2-Stadium vorliegt. Die negativen Axillen, bei denen also keine Lymphknoten detektiert wurden, sind alle bei Patientinnen mit Zustand nach primär systemischer Therapie aufgetreten. (s. Tab 4.16).

pathologisches Tumorstadium * Lymphknotenstatus Kreuztabelle

Anzahl

		Lymphknotenstatus							Gesamt
		pNsn0	pN1mic (sn)	pN1a (sn)	pN2a (sn)	ypNsn0	ypN1a (sn)	ypNx (sn)	
pathologisches Tumorstadium	pTis	1	0	0	0	0	0	0	1
	pT1a	4	0	0	0	0	0	0	4
	pT1mi	1	0	0	0	0	0	0	1
	pT1a(is)	1	0	1	0	0	0	0	2
	pT1b	22	0	1	0	0	0	0	23
	pT1c	52	2	6	0	0	0	0	60
	pT2(is)	0	0	0	1	0	0	0	1
	pT2	25	1	8	0	0	0	0	34
	pT3	2	0	0	0	0	0	0	2
	pT4b	1	0	0	0	0	0	0	1
	ypT0	0	0	0	0	9	0	0	9
	ypT(is)	0	0	0	0	1	0	0	1
	ypT1a	0	0	0	0	4	0	1	5
	ypT1b	0	0	0	0	1	0	1	2
	ypT1c	0	0	0	0	7	1	1	9
	ypT2	1	0	0	0	3	0	0	4
	Gesamt		110	3	16	1	25	1	3

Tabelle 4-16: Kreuztabelle Lymphknotenstatus und endgültiges Tumorstadium

4.15.3 Positiver axillärer Befund und Darstellbarkeit mittels Sentimag®-Verfahren

Es ergibt sich aus der Kreuztabelle, dass die Positivität der Lymphknoten mit der Intensität der Aktivität und der Farbe des Magtraces stark korreliert ($P < 0,001$). Positive Lymphknoten wurde hauptsächlich mit guter bis starker Aktivität detektiert. Dies spricht dafür, dass maligne Lymphknoten Magtrace® gut speichern und daher entsprechend mit Sentimag® gut zu detektieren sind (s.Tab.4.17).

Farbintensität * Signal in Counts * Anzahl positive Lymphknoten Kreuztabelle						
Anzahl		Signal in Counts				Gesamt
Anzahl positive Lymphknoten		mäßige Aktivität (30 bis 200 Counts)	gute Aktivität (201-1000 Counts)	sehr gute Aktivität (1001-10000 Counts)	keine Aktivität, kein SN-LK	
0	Farbintensität -	7	0	3	0	10
	+	4	3	7	0	14
	++	2	1	20	0	23
	+++	0	1	87	0	88
	kein SN-LK darstellbar	0	0	0	3	3
	Gesamt	13	5	117	3	138
1	Farbintensität +		1	0		1
	++		0	3		3
	+++		0	11		11
	Gesamt		1	14		15
2	Farbintensität +++			3		3
	Gesamt			3		3
3	Farbintensität -			1		1
	+++			1		1
	Gesamt			2		2
4	Farbintensität ++			1		1
	Gesamt			1		1
Gesamt	Farbintensität -	7	0	4	0	11
	+	4	4	7	0	15
	++	2	1	24	0	27
	+++	0	1	102	0	103
	kein SN-LK darstellbar	0	0	0	3	3
	Gesamt	13	6	137	3	159

Tabelle 4-17: Kreuztabelle Intensität der Aktivität in Counts und sowie der Braunfärbung

4.16 Subgruppe Analyse Sentimag®-Verfahren und präoperative Injektionstage

4.16.1 Die Detektion

Folgende Abbildungen zeigen, dass sowohl die sehr gute Aktivität in den Lymphknoten als auch die starke Färbung darstellbar waren unabhängig davon, ob die Injektion von Magtrace® 1 Tag oder bis 15 Tage vor der Operation stattfand. Dies bedeutet, dass die intraoperative Detektion von Lymphknoten nach Injektion von Magtrace® genauso gut funktioniert, wenn die Markierung 1 Tag oder bis 15 Tage vor Operation stattfindet. Aus der Statistik ergibt sich entsprechend einem P-Wert = 0,6 für die Aktivität und p-Wert = 0,7 für die Farbe, beide > 0,05 die festgelegte Signifikanz, was diese Unabhängigkeit widerspiegelt.

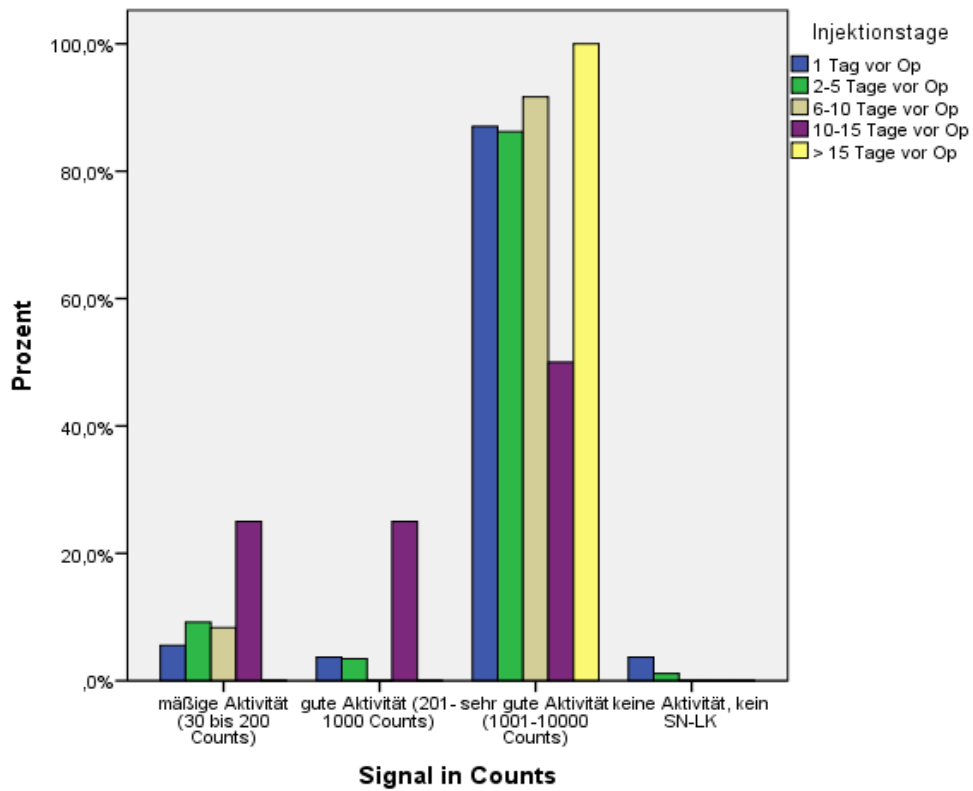


Abbildung 4-16: Injektionstage und Aktivität

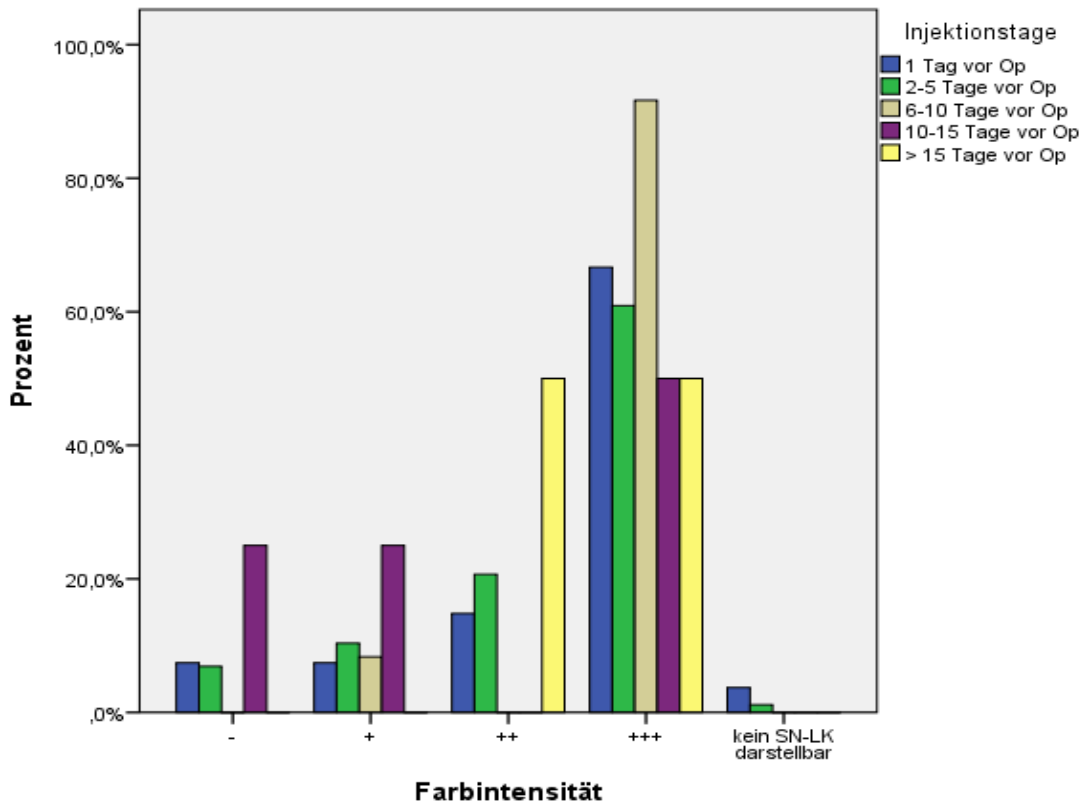


Abbildung 4-17: Injektionstage und Farbintensität

4.16.2 Präoperative Injektionstage und Anzahl entfernte Lymphknoten

Es zeigen sich im Mittel 1,98 entfernte Lymphknoten bei Injektion von Magtrace® 1 Tag vor der Operation, gefolgt von 2,34 Lymphknoten 2-5 Tage vor der Operation und 2,5 Lymphknoten 6-10 Tage. Abschließend 3,00 Lymphknoten 10-15 Tage und 2,5 Lymphknoten wieder über 15 Tage vor der Operation. Die maximal entfernten Lymphknoten sind 6 pro Patientin und mehr in der Gruppe von 1 Tag und 2-5 Tage vor der Operation zu finden.

Anzahl entfernte Lymphknoten			
1 Tag vor OP	N	Gültig	54
		Fehlend	0
	Mittelwert		1,98
	Maximum		6
2-5 Tage vor OP	N	Gültig	87
		Fehlend	0
	Mittelwert		2,34
	Maximum		6
6-10 Tage vor OP	N	Gültig	12
		Fehlend	0
	Mittelwert		2,50
	Maximum		4
10-15 Tage vor OP	N	Gültig	4
		Fehlend	0
	Mittelwert		3,00
	Maximum		5
> 15 Tage vor OP	N	Gültig	2
		Fehlend	0
	Mittelwert		2,50
	Maximum		4

Tabelle 4-18: Injektionstage und Anzahl entfernte Lymphknoten

4.17 Subgruppe Analyse Sentimag®-Verfahren und BMI

4.17.1 Die Detektion: Aktivität

Der P-Wert ist $0,004 < 0,005$, auf die Abbildung zeigt sich bei sehr guter Aktivität eine absteigende Kurve mit zunehmendem Körpergewicht, während bei guter sowie mäßiger

Aktivität mit zunehmendem Körpergewicht eher eine steigende Kurve in Erscheinung tritt. Die Fälle wo keine Lymphknoten gefunden wurden, zeigten sich alle bei adipösen Patientinnen.

Es ergibt sich daraus, eine signifikante Abhängigkeit zwischen Körpergewicht und magnetischem Verfahren. Die intraoperative Erkennung mittels Sentimag® von superparamagnetischen Eisenoxid-Nanopartikel in Magtrace® wird mit Adipositas abgeschwächt.

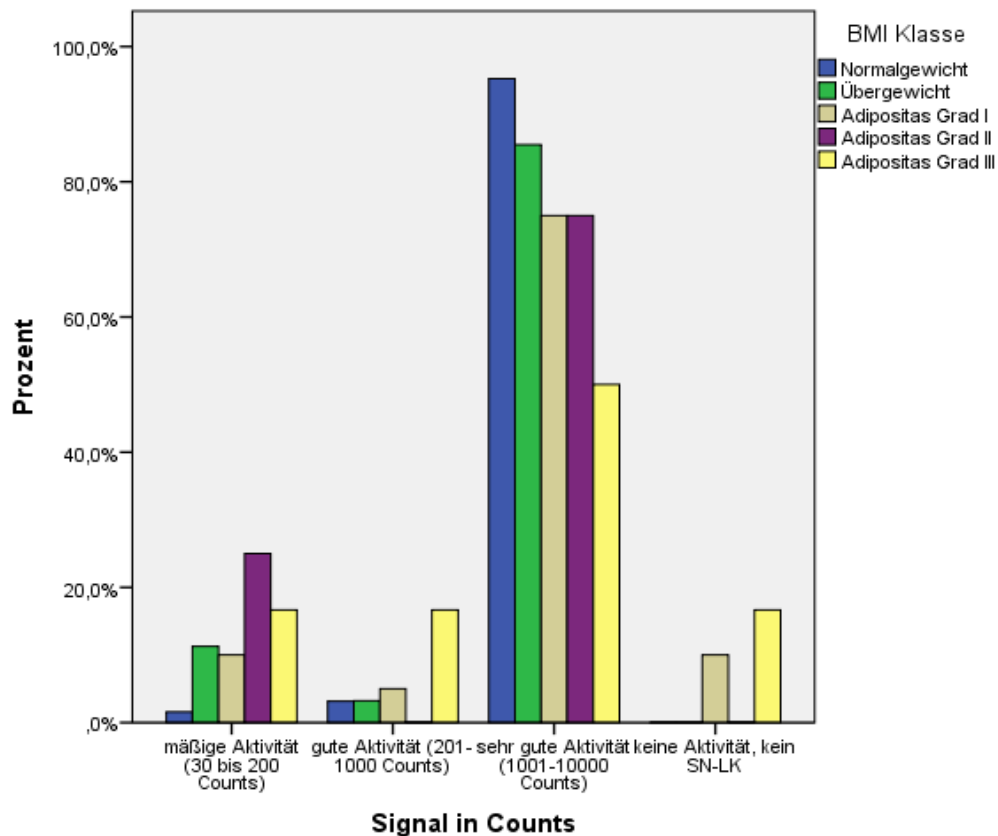


Abbildung 4-18: Abhängigkeit BMI und Aktivität

			BMI Klasse					Gesamt
			Normalgewicht	Übergewicht	Adipositas Grad I	Adipositas Grad II	Adipositas Grad III	
Signal in Counts	mäßige Aktivität (30 bis 200 Counts)	Anzahl	1	7	2	2	1	13
		% innerhalb von Signal in Counts	7,7%	53,8%	15,4%	15,4%	7,7%	100,0%
	gute Aktivität (201-1000 Counts)	Anzahl	2	2	1	0	1	6
		% innerhalb von Signal in Counts	33,3%	33,3%	16,7%	0,0%	16,7%	100,0%
Signal in Counts	sehr gute Aktivität (1001-10000 Counts)	Anzahl	60	53	15	6	3	137
		% innerhalb von Signal in Counts	43,8%	38,7%	10,9%	4,4%	2,2%	100,0%
	keine Aktivität, kein SN-LK	Anzahl	0	0	2	0	1	3
		% innerhalb von Signal in Counts	0,0%	0,0%	66,7%	0,0%	33,3%	100,0%
Gesamt		Anzahl	63	62	20	8	6	159
		% innerhalb von Signal in Counts	39,6%	39,0%	12,6%	5,0%	3,8%	100,0%

Tabelle 4-19: Abhängigkeit BMI und Aktivität

4.17.2 Die Detektion: Farbintensität

Die intraoperative visuelle Erkennung der Lymphknoten mittels brauner Verfärbung bei mäßiger Farbintensität (+), gute Farbintensität (++), und sehr gute Farbintensität (+++) zeigt sich zwar in jeder Gewichtgruppe jedoch mit einer absteigenden Kurve bei zunehmendem Körpergewicht. In der Gruppe ohne Braunfärbung des Lymphknotens sind 72,7% der Patientinnen (8 von 11) übergewichtig bis adipös.

Der P-Wert $0,001 < 0,005$ zeigt ebenfalls die starke Konkordanz zwischen Körpergewicht und Färbung der Lymphknoten mit Magtrace®. Es ergibt daraus eine abgeschwächte Speicherung von superparamagnetischen Eisenoxid-Nanopartikel in den Lymphknoten bei Adipositas.

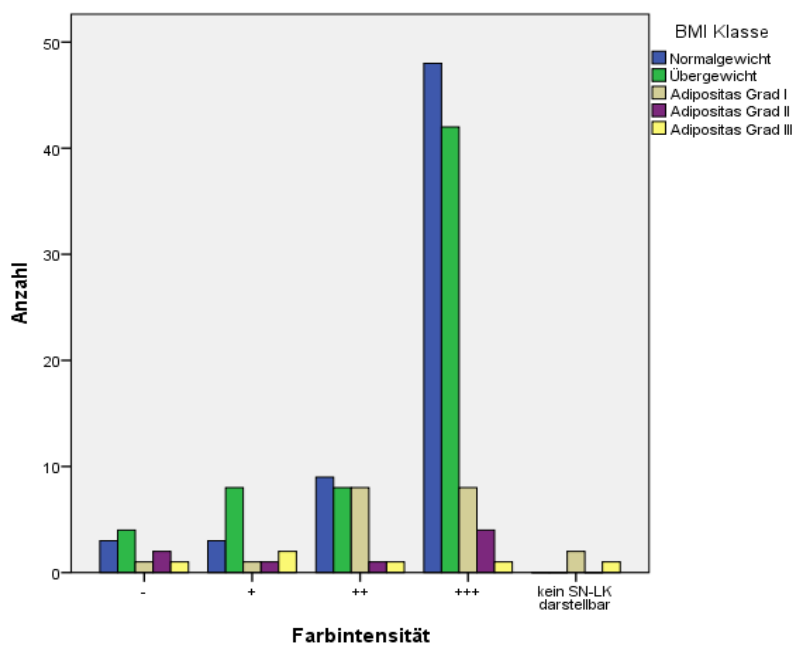


Abbildung 4-19: Abhängigkeit BMI und Braufärbung

Farbintensität * BMI Klasse Kreuztabelle

		BMI Klasse					Gesamt
		Normalgewicht	Übergewicht	Adipositas Grad I	Adipositas Grad II	Adipositas Grad III	
Farbintensität -	Anzahl	3	4	1	2	1	11
	% innerhalb von Farbintensität	27,3%	36,4%	9,1%	18,2%	9,1%	100,0%
+	Anzahl	3	8	1	1	2	15
	% innerhalb von Farbintensität	20,0%	53,3%	6,7%	6,7%	13,3%	100,0%
++	Anzahl	9	8	8	1	1	27
	% innerhalb von Farbintensität	33,3%	29,6%	29,6%	3,7%	3,7%	100,0%
+++	Anzahl	48	42	8	4	1	103
	% innerhalb von Farbintensität	46,6%	40,8%	7,8%	3,9%	1,0%	100,0%
kein SN-LK darstellbar	Anzahl	0	0	2	0	1	3
	% innerhalb von Farbintensität	0,0%	0,0%	66,7%	0,0%	33,3%	100,0%
Gesamt	Anzahl	63	62	20	8	6	159
	% innerhalb von Farbintensität	39,6%	39,0%	12,6%	5,0%	3,8%	100,0%

Tabelle 4-20: Abhängigkeit BMI und Braufärbung

4.17.3 BMI und Anzahl entfernte Lymphknoten:

Der P-Wert = 0,003 zeigt die Abhängigkeit zwischen Anzahl entfernte Lymphknoten und Gewicht der Patientinnen.

Die Kreuztabelle zeigt, dass bei normalgewichtigen bis übergewichtigen Patientinnen eine größere Anzahl von Lymphknoten als bei adipösen Patientinnen entfernt wurde.

Anzahl entfernte Lymphknoten * BMI-Klasse Kreuztabelle

		BMI-Klasse					Gesamt	
		Normalgewicht	Übergewicht	Adipositas Grad I	Adipositas Grad II	Adipositas Grad III		
Anzahl entfernte Lymphknoten	0	Anzahl 0	0	2	0	1	3	
		% innerhalb von Anzahl entfernte Lymphknoten	0,0%	0,0%	66,7%	0,0%	33,3%	100,0%
	1	Anzahl 15	26	6	2	2	51	
		% innerhalb von Anzahl entfernte Lymphknoten	29,4%	51,0%	11,8%	3,9%	3,9%	100,0%
	2	Anzahl 28	20	4	2	0	54	
		% innerhalb von Anzahl entfernte Lymphknoten	51,9%	37,0%	7,4%	3,7%	0,0%	100,0%
	3	Anzahl 9	5	3	4	0	21	
		% innerhalb von Anzahl entfernte Lymphknoten	42,9%	23,8%	14,3%	19,0%	0,0%	100,0%
4	Anzahl 8	6	3	0	2	19		
	% innerhalb von Anzahl entfernte Lymphknoten	42,1%	31,6%	15,8%	0,0%	10,5%	100,0%	
5	Anzahl 3	2	0	0	1	6		
	% innerhalb von Anzahl entfernte Lymphknoten	50,0%	33,3%	0,0%	0,0%	16,7%	100,0%	
6	Anzahl 2	1	2	0	0	5		
	% innerhalb von Anzahl entfernte Lymphknoten	40,0%	20,0%	40,0%	0,0%	0,0%	100,0%	
Gesamt		Anzahl 65	60	20	8	6	159	
		% innerhalb von Anzahl entfernte Lymphknoten	40,9%	37,7%	12,6%	5,0%	3,8%	100,0%

Tabelle 4-21: Abhängigkeit BMI und Anzahl entfernte Lymphknoten

4.18 Subgruppe Analyse Sentimag®-Verfahren und Patientinnen mit und ohne primär systemische Therapie

4.18.1 Die Detektionsrate

wie oben bereits erwähnt erhielten 29 von den 159 Patientinnen (18,2 %) eine primär systemische Therapie.

Es lässt sich aus den folgenden Abbildungen ableiten, dass alle Fälle (3 Patientinnen), bei denen weder akustisch (Aktivität) noch visuell (Braunverfärbung) Sentinellymphknoten detektiert wurden, ausschließlich bei Patientinnen mit Zustand nach primär systemischer Therapie auftraten. Es sich daraus eine Detektionsrate bei Patientinnen mit neoadjuvanter Therapie von 90% (26 von 29 Patientinnen). Wobei die Adiposität dieser Patientinnen

ebenfalls mitberücksichtigt sein sollte.

Die Beurteilung der Balkendiagramme zeigt sowohl für die Aktivität als auch die Färbung des Sentinellymphknotens keinen relevanten Unterschied bei Patientinnen mit oder ohne primär systemische Therapie.

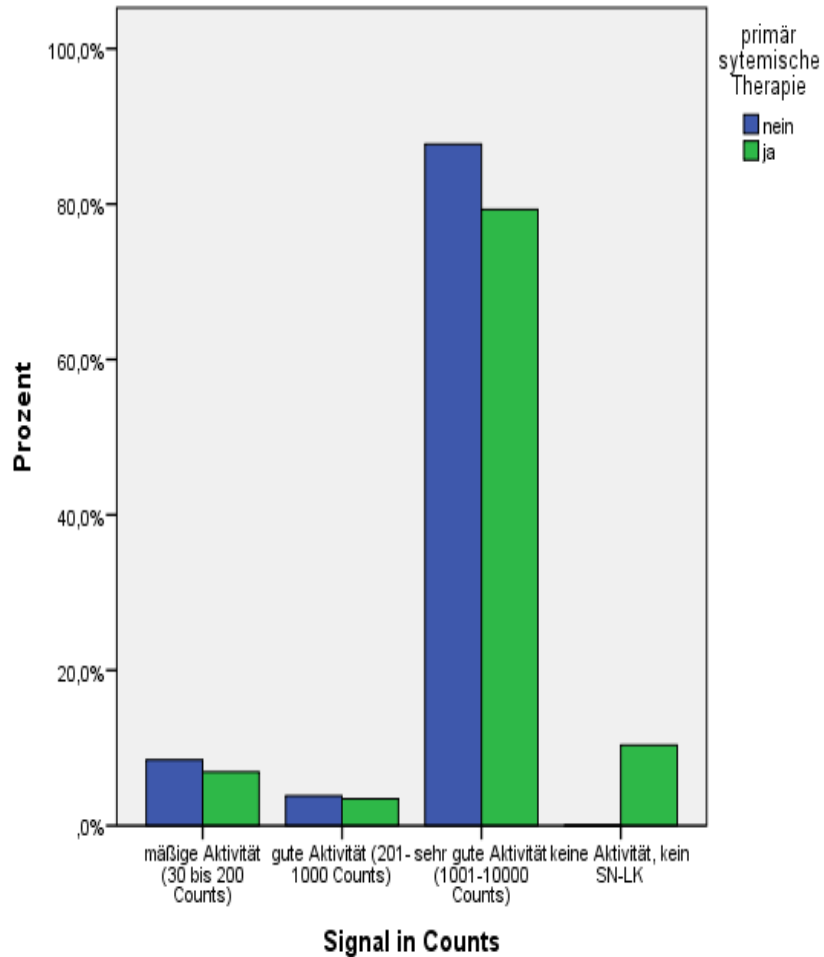


Abbildung 4-20: PST und Aktivität

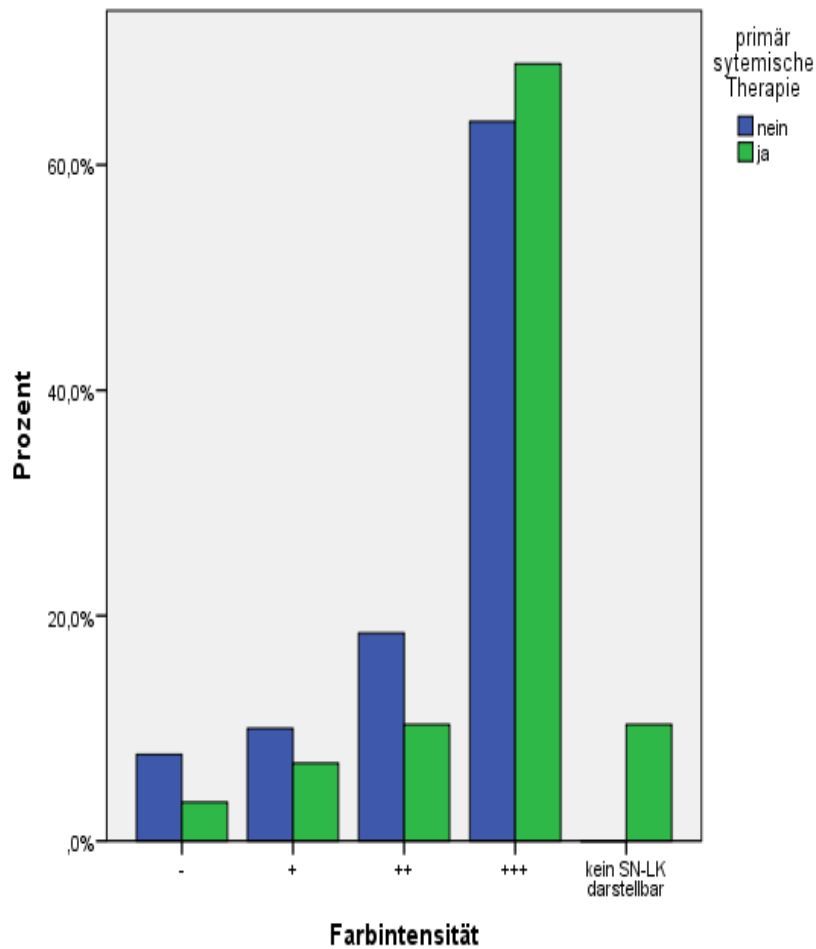


Abbildung 4-21: PST und Braunfärbung

4.18.2 Anzahl entfernter Lymphknoten mit und ohne primär systemische Therapie

Es wurden bei Patientinnen ohne primär systemische Therapie mehr Lymphknoten entfernt als bei Patientinnen nach neoadjuvanter Chemotherapie.

Bei 21 Patientinnen (13,2%) fanden sich Tumorzellen in den Lymphknoten. Die Mehrzahl von 20 Patientinnen war ohne primär systemische Therapie. Das heißt, dass bei 15,3% der Patientinnen ohne neoadjuvanter Chemotherapie mittels Sentimag®-Verfahren Metastasen in den Lymphknoten nachgewiesen wurden.

Anzahl entfernte Lymphknoten * primär sytemische Therapie Kreuztabelle					
			primär sytemische Therapie		Gesamt
			nein	ja	
Anzahl entfernte Lymphknoten	0	Anzahl	0	3	3
		% innerhalb von Anzahl entfernte Lymphknoten	0,0%	100,0%	100,0%
	1	Anzahl	42	9	51
		% innerhalb von Anzahl entfernte Lymphknoten	82,4%	17,6%	100,0%
	2	Anzahl	45	9	54
		% innerhalb von Anzahl entfernte Lymphknoten	83,3%	16,7%	100,0%
	3	Anzahl	19	2	21
	% innerhalb von Anzahl entfernte Lymphknoten	90,5%	9,5%	100,0%	
	4	Anzahl	15	4	19
		% innerhalb von Anzahl entfernte Lymphknoten	78,9%	21,1%	100,0%
	5	Anzahl	4	2	6
		% innerhalb von Anzahl entfernte Lymphknoten	66,7%	33,3%	100,0%
	6	Anzahl	5	0	5
		% innerhalb von Anzahl entfernte Lymphknoten	100,0%	0,0%	100,0%
Gesamt		Anzahl	130	29	159
		% innerhalb von Anzahl entfernte Lymphknoten	81,8%	18,2%	100,0%

Tabelle 4-22: Anzahl entfernte Lymphknoten und PST

Anzahl positive Lymphknoten * primär sytemische Therapie Kreuztabelle					
			primär sytemische Therapie		Gesamt
			nein	ja	
Anzahl positive Lymphknoten	0	Anzahl	110	28	138
		% innerhalb von Anzahl positive Lymphknoten	79,7%	20,3%	100,0%
	1	Anzahl	15	0	15
		% innerhalb von Anzahl positive Lymphknoten	100,0%	0,0%	100,0%
	2	Anzahl	2	1	3
		% innerhalb von Anzahl positive Lymphknoten	66,7%	33,3%	100,0%
	3	Anzahl	2	0	2
	% innerhalb von Anzahl positive Lymphknoten	100,0%	0,0%	100,0%	
	4	Anzahl	1	0	1
		% innerhalb von Anzahl positive Lymphknoten	100,0%	0,0%	100,0%
Gesamt		Anzahl	130	29	159
		% innerhalb von Anzahl positive Lymphknoten	81,8%	18,2%	100,0%

Tabelle 4-23: Anzahl positive Lymphknoten und PST

4.19 Vergleich Ergebnisse Detektionsrate mit Sentimag®-Verfahren versus Standard-Verfahren mit 99mTc +/- ohne Patentblau

Zum Vergleich wurden die aus unserer Arbeitsgruppe vorliegende Daten von S. Züfle. (Sentinel-Lymphknotenbiopsie beim Mammakarzinom - Erarbeitung eines Protokolls zur Erzielung einer optimalen Detektionsrate (unveröffentlicht)) [92]) herangezogen.

Es zeigt sich mit Magtrace/Sentimag® eine intraoperative Detektion 98,1% gegenüber 92,2 % mit 99mTc allein.

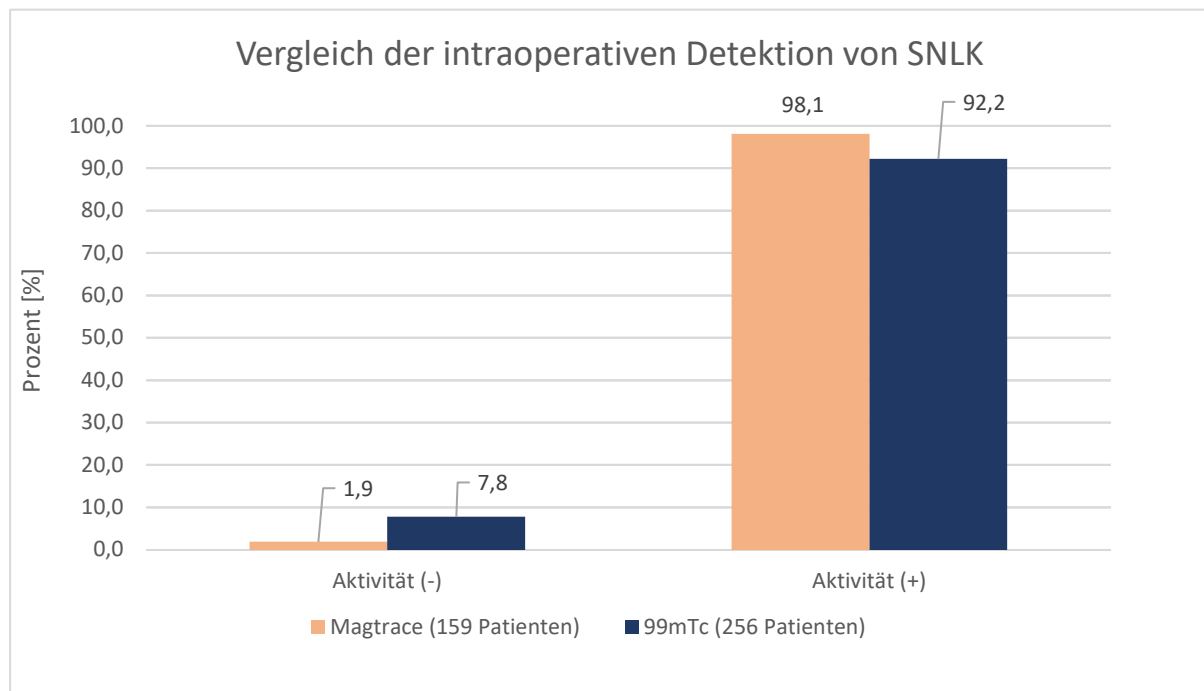


Abbildung 4-22: Vergleich Ergebnisse Detektionsrate mit Magtrace/ Sentimag® versus 99mTc

4.19.1 Vergleich Färbung von Sentinellymphknoten mit Magtrace® vs. Patentblau

Es zeigt sich mit Magtrace® eine intraoperative Braunfärbung bei 92,9% der Patientinnen gegen 89,1 % mit Patentblau.

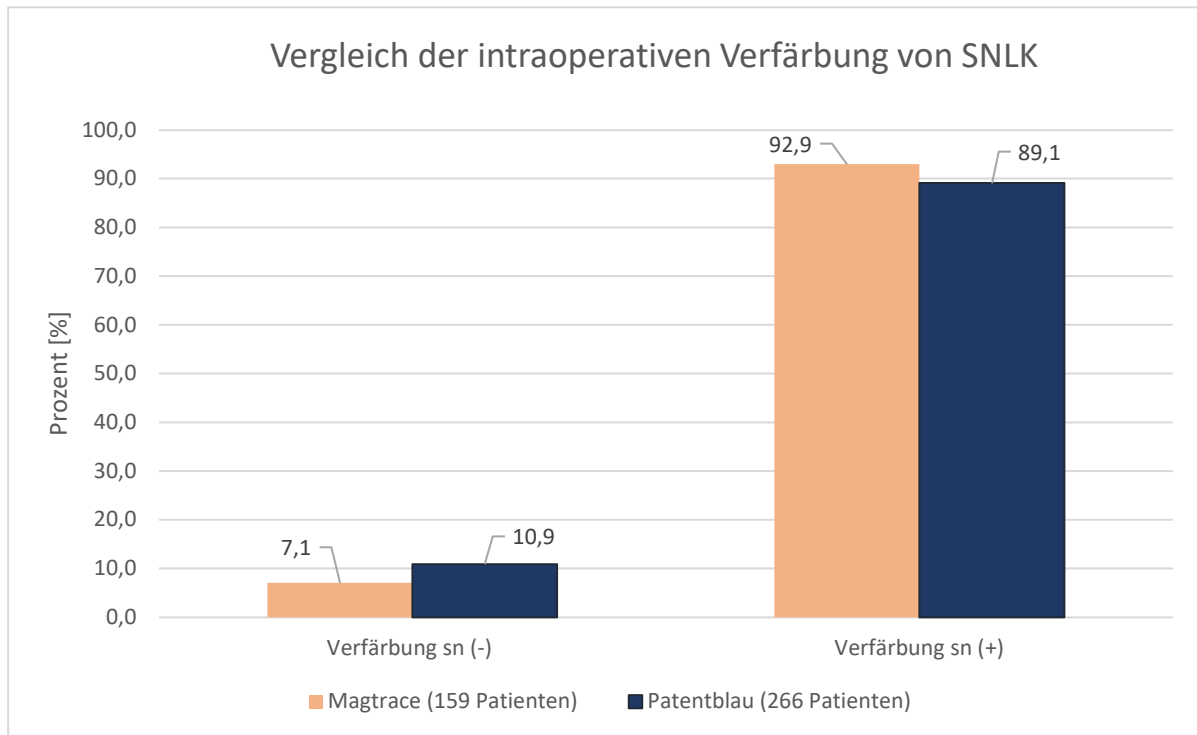


Abbildung 4-23: Vergleich Ergebnisse Detektionsrate mit Magtrace/ Sentimag® versus Patentblau

4.19.2 Vergleich Detektionsrate mit Magtrace/ Sentimag® versus 99mTc + Patentblau

Das Magtrace/Sentimag®- Verfahren ergibt eine Detektionsrate von 98,1 %. Hier erfolgte die Detektion entweder bei nachgewiesener Aktivität oder Braunfärbung des Sentinellymphknotens.

Die Detektionsrate von 99mTc in Kombination mit Patentblau im Vergleich zeigt eine Detektionsrate von 95 %. Es ließ sich bei diesen Patientinnen entweder mittels radioaktiver Aktivität oder Patentblau ein Sentinellymphknoten darstellen.

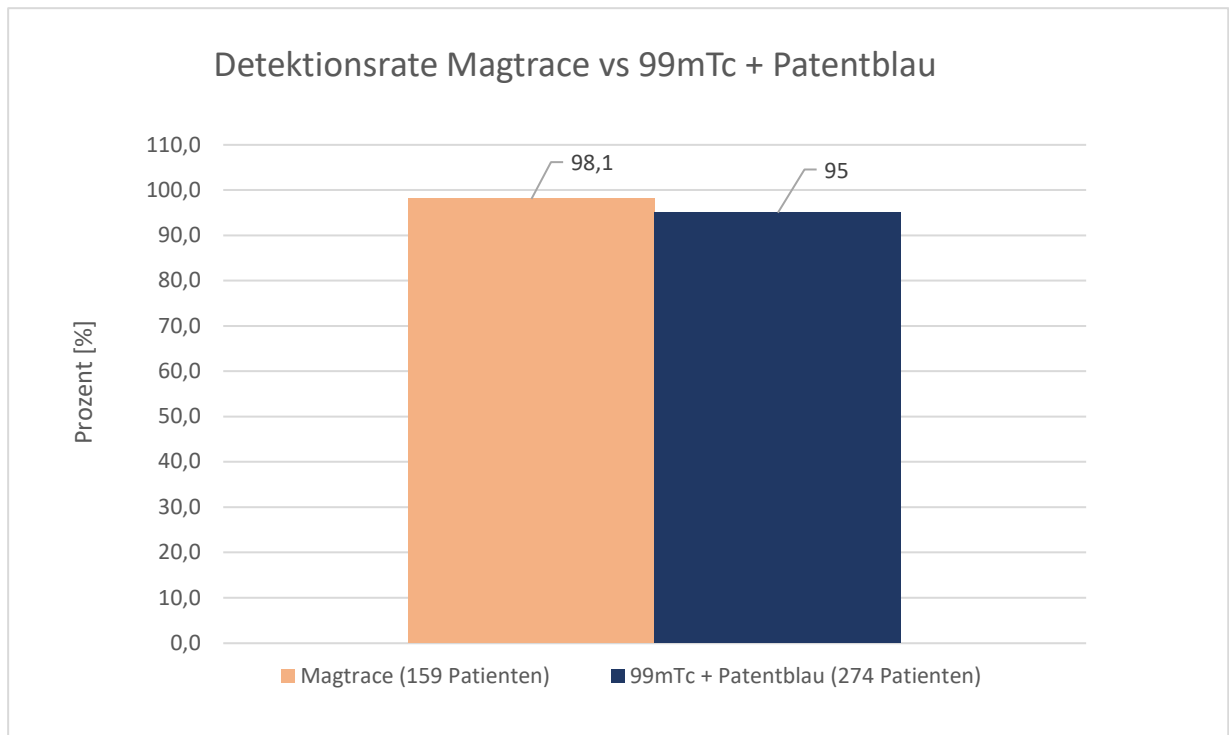


Abbildung 4-24: Vergleich Ergebnisse Detektionsrate mit Magtrace/ Sentimag® versus 99mTc + Patentblau

4.19.3 Vergleich Ergebnisse positive Lymphknoten mit Magtrace/ Sentimag® versus 99mTc mit und ohne blauen Farbstoff

Mit Sentimag®-Verfahren fanden sich bei 13,2% der Patientinnen Tumorzellen in den Lymphknoten bzw. 15,3% der Patientinnen ohne neoadjuvante Chemotherapie, während mit Technetium-Lymphszintigraphie mit oder ohne Patentblau bei 20,8% der Patientinnen Lymphknotenmetastasen entdeckt wurden.

5 Diskussion

5.1 Wesentliche Ergebnisse der Statistik

5.1.1 Die Detektion und entfernte Lymphknoten

Ziel unserer Arbeit war die Feststellung der Effektivität und Praktikabilität des neuen Sentimag® -Verfahrens anhand der Detektionsrate und möglicher Komplikationen, die Überprüfung von speziellen Konstellationen, die die Ergebnisse im Alltag beeinflussen und zuletzt die gewonnenen Ergebnisse des Sentimag®-Verfahrens mit vorliegenden Ergebnissen der Technetium-Lymphszintigraphie zu vergleichen (Daten von S., Züfle. (2016). Sentinel-Lymphknotenbiopsie beim Mammakarzinom Erarbeitung eines Protokolls zur Erzielung einer optimalen Detektionsrate (unveröffentlicht) [92].

In unserer Statistik wurden 159 Patientinnen mit Mammakarzinom mit unauffälligem axillärem Befund einer Sentinellymphknoten-Biopsie mittels Sentimag®-Verfahren unterzogen und die Ergebnisse analysiert. 29 Patientinnen (18,2 %) waren im Zustand nach primär systemischer Therapie. Das Alter der Patientinnen reichte von 23 bis 88 Jahren mit einem Durchschnittsalter von 62 Jahren.

Die Markierung des Sentinellymphknotens mit 1 ml Magtrace® erfolgte am frühestens 1 Tag und am längsten 18 Tage vor der Operation, im Durchschnitt 3 +/- 3 Tage vor der Operation. Die Injektion erfolgte langsam periareolär.

Während der Injektion konnte keine besondere Komplikation erhoben werden, insbesondere trat keine anaphylaktische Reaktion auf.

Unsere Auswertung ergab eine Detektionsrate mittels Magtrace/Sentimag®- Verfahren von 98,1 %. Die im Klinikum Worms bereits vorliegende Auswertung ergab eine Detektionsrate von 95% mit Technetium-Lymphszintigraphie in Kombination mit Patentblau und 92,2 % mit Technetium-Lymphszintigraphie allein.

Es zeigte sich eine intraoperative Färbung von 92,9% der Sentinellymphknoten mit Magtrace® gegen 89,1 % mit Patentblau in der Vergleichsgruppe.

Es ergibt sich daraus vergleichbare hohe Detektionsrate von Sentimag®-Verfahren mit der Standardtechnik.

Die durchschnittliche Anzahl von Lymphknoten, die pro Eingriff mittels Sentimag-Verfahren entfernt wurde, betrug 2,2 bei einer maximalen Exstirpation von 6 Sentinellymphknoten bei einer Patientin. Bei normalgewichtigen bis übergewichtigen Patientinnen wurde eine erhöhte Anzahl von Lymphknoten als bei adipösen Patientinnen entfernt. Desweiteren wurde bei Patientinnen ohne primär systemische Therapie mehr Lymphknoten auch mehr positive

Lymphknoten entfernt als bei Patientinnen nach primär systemischer Therapie. Was in diese Fälle das Nutzen der primär systemischen Therapie widerspiegelt.

Bei 21 Patientinnen (13,2%) fanden sich Tumorzellen in den Lymphknoten.

Es konnte eine signifikante Korrelation $p\text{-Wert} < 0,001$ zwischen der Positivität der Lymphknoten und der Detektion mit dem Sentimag®-Verfahren nachgewiesen werden. Dies spricht dafür, dass maligne Lymphknoten Magtrace® gut speichern und entsprechend mit dem Sentimag®-Verfahren gut zu detektieren sind.

Die Nichtunterlegenheit, die sich in den hohen Nachweisraten und den niedrigen falsch-negativen Raten des Sentimag®-Verfahrens im Vergleich zur Standardtechnik widerspiegelt, wurde bereits in einigen Literaturstudien belegt.

Die multizentrische Sentimag®-Studie [56] ergab keinen großen Unterschied in der Detektionsrate zwischen der Standardtechnik die Technetium-Lymphszintigraphie und das Sentimag®-Verfahren, hier erfolgten die Sentinellymphknotenbiopsien bei 160 Patienten. Die Detektionsrate betrug 95,0 % mit der Standardtechnik und 94,4 % mit der Magnettechnik. 22 % der Patienten zeigten einen Lymphknotenbefall. Die durchschnittliche Lymphknotenentnahme lag bei 1,9 Lymphknoten pro Eingriff mit der Standardtechnik und 2,0 mit der magnetischen Technik.

Die nordische Sentimag-multizentrische Studie [58] berichtete über eine Detektionsrate von 97,1% mit der Standardtechnik versus 97,6% mit magnetischem Verfahren und die durchschnittliche Anzahl der Lymphknoten lag bei 1,79 Knoten bei der Standardtechnik und 1,83 Knoten mit magnetischem Verfahren.

Ähnliche Ergebnisse wurden in der mitteleuropäischen Sentimag-Studie, die eine Detektionsrate von 97,3% mit der Technetium-Lymphszintigraphie und 98 % mit der magnetischen Technik bei vergleichbarer mittlerer Anzahl von 1,9 Lymphknoten mittels Sentimag® und 1,8 mit Technetium-Lymphszintigraphie berichtete [59].

Die französische Sentimag® Studie berichtete über ähnliche Detektionsrate zwischen Standard-, und Sentimag®- Verfahren, und zwar 97,2 % bei der magnetischen Technik und 95,4% bei der Standardtechnik. Die durchschnittliche Anzahl der Lymphknoten lag in dieser Studie bei 2,1 Knoten mit Sentimag® versus 1,94 Lymphknoten mit Technetium-Lymphszintigraphie pro Patientin [60]. Teshome et al. zeigte, in einer Meta-Analyse von 1683 Sentinellymphknotenbiopsien, dass das magnetische Verfahren eine nicht-unterlegene Methode für die SLN-Detektion bei Patientinnen mit klinisch nodal negativem Mammakarzinom gegenüber der Standardtechnik ist [61].

Eine vergleichende Studie von Pinero-Madrona berichtete über ähnliche Detektionsrate zwischen der Sentimag®-Verfahren und der Technetium-Lymphszintigraphie (97,8 %

gegenüber 98,3 %) [62].

Auch Ghilli et al. [57] zeigten keinen signifikanten Unterschied in der Detektionsrate zwischen der Standardtechnik ^{99m}Tc (99,0 %) und das Sentimag®-Verfahren (98%).

In oben genannte Studie fungierten die Patienten jedoch als ihre eigenen Kontrollen und erhielten Injektionen sowohl von SPIO als auch von ^{99m}Tc mit oder ohne Patentblau. Daher könnten die Ergebnisse durch das Vorhandensein beider Tracer beeinflusst worden sein, und die Nachweisraten könnten einen Synergieeffekt enthalten.

Unsere Studie hat wie bekannt SPIO als einziger Tracer für SNB untersucht und die gewonnenen Ergebnisse mit dem im Klinikum Worms bereits vorliegenden Ergebnissen des Standardverfahrens verglichen. Die Ergebnisse konnten wie bereits oben beschrieben eine vergleichbar hohe Detektionsrate beider Verfahren nachweisen.

A Karakatsanis et Al. haben in Ihrer Studie [63] wie wir das Sentimag®-Verfahren versus die Standardtechnik untersucht, und zwar lief eine prospektive Kohortenstudie in zwei Krankenhäusern, wobei in einem Krankenhaus die Patientinnen mit Mammakarzinom ^{99m}Tc und in dem anderen SPIO für SNB erhielten. Bei 184 Eingriffen wurden SPIO und bei 159 ^{99m}Tc -markierte Tracer verwendet. Die Nachweisraten für SPIO und ^{99m}Tc betragen 95,6% bzw. 96,9%.

M.Nadeem et al. [64] haben auch SPIO als einziger Tracer verwendet und 146 Sentinellymphknotenbiopsien mittels Sentimag®-Verfahren durchgeführt. Ihre Detektionsrate betrug 97,9 %. Bei 37 Patienten (25,3 %) wurde Tumorzellen in den Lymphknoten festgestellt, die durchschnittliche Lymphknotenentnahme lag bei 2,2 Knoten pro Eingriff.

Daraufhin ergeben sich, auch wenn die Markierung des Sentinellymphknotens nicht simultan mit beiden Tracern erfolgt, vergleichbare hohe Detektionsraten für beide Verfahren.

Anderen Studien haben mehr Fälle untersuchen können und daraus eine etwas höhere Detektionsrate beschrieben.

Giménez-Climent et Al. [65] untersuchten in Ihrer multizentrischen Studie die Sentinellymphknotenbiopsie bei Mammakarzinom nach neoadjuvanter Therapie unter Verwendung eines magnetischen Tracers im Vergleich zur Standardtechnik hier wurden insgesamt 89 Patienten eingeschleust. Die Detektionsrate betrug mit beiden Techniken 97,8 %.

Yilmaz und Vural [66] haben die Detektionsrate der magnetischen Technik mit Patentblau für das axilläre Staging nach neoadjuvanter Therapie bei 54 Patientinnen mit Mammakarzinom untersucht. Sentinellymphknoten wurden bei 52 Patientinnen mit Sentimag® entdeckt (Detektionsrate von 96,3%). Mit blauem Farbstoff wurde der SL bei 38 Patienten erfolgreich gefunden (Detektionsrate von 70 %).

Das Sentimag®-Verfahren wurde somit auch als alternative Methode zur Detektion von Sentinellymphknoten bei Patienten nach neoadjuvanter Therapie beschrieben.

5.1.2 Die Injektion

Wie oben bereits erwähnt erfolgte die Markierung des Sentinellymphknotens mit langsamer interstitieller Injektion von 1 ml Magtrace® periareolär frühestens 1 Tag und am längsten 18 Tage vor der Operation. Die Auswertung zeigte, dass die Detektionsrate nicht von dem Injektionstag abhängig ist. Dies bedeutet, dass die intraoperative Detektion von Lymphknoten nach Injektion von Magtrace® genauso gut funktionierte, wenn die Markierung 1 Tag oder bis 18 Tage vor Operation stattfand.

Es ergab sich entsprechend einem P-Wert = 0,6 für die Aktivität und p-Wert 0,7 für die Farbe, was diese Unabhängigkeit widerspiegelt.

In vergleichbaren Studien wurde 2 ml von magnetischen Tracer 20 min vor der Operation verabreicht. Sie berichteten über keinen Unterschied in der Detektionsrate mit der Standardtechnik im Vergleich zu der Magnettechnik [56-62].

Bei der Subgruppenanalyse von M. Nadeem et al. wurde jedoch eine höhere Detektionsrate von Sentinellymphknoten (100 %) bei den Patienten festgestellt, die die Injektion von 2 ml Magtrace drei Tage vor der Operation erhielten im Vergleich zu denen, wo die Injektion am Operationstag 20 Minuten vor der Operation stattfand [64].

5.1.3 Der Einfluss von BMI

Unsere Ergebnisse zeigte ein Zusammenhang zwischen Körpergewicht und magnetischem Verfahren. Die intraoperative Erkennung mittels Sentimag® von superparamagnetischen Eisenoxid-Nanopartikel in Magtrace® könnte mit Adipositas abgeschwächt werden. Diese Beobachtung stimmt mit der von Thill et al. gemachten überein, bei denen auch bei Patienten mit höherem BMI geringere transkutane Signale mit der paramagnetischen Handsonde gefunden wurden, wobei auch das höhere Alter eine Rolle spielte [59]. Nadeemet Al. zeigten ebenfalls eine geringere transkutane Erkennung von Lymphknoten mit dem magnetischen Verfahren im Vergleich zum radioaktiven Verfahren [64]. Die Korrelationsanalyse von Karakatsanis et al. ergab, dass der Wert des transkutanen Signals bei beiden Methoden mit dem BMI verbunden war, sowohl für die Technetium-Lymphszintigraphie als auch für das magnetische Verfahren [63].

Die Hersteller von Sentimag® sagen, dass die Tiefenerkennung für die Magnetometer-Handsonde 3 cm beträgt, was durch festen Druck auf das Axillagewebe mit der Sonde noch etwas erhöht werden kann. Wir haben auch festgestellt, dass generell nach der Inzision durch das subkutane Gewebe und der Pectoralisfaszie die Erkennung mit dem Magnetometer

deutlich gebessert wird. Somit kann der initiale Effekt, dass vor dem Hautschnitt bei fettreicher Axilla nur eine geringe paramagnetische Aktivität detektiert werden kann, nach Eröffnung der Haut und der Faszia ausgeglichen werden. Daher ist die Adipositas kein großes Hindernis beim Sentimag®-Verfahrens.

5.1.4 Die Haut-Verfärbung

Die Braunverfärbung der Haut fand sich in unsere Studie bei 53 (33,3 %) Patientinnen und trat bei allen Gewichtsklassen auf.

Rubio et al. [67] berichteten über eine Verfärbung der Haut bei 19 % der Fälle, die vergleichbar mit der Wirkung von blauem Farbstoff nach 6 Monaten allmählich verblasste. Bei Ghilli et al. zeigte sich eine Inzidenz der braunen Haut-Verfärbung von 40 % [57]. Allan Jazrawi et Al. haben in der SentiDose-Studie [68] bei mehr als 200 Patientinnen die Hautfärbung nach Injektion von superparamagnetischen Eisenoxid-Nanopartikeln (SPIO) und Patentblau retroareolär und peritumoral verglichen. Es gab hier keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Häufigkeit oder des Ausmaßes der Hautverfärbung.

Bei einer der Studie von Karakatsanis et al traten Hautverfärbungen bei 39,9% der Patienten auf. Sie führten eine Nachbeobachtung durch. Bei 36,1% der Patienten (66 von 183) waren die Verfärbungen nach 15 Monaten noch vorhanden, wenn auch viel kleiner und blasser. Bei Patienten, die eine tiefere peritumorale Injektion von SPIO erhielten, war die Verfärbung unmittelbar nach dem Eingriff geringer und auch im Laufe der Zeit weniger ausgeprägt [63]. Dies lässt sich wahrscheinlich erklären mit der Tatsache, dass ein Großenteil des Verfärbungsareals während der Operation mit dem Tumor entfernt wurde.

Bei allen unseren Patientinnen wurde 1ml periareolär injiziert. Ein größerer Teil der Hautverfärbung war mit der natürlichen Braunfärbung der Mamille vermischt und wurde von der Mehrheit der Patientinnen deswegen nicht als sehr störend empfunden.



Abbildung 5-1: periareoläre Braun-Verfärbung nach Magtrace®-Injektion

5.2 Nachteile und Vorteile beider Methoden im Vergleich

Der Radiotracer erfordert eine Strahlenbelastung der Patientin und des medizinischen Personals und ist nicht in jedem Zentrum verfügbar. Außerdem wird das Ausgangsisotop ^{99m}Tc in nur wenigen Reaktoren weltweit hergestellt, was in der Vergangenheit zu einer begrenzten Verfügbarkeit des Tracers und diversen Lieferengpässen geführt hat [69],[70]. Des Weiteren hat ^{99m}Tc eine Halbwertszeit von 6 Stunden, was den Zeitrahmen der Sentinellymphknotenbiopsie nach der Injektion des Tracers einschränkt [71],[72]. Im Gegensatz zu Radiotracern ist der Einsatz von superparamagnetischen Eisenoxid-Nanopartikeln (SPIO) völlig unabhängig von nuklearmedizinischen Einrichtungen, Personal und Lieferkette. Der Verzicht der Radioaktivität reduziert die Strahlenexposition für die Patientinnen sowie das medizinische Personal. Darüber hinaus unterliegt die Verwendung der Sentimag®-Technik keinen besonderen Vorschriften und erfordert daher keine bestimmten weiteren Vorsichtsmaßnahmen und keine zusätzliche Ausbildung ist erforderlich. Das Magtrace® muss nur zwischen $+2\text{ °C}$ und $+30\text{ °C}$ ohne Temperaturschwankungen gelagert werden (Herstellerangaben). Die Unabhängigkeit von nuklearmedizinischen Einrichtungen sowie die Flexibilität der Injektionstage bis hin zu 30 Tagen vor der Operation unter der

Verwendung von SPIO als Markierungssubstanz reduziert nicht nur den präoperativen Arbeitsaufwand im Sinne einer Zeitersparnis für Personal und Patientinnen, sondern vereinfacht auch den präoperativen Prozess und erhöht die Planungsfreiheit der Operation.

Die präoperativen Aufnahmen, die bei der Technetium-Methode sehr häufig zur topographischen Orientierung durchgeführt wurden, sind nicht mehr erforderlich. Nach Sonn- und Feiertagen oder an Tagen, an denen die nuklearmedizinische Einrichtung nicht geöffnet ist, kann trotzdem die erste Operationsposition mit einer Sentinellymphknotenbiopsie mit Magtrace® besetzt werden. Darüber hinaus können die Operationstermine geändert werden, solange sie innerhalb des Interventionszeitraums liegen. Dies ermöglicht Änderungen und eine schnelle Reaktion auf unvorhersehbare Ereignisse, z. B. Verschiebungen im Operationsplan aufgrund von Notfällen.

Ein weiterer Vorteil von SPIO wäre bei Patientinnen mit einer präoperativen Diagnose von DCIS (duktales Carcinoma in situ) mit hohem Malignitätsverdacht, und wahrscheinlich postoperativer Hochstufung zu einem invasiven Mammakarzinom oder geplante Mastektomie. Hier könnte SPIO als Marker für den Sentinellymphknoten verwendet werden [73],[74].

Die AGO in derzeitigen S3-Leitlinien sowie andere Autoren und Autorinnen empfehlen keine Durchführung einer SNB bei DCIS bei geplanter brusterhaltender Therapie, weil der Informationsgewinn nur gering ist. Dies führt zu einer weiteren Reduktion unnötiger chirurgischer Eingriffe und der potenziellen Morbidität [75-78]. Jedoch könnte bei diesen Patienten die präoperative Injektion von SPIO zur Markierung des Sentinellymphknotens verwendet werden, so dass die SNB während des ersten Eingriffs vermieden werden könnte, was unnötige Morbidität erspart, es aber ermöglicht, den Sentinellymphknoten mit Hilfe der SPIO-Markierung zu identifizieren und zu entnehmen, wenn die endgültige Pathologie auf Invasivität hinweist [73],[79]. Dies ist theoretisch machbar, denn die Markierung mit Magtrace® kann bis zu 30 Tage präoperativ erfolgen.

Die SentiNot-Studie [73] untersuchte in dem Sinne Frauen mit DCIS, bei denen ein hohes Risiko für das Vorhandensein einer Invasion bestand und die sich einer brusterhaltenden Behandlung oder Mastektomie unterzogen. Bei 47 Frauen wurde ein Mammakarzinom festgestellt, und 40 Frauen mit einer sekundären Sentinellymphknotenbiopsie wurden in die Analyse einbezogen. Die Ergebnisse zeigten, dass die Kombination aus SPIO und Patentblau den SLN in allen Verfahren hiermit einer Detektionsrate von 100% detektierte, während die Kombination aus Technetium99 und Patentblau nur in 26 Fällen erfolgreich waren (Detektionsrate von 65 %). SPIO allein wies den SLN bei 37 Frauen 92% nach und Technetium99 allein bei 23 Patientinnen (Detektionsrate 57%). Bei der Untersuchung des SLN-Nachweises in Abhängigkeit von der Art des Eingriffs zeigte sich, dass bei Patientinnen,

die zuvor mit einer brusterhaltenden Therapie behandelt wurden, die Entdeckungsrate von SPIO bei 100 % (30/30) und für Technetium99 bei 53 % (16/30) lag. Nach Mastektomie konnten beide Tracer bei 7 von 10 Patientinnen den Sentinel erfolgreich nachweisen, wurde Patentblau hinzugefügt, stieg die Nachweisrate nur bei SPIO auf 100 % (10/10).

Ein Ergänzungsartikel der Autoren bestätigt die Ergebnisse der ersten Ergebnisse der SentiNot-Studie [80]. Die deutliche Diskrepanz zwischen den beiden Tracern in Bezug auf die Detektionsrate erklären sich Autoren und Autorinnen der Studie durch die postoperativ veränderte Lymphdrainage.

Das Konzept erweist sich als vielversprechend, Dennoch sind weitere Studien erforderlich, um die ersten Ergebnisse der SentiNot-Studie zu bestätigen.

Die Nachteile und Herausforderungen der Sentimag® -Technik sind natürlich auch zu berücksichtigen. Es sind dies die intraoperative Interferenz mit den metallischen chirurgischen Instrumenten, die ebenfalls eine paramagnetische Signalgebung erzeugen. Um dies zu vermeiden, werden chirurgische Kunststoffmaterial während der Messung mit Sentimag® verwendet. Des weiteren erfordert das Magnetometer wiederholte Rekalibrierungen während des Eingriffs vor jeder Signalaufzeichnung. Die Verfahrensdauer wurde in dieser Studie nicht bewertet. Jedoch konnten andere Autoren und Autorinnen nachweisen, dass trotz der Wechsel auf metallfreie Instrumente sowie die wiederholte Rekalibrierung der Sentimag®-Sonde, die Sentinellymphknotenbiopsie mit SPIO nicht länger dauert als mit dem Radiotracer, was in der Tat auch unserer eigenen Erfahrung entspricht. Die mediane Dauer der Sentinellymphknotenbiopsie war in der Magtrace®- Gruppe (Magtrace®: 5 (3–15) Minuten versus in der Technetium99-Gruppe Tc99: 10 (7–15) Minuten) [81].

Besondere Aufmerksamkeit sollte der intramammären Persistenz von superparamagnetischen Eisenoxid-Nanopartikeln (SPIO) gewidmet werden, die zu Leerstellenartefakten führen kann und die Interpretation einer postoperativen MRT der Brust beeinträchtigen könnte, wodurch wichtige klinische Befunde verdeckt werden [82] [83],[84].

Diese Einschränkung der Methode betrifft vor allem Patientinnen mit BRCA-Mutationen, Patientinnen nach einer onkoplastischen Brustrekonstruktion, sowie Patientinnen, bei denen zum Zeitpunkt der Diagnose ein mammographisch okkult Tumor vorliegt, weil eine MRT zur weiteren Beurteilung oder Nachuntersuchungen erforderlich sein kann.

In unsere Patientenkollektiv wurde keine Patientin mit diesen Kriterien eingeschleust. Laut einige Autoren weisen peritumorale Injektionen mit kleinen magnetischen Tracervolumina von 1ml ein geringeres Risiko für Artefakte als periareoläre Injektionen auf, da der Tumorbereich ausgeschnitten wird [84],[85],[86]. Der Vorteil der periareoläre Injektion wie bereits erwähnt ist, dass die Hautverfärbung um die Mamille wenig auffällig ist.

Weitere Nachteile der Methode sind die Kontraindikationen nach Herstellergaben wie Unverträglichkeit/Allergie gegenüber Eisen/Dextranverbindungen, Patientinnen mit Hämochromatose sowie Patientinnen mit metallischen Geräten, wie ein Herzschrittmacher oder Gelenkprothesen im Operationsgebiet.

5.3 Limitation der Studie

Wir erkennen an, dass es Limitationen unserer Studie gibt. Insbesondere handelt es sich um eine Analyse aus einem einzigen Zentrum. Trotz der vom Hersteller empfohlenen Dosis von 2ml Magtrace® verwendeten wir eine reduzierte Menge von 1ml Magtrace®, was in viele Studien als vorteilhaft beschrieben wurde, um die Hautverfärbungen und die Bildung von MRT-Artefakten zu reduzieren [82],[85],[86]. Diese reduzierte Dosis zeigte gleichwohl eine vergleichbar hohe Detektionsraten wie unter Verwendung von 2 ml Magtrace®. Es erfolgte jedoch keine langfristige Nachbeobachtung der braunen Hautverfärbung bei unseren Patienten, um eine Aussage über die benötigte Zeit bis zum Verblässen der Färbung sowie das langfristige Erleben der Patientinnen aus ästhetischer Sicht zu treffen. Des Weiteren hatten wir keine Fälle, bei denen eine postinterventionelle Mamma-MRT erforderlich war, um uns über das Vorhandensein von Artefakten zu äußern. In viele Studien wurde SPIO mit einem Lokalanästhetikum (Xylocain, 10 mg/ml) gemischt und interstitiell injiziert [63],[73], was eventuell eine Schmerzlinderung während der Injektion zur Folge haben kann. Es wurden auch peritumorale Injektionen als vorteilhaft beschrieben. Diese Vorgehensweise könnten wir auch im Klinikum Worms etablieren, um eigene Erfahrungen diesbezüglich zu machen.

5.4 Zusammenfassung und Ausblick

Derzeit ist die chirurgische Behandlung von klinisch nodalnegativen Patienten mittels Sentinellymphknotenbiopsie der chirurgische Standard, denn die Kenntnis des histologischen Status des Sentinellymphknotens entscheidend für die Prognose eines Patienten und die Festlegung der weiteren adjuvanten Therapie ist.

Des weiteren lässt sich mit Sentinellymphknotenbiopsie im Vergleich zu einer Axilladisektion die Begleitmorbidität in Form von Armschwellungen und Taubheitsgefühlen sowie motorischen Problemen für die betroffenen Patientinnen deutlich senken und führt damit zu einer deutlichen Steigerung der Lebensqualität der von Mammakarzinom betroffenen Patienten [6]. Die richtige chirurgische Technik bei der SLNB beeinflusst die Ergebnisse und minimiert das Risiko eines unzureichenden Stagings und Behandlung von Patienten. Die Schwierigkeiten, die mit der zurzeit bestehenden kombinierten Standardtechnik der SLNB verbunden sind, haben zur Entwicklung alternativer Methoden geführt wie das Sentimag®-Verfahren mit SPIO. Unsere Ergebnisse ergänzen und untermauern bereits bestehenden Daten über vergleichbare hohe

Detektionsrate von Sentimag®-Verfahren mit der Standard-Dualtechnik und zeigen, dass SPIO-Nanopartikel als alternativer Tracer für SNB bei Patientinnen mit Mammakarzinom verwendet werden können. Die AGO bewertet SPIO als Tracer für die Sentinellymphknotenbiopsie mit +/-, während Technetium99 als Tracer mit ++ bewertet wird [75]. Diese Abweichung resultiert aus dem Mangel an randomisierten Kontrollstudien zu SPIO. Aufgrund der sehr hohen Detektionsrate von Technetium99 möglicherweise auch in Kombination mit blauem Farbstoff, ist eine sehr hohe Fallzahl erforderlich, um die Überlegenheit von SPIO darzustellen. So berichtet die Arbeitsgruppe der Monos-Studie über die Notwendigkeit einer Fallzahl von 32.290 Patientinnen bei 80 % statistischer Power und $p < 0.05$, wenn die Detektionsraten von Technetium99 bei 97,1 % und die für SPIO bei 97,6 % liegen würden [63].

Die Vorteile des Sentimag®-Verfahrens liegen in den Prinzipien der kombinierten sondenbasierten und visuellen Detektion, die einfache Handhabung und Lagerung, die Flexibilität des medizinischen Personals und der Patienten.

Die Unabhängigkeit von nuklearmedizinischen Einrichtungen, die sie bietet, macht die Methode in einem globalen chirurgischen Kontext ohne weiteres anwendbar und besonders attraktiv für Standorte, an denen die Verfügbarkeit von Radioisotopen nicht gegeben ist.

Die Problematik der Artefaktbildung in der MRT-Untersuchung nach SNB mit der magnetischen Technik erfordert ergänzende Untersuchungen, die klären müssen, wie viel Zeit die SPIO-Nanopartikel nach der Operation für den Abbau benötigen und welche MRT-Aufnahmeprotokolle Artefakte durch SPIO-Reste minimieren können, um den Einsatz der Methode bei einer Risiko-Patientengruppe, die eine MRT-Folgeuntersuchung benötigt, zu optimieren. Krischer et al. [87] führten eine kleine Studie durch, in der zum ersten Mal die MR-Durchführbarkeit nach der Injektion von Sienna+®, der Vorgängersubstanz von Magtrace®, untersuchte. Es konnte bei 76,5 % der Patienten nach einer durchschnittlichen Zeit von 42 Monaten Sienna+®-Spuren im Sinne von Artefakten im MRT-Untersuchungen noch nachgewiesen werden. Eine Zwischenstudie zeigte, dass die Anpassung der Sequenzen der T1-gewichteten fettunterdrückten Bilder durch Erhöhung der Bandbreite und Verkürzung der Echolaufzeit eine Reduktion der Artefakte erreichen kann [82].

Daher können angepasste T1-gewichtete Sequenzen die diagnostischen Möglichkeiten der MRT verbessern. Weitere Aspekte zur Durchführbarkeit von MRT der Brust nach einer Sentinellymphknotenbiopsie mit SPIO wird die angekündigte Studie von Karakatsanis et al. "POSTMAG MRI" beleuchten [85].

Eine weitere Verwendungsmöglichkeit von SPIO als Kontrastmittel zur Lokalisierung und Charakterisierung des Sentinel Nodes in der präoperativen axillären MRT wird zurzeit untersucht. Motomura et al. haben bereits Daten dazu geschrieben. In der Studie galt ein

Knoten als befallen, wenn der gesamte Knoten oder ein fokaler Bereich in der MRT eine hohe Signalintensität aufwies. Die Sensitivität, Spezifität und Gesamtgenauigkeit der MRT für die Diagnose von SLN-Metastasen betrug 84 %, 91 % bzw. 89 % [88]. In einer neueren Aktualisierung derselben Gruppe wurde eine SPIO-verstärkte MRT bei 3 Tesla eingeführt. Sie berichteten über wesentlich bessere Ergebnisse: die Sensitivität, Spezifität und Genauigkeit der MRT für die Diagnose von SLN-Metastasen betragen bei jedem einzelnen Patienten 100 %, 96 % und 97 %. In der ersten Studie waren Mikrometastasen von 2 mm oder weniger mit der 1,5-T-MRT schwer zu erkennen. In der nachfolgenden Studie wurden Mikrometastasen bei allen Patienten mit der 3-T-MRT erfolgreich identifiziert. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass eine SLNB bei Patienten mit Mammakarzinom, die im SPIO-MRT keine metastatische Sentinellymphknoten aufweisen, vermieden werden kann [89].

Allerdings ist eine weitere Optimierung der Technik und Forschung mit umfangreicheren Patientenzahlen erforderlich, um die Sentinellymphknotenbiopsie durch ein axilläres Staging mittels SPIO-unterstütztes MRT-Aufnahmen ersetzen zu können. Desweiteren wirft ein aktueller experimenteller Bericht die Frage nach der Toxizität von SPIO in Gehirnzellen von Mäusen auf. Hier wurde darauf hingewiesen, bei der Verabreichung von SPIOs, die auf das Gehirn abzielen, besonders vorsichtig zu sein. Der Einfluss von SPIOs auf die Morphologie und Lebensfähigkeit wichtiger Zelltypen des ZNS hänge laut Autoren und Autorinnen stark von der Partikelgröße, der Oberflächenbeschichtung, der Ladung und der Konzentration ab [90]. Weitere Studien sind erforderlich, um die Sicherheit bzw. die Grenzen für die Anwendung von SPIOs als Kontrastmittel in der MRT in vivo zu beurteilen.

Die Ergebnisse der INSEMA -Studie sind auch erwarten, um zu Klarheit zu schaffen, ob bei Patientin mit Vorliegen eines bis zu 5 cm großen Mammakarzinoms (Stadium T1–2) mit klinisch und sonographisch unauffälligem Befund der Axilla auf eine Sentinellymphknotenbiopsie verzichtet werden kann. In der ersten Selektion (1:4 Randomisation) wurde in dem kleineren Arm über 1000 Patienten komplett auf die Sentinellymphknotenbiopsie verzichtet, und bei über 4000 Patientinnen wurde eine Sentinellymphknotenbiopsie vorgenommen. In der Gruppe mit Sentinellymphknotenbiopsie wurde in einem weiteren Schritt bei positivem Sentinellymphknoten 1:1 randomisiert in eine Gruppe ohne weitere operative Therapie und eine Gruppe mit Axilladisektion.

Bei der ersten Randomisierung führte der Verzicht auf die SLNB nicht zu einer klinisch signifikanten Verbesserung der allgemeinen Lebensqualität. Die Vorteile eines weniger invasiven Ansatzes in Bezug auf die Lebensqualität sind jedoch beschrieben worden [91]. Inwieweit sich dies auf die Prognose auswirkt, wird durch künftige Analysen der primären und sekundären Ziele der INSEMA-Studie ermittelt.

Literaturverzeichnis

- [1] Y. Feng, M. Spezia, S. Huang, C. Yuan, Z. Zeng, L. Zhang, X. Ji, W. Liu, B. Huang, W. Luo, et al., *Genes & diseases* 2018, 5, 77–106.
- [2] L. Wilkinson, T. Gathani, *The British Journal of Radiology* 2022, 95, 20211033.
- [3] B. Wörmann, J.-P. Bohn, S. Dietrich, N. Jirse, K. Jöhrens, B. Krause, P. le Coutre, M. Seifert, P. B. Staber, T. Zenz, et al., *Therapie*, 5, 5.
- [4] P Sinn, S Aulmann, R Wirtz, S Schott, F Marmé, Z Varga, A Lebeau, H Kreipe, A Schneeweiss, *Geburtshilfe und Frauenheilkunde* 2013, 73, 932–940.
- [5] D. Wallwiener, W. Jonat, R. Kreienberg, K. Friese, K. Diedrich, M. W. Beckmann, *Atlas der gynäkologischen Operationen*, Georg Thieme Verlag, 2008.
- [6] Z. Mátrai, P. Kelemen, C. Kósa, R. Maráz, A. Paszt, G. Pavlovics, Á. Sávolt, Z. Simonka, D. Tóth, M. Kásler, et al., *Pathology and Oncology Research* 2022, 54.
- [7] A. Waldeyer, A. Mayet, *Allgemeine Anatomie, Rücken, Bauch, Becken, Bein*, Walter de Gruyter GmbH & Co KG, 2019.
- [8] K. Diedrich, W. Holzgreve, W. Jonat, A. Schultze-Mosgau, K. Schneider, J. Weiss, *Gynäkologie und Geburtshilfe* Springer Verlag, Heidelberg, 2, 2007.
- [9] M. Stauber, *Duale Reihe Gynäkologie und Geburtshilfe*, Georg Thieme Verlag, 2013.
- [10] C. W. Elston, I. O. Ellis, *Histopathology* 1991, 19, 403–410.
- [11] D. Crivellari, M. Aapro, R. Leonard, G. Von Minckwitz, E. Brain, A. Goldhirsch, A. Veronesi, H. Muss, *Journal of clinical oncology* 2007, 25, 1882–1890.
- [12] M. K. Graeser, C. Engel, K. Rhiem, D. Gadzicki, U. Bick, K. Kast, U. G. Froster, B. Schlehe, A. Bechtold, N. Arnold, et al., *Journal of Clinical Oncology* 2009, 27, 5887–5892.
- [13] G. A. Colditz, K. A. Kaphingst, S. E. Hankinson, B. Rosner, *Breast cancer research and treatment* 2012, 133, 1097–1104.
- [14] N. Ditsch, A. Wöckel, M. Untch, C. Jackisch, U.-S. Albert, M. Banys-Paluchowski, I. Bauerfeind, J.-U. Blohmer, W. Budach, P. Dall, et al., *Breast Care* 2022, 17, 403–420.
- [15] T. Anothaisintawee, C. Wiratkapun, P. Lerdsitthichai, V. Kasamesup, S. Wongwaisayawan, J. Srinakaran, S. Hirunpat, P. Woodtichartpreecha, S. Boonlikit, Y. Teerawattananon, et al., *Asia Pacific Journal of Public Health* 2013, 25, 368–387.
- [16] A. Howell, A. S. Anderson, R. B. Clarke, S. W. Duffy, D. G. Evans, M. Garcia-Closas, A.

- J. Gescher, T. J. Key, J. M. Saxton, M. N. Harvie, *Breast Cancer Research* 2014, 16, 1–19.
- [17] M. E. Barnard, C. E. Boeke, R. M. Tamimi, *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Reviews on Cancer* 2015, 1856, 73–85.
- [18] R. E. Patterson, L. A. Cadmus, J. A. Emond, J. P. Pierce, *Maturitas* 2010, 66, 5–15.
- [19] H Sommer, *Mammakarzinom: Nuklearmedizinische und radiologische Diagnostik* 1998, 1–20.
- [20] M. Kaufmann, G. Von Minckwitz, R. Smith, V. Valero, L. Gianni, W. Eiermann, A. Howell, S. D. Costa, P. Beuzeboc, M. Untch, et al., *Journal of clinical oncology* 2003, 21, 2600–2608.
- [21] P. J. Tanis, O. E. Nieweg, R. A. Valdés Olmos, E. J. Th Rutgers, B. B. Kroon, *Breast Cancer Research* 2001, 3, 1–4.
- [22] R. K. Gilchrist, *Annals of Surgery* 1940, 111, 630.
- [23] I Himsl, I Bauerfeind, M Lenhard, S Kahlert, H Sittek, R Linke, D Mayr, M Untch, *Geburtshilfe und Frauenheilkunde* **2005**, 65, 625–628.
- [24] J. Engel, R. Eckel, J Kerr, M Schmidt, G Fürstenberger, R Richter, H Sauer, H.-J. Senn, D. Hölzel, *European journal of cancer* **2003**, 39, 1794–1806.
- [25] N. Baxter, D. McCready, J.-A. Chapman, E. Fish, H. Kahn, W. Hanna, M. Trudeau, H. L. Lickley, *Annals of Surgical Oncology* 1996, 3, 235–240.
- [26] P. Cabanes, R. Salmon, J. Vilcoq, J. Durand, A Fourquet, C Gautier, B Asselain, T. I. CURIE, *The Lancet* 1992, 339, 1245–1248.
- [27] U. Veronesi, R. Saccozzi, M. Del Vecchio, A. Banfi, C. Clemente, M. De Lena, G. Gallus, M. Greco, A. Luini, E. Marubini, et al., *New England Journal of Medicine* 1981, 305, 6–11.
- [28] D Oertli, *Der Chirurg* 2007, 78, 194–202.
- [29] T. Hack, L. Cohen, J. Katz, L. S. Robson, P. Goss, *Journal of Clinical Oncology* 1999, 17, 143–149.
- [30] E. D. Paskett, M. J. Naughton, T. P. McCoy, L. D. Case, J. M. Abbott, *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention* 2007, 16, 775–782.
- [31] D. C. McKenzie, A. L. Kalda, *Journal of clinical oncology* 2003, 21, 463–466.
- [32] G. M. Filippakis, G. Zografos, *World Journal of Surgical Oncology* 2007, 5, 1– 11.

- [33] E. A. Gould, T. Winship, P. H. Philbin, H. H. Kerr, *Cancer* 1960, 13, 77–78. [34] M. Cabanas, *Cancer* 1977, 39, 456–466.
- [34] R. M. Cabanas, *Cancer* 1977, 39, 456–466.
- [35] D. L. Morton, D.-R. Wen, J. H. Wong, J. S. Economou, L. A. Cagle, F. K. Storm, L. J. Foshag, A. J. Cochran, *Archives of surgery* 1992, 127, 392–399.
- [36] J. Alex, D. Krag, *Surgical oncology* 1993, 2, 137–143.
- [37] U. Veronesi, G. Paganelli, G. Viale, V. Galimberti, A. Luini, S. Zurrada, C. Robertson, V. Sacchini, P. Veronesi, E. Orvieto, et al., *Journal of the national Cancer Institute* 1999, 91, 368–373.
- [38] A. E. Giuliano, R. C. Jones, M. Brennan, R. Statman, *Journal of Clinical Oncology* 1997, 15, 2345–2350.
- [39] C. E. Cox, J. V. Kiluk, A. I. Riker, J. M. Cox, N. Allred, D. C. Ramos, E. L. Dupont, V. Vrcel, N. Diaz, D. Boulware, *Journal of the American College of Surgeons* 2008, 206, 261–268.
- [40] R. C. Martin II, M. J. Edwards, S. L. Wong, T. M. Tuttle, D. J. Carlson, C. M. Brown, R. D. Noyes, R. L. Glaser, D. J. Vennekotter, P. S. Turk, et al., *Surgery* 2000, 128, 139–144.
- [41] T Kühn, A Bembenek, H Büchels, T Decker, J Dunst, U Müllerleile, D. Munz, H Ostertag, M. Sautter-Bihl, H Schirrmeister, et al., *Der Onkologe* 2003, 9, 1011– 1016.
- [42] H. Bender, H. Schnurch, *Gynäkologische Onkologie* 1991, 2.
- [43] R. W. Redmond, I. E. Kochevar, *Photochemistry and Photobiology* **2006**, 82, 1178, DOI [10.1562/2006-04-14-IR-874](https://doi.org/10.1562/2006-04-14-IR-874).
- [44] V. M. Cimmino, A. C. Brown, J. F. Szocik, H. A. Pass, S. Moline, S. K. De, E. F. Domino, *Surgery* 2001, 130, 439–442.
- [45] R. J. Bleicher, D. D. Kloth, D. Robinson, P. Axelrod, *Journal of surgical oncology* 2009, 99, 356–360.
- [46] U. Jaffer, H. Badri, T. I. Abdullah, *The breast journal* 2008, 14, 508–509.
- [47] A. I. Sherman, M. Ter-Pogossian, *Cancer* 1953, 6, 1238–1240. [48] R. J. Bold, *Cancer* 2005, 103, 444–446.
- [48] G. H. Lyman, A. E. Giuliano, M. R. Somerfield, A. B. Benson III, D. C. Bodurka,
- [49] H. J. Burstein, A. J. Cochran, H. S. Cody III, S. B. Edge, S. Galper, et al., *Journal of*

clinical oncology 2005, 23, 7703–7720.

- [50] S. Weiß, Das große Lapis-Mineralienverzeichnis: alle Mineralien von A-Z und ihre Eigenschaften, Weise, 2002.
- [51] F. Giammarile, S. Vidal-Sicart, D. Paez, O. Pellet, E.-L. Enrique, M. Mikhail-Lette, O. Morozova, N. M. M. Camila, R. S. D. Ivonne, R. C. D. Bolton, et al. in Seminars in Nuclear Medicine, Elsevier, 2022.
- [52] M Ahmed, A. Purushotham, K Horgan, J. Klaase, M Douek, Journal of British Surgery 2015, 102, 169–181.
- [53] C Wittekind, Der Onkologe 2003, 9, 650–654.
- [54] O. Köchli, I Langer, G Berclaz, T. Bischof, R. B. del Re, R Burkhard, J.-F. De-laloye, P.-A. Diener, U Haller, G Ries, et al., Senologie-Zeitschrift für Mamma-diagnostik und-therapie 2005, 2, 14–17.
- [55] B. T. Harrison, J. E. Brock, American Journal of Clinical Pathology 2018, 150, 4–17.
- [56] M. Douek, J. Klaase, I. Monypenny, A. Kothari, K. Zechmeister, D. Brown, L. Wyld, P. Drew, H. Garmo, O. Agbaje, et al., Annals of surgical oncology 2014, 21, 1237–1245.
- [57] M Ghilli, E. Carretta, F Di Filippo, C Battaglia, L Fustaino, I Galanou, S Di Filippo, P. Rucci, M. Fantini, M Roncella, European journal of cancer care 2017, 26, e12385.
- [58] A. Karakatsanis, P. M. Christiansen, L. Fischer, C. Hedin, L. Pistioli, M. Sund, N. R. Rasmussen, H. Jørnsgård, D. Tegnelyus, S. Eriksson, et al., Breast cancer research and treatment 2016, 157, 281–294.
- [59] M. Thill, A. Kurylcio, R. Welter, V. van Haasteren, B. Grosse, G. Berclaz, W. Polkowski, N. Hauser, The Breast 2014, 23, 692.
- [60] J.-L. Houpeau, M.-P. Chauvet, F. Guillemin, C. Bendavid-Athias, H. Charitansky, A. Kramar, S. Giard, Journal of surgical oncology 2016, 113, 501–507.
- [61] M. Teshome, C. Wei, K. K. Hunt, A. Thompson, K. Rodriguez, E. A. Mittendorf, Annals of surgical oncology 2016, 23, 1508–1514.
- [62] A Piñero-Madrona, J. Torró-Richart, J. de León-Carrillo, G de Castro-Parga, J Navarro-Cecilia, F Domínguez-Cunchillos, J. Román-Santamaría, C Fuster-Diana, R Pardo-García, et al., European Journal of Surgical Oncology (EJSO) 2015, 41, 991–997.

- [63] A. Karakatsanis, K. Daskalakis, P. Stålberg, H Olofsson, Y Andersson, S Eriksson, L. Bergkvist, F. Wärnberg, *Journal of British Surgery* 2017, 104, 1675-1685.
- [64] M. Nadeem, B. Ansari, C. Osborne, *Chirurgia (Bucur)* 2022, 117, 37–44.
- [65] J. Giménez-Climent, C. Marín-Hernández, C. A. Fuster-Diana, J. A. Torró-Richart, J. Navarro-Cecilia, et al., *International Journal of Surgery Open* 2021, 35, 100404.
- [66] O. C. Yilmaz, V. Vural, *Journal of Investigative Surgery* 2022, 35, 1275–1278.
- [67] I. Rubio, S Diaz-Botero, A Esgueva, R Rodriguez, T Cortadellas, O Cordoba, M Espinosa-Bravo, *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)* 2015, 41, 46–51.
- [68] A. Jazrawi, M. Wärnberg, A.-F. Hersi, C. Obondo, L. Pistoli, S. Eriksson, A. Karakatsanis, F. Wärnberg, *Cancers* 2022, 14, 6017.
- [69] P. Peykov, R. Cameron, *The Supply of Medical Radioisotopes. Medical Isotope Supply in the Future: Production Capacity and Demand. Forecast for the 99 Mo/99m Tc Market, 2015-2020*, tech. rep., Organisation for Economic Co-Operation and Development, 2014.
- [70] G. S. Thomas, J. Maddahi, *Journal of Nuclear Cardiology* 2010, 17, 993–998.
- [71] C. Rumpler, *Entwicklung geeigneter Ersatzmethoden für die Qualitätskontrolle Technetium-markierter Radiopharmaka*, na, 2012.
- [72] C. Schmitt, J. Fouque, S. Huguet, E. D. C. Branquinho, S. Blondeel, K. Rezai, O. Madar, *Applied Radiation and Isotopes* 2021, 176, 109874.
- [73] A. Karakatsanis, A.-F. Hersi, L Pistolis, R Olofsson Bagge, P. Lykoudis, S. Eriksson, F. Wärnberg, G Nagy, I Mohammed, M Sundqvist, et al., *Journal of British Surgery* 2019, 106, 720–728.
- [74] L. Van Roozendaal, B Goorts, M Klinkert, K. Keymeulen, B De Vries, L. Strobbe, C. Wauters, Y. van Riet, E Degreef, E. Rutgers, et al., *Breast cancer research and treatment* 2016, 156, 517–525.
- [75] M. Friedrich, T Kühn, W Janni, V Müller, M Banys-Paluchowski, N Ditsch, *Gynakologische Praxis* 2023, 51, 270–281.
- [76] P. Hung, S.-Y. Wang, B. K. Killelea, S. S. Mougalian, S. B. Evans, T. Sedghi, C. P. Gross, *JNCI Cancer Spectrum* 2019, 3, pkz052.
- [77] T. A. James, B. Palis, R. McCabe, J. A. Pardo, A. Alapati, O. Ukandu, S. K.

- Serres, J. Zhang, A. Mele, M. Facktor, et al., *The American Journal of Surgery* 2020, 220, 654–659.
- [78] A. Y. Al-Ameer, S. Al Nefae, B. Al Johani, I. Anwar, T. Al Tweigeri, A. Tulbah, M. Alshabanah, O. Al Malik, *World journal of clinical oncology* 2016, 7, 258.
- [79] B. K. Killelea, J. B. Long, W. Dang, S. S. Mougalian, S. B. Evans, C. P. Gross, S.-Y. Wang, *Annals of surgical oncology* 2018, 25, 1521–1529.
- [80] A. Karakatsanis, A. Hersi, L. Pistolis, R. Olofsson-Bagge, I. Mohamed, M. Sundqvist, G. Nagy, A. Kwong, S. Eriksson, F. Wärnberg, *European Journal of Surgical Oncology* 2020, 46, e3–e4.
- [81] S. Shams, K. Lippold, J. U. Blohmer, R. Röhle, F. Kühn, M. M. Karsten, *Annals of surgical oncology* 2021, 28, 3232–3240.
- [82] S Forte, R. Kubik-Huch, C Leo, *European journal of radiology open* 2019, 6, 215–219.
- [83] A Zada, M. Peek, M Ahmed, B Anninga, R Baker, M Kusakabe, M Sekino, J. Klaase, B. ten Haken, M Douek, *Journal of British Surgery* 2016, 103, 1409–1419.
- [84] E. Huizing, B. Anninga, P. Young, I. Monypenny, M. Hall-Craggs, M. Douek, *European Journal of Surgical Oncology* 2015, 41, S18.
- [85] A. Karakatsanis, C. Obondo, S. Abdsaleh, A.-F. Hersi, S. Eriksson, F. Wärnberg, *European Journal of Surgical Oncology* 2018, 44, 731–732.
- [86] G. Arslan, C. Yılmaz, L. Çelik, R. Çubuk, N. Tasalı, *European Journal of Breast Health* 2019, 15, 200.
- [87] B. Krischer, S. Forte, T. Niemann, R. A. Kubik-Huch, C. Leo, *European Journal of Surgical Oncology* 2018, 44, 74–79.
- [88] K. Motomura, M. Ishitobi, Y. Komoike, H. Koyama, A. Noguchi, H. Sumino, Y. Kumatani, H. Inaji, T. Horinouchi, K. Nakanishi, *Annals of surgical oncology* 2011, 18, 3422–3429.
- [89] K Motomura, T Izumi, S Tateishi, Y Tamaki, Y Ito, T Horinouchi, K Nakanishi, *Journal of British Surgery* 2016, 103, 60–69.
- [90] J. Neubert, S. Wagner, J. Kiwit, A. U. Bräuer, J. Glumm, *International journal of nanomedicine* 2015, 2033–2049.
- [90] J. Neubert, S. Wagner, J. Kiwit, A. U. Bräuer, J. Glumm, *International journal of nanomedicine* 2015, 2033–2049.

- [91] M. Welslau, V. Müller, D. Lüftner, F. Schütz, E. Stickeler, P. A. Fasching, W. Janni, C. Thomssen, I. Witzel, T. N. Fehm, et al., *Senologie-Zeitschrift für Mammadiagnostik und-therapie* 2022, 19, 281–291.
- [92] S., Züfle. (2016). *Sentinel-Lymphknotenbiopsie beim Mammakarzinom Erarbeitung eines Protokolls zur Erzielung einer optimalen Detektionsrate* (unveröffentlicht). Inauguraldissertation Universität Mainz 2016.

Danksagung

Mein erster Dank geht an meinen Vater. Der zweite besondere Dank geht an meinen Doktorvater für die Überlassung des Dissertationsthemas, sein Vertrauen, seine lange Geduld und fortwährende Motivation sowie die wertvollen Ratschläge und Korrekturarbeiten bei der Erstellung dieser Arbeit.

Ein weiterer besonderer Dank zu meinem Ehemann, meiner Familie, Freunden und Kollegen für die Unterstützung und Motivation bei der Durchführung dieser Arbeit.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name Konlack Ndessap, Damaris
Geburtsdatum 07.02.1991
Geburtsort Mbouda (Kamerun)
Familienstand verheiratet

Schulbildung

09/1997– 06/2002 Besuch der Grundschule in Mbouda (Kamerun)
09/2002 – 06/2009 Besuch des Gymnasiums in Mbouda (Kamerun)
Abschluss des Gymnasiums mit Abitur
2009 – 2011 soziale Tätigkeiten, Deutschkurs

Medizinstudium

10/2011 – 11/2017 Justus-Liebig-Universität Gießen
1. Staatsexamen 04/2014
2. Staatsexamen 10/2016
3. Staatsexamen 11/2017

Berufstätigkeit

02/2018 – 06/2018 Kreiskrankenhaus Frankenberg, Innere Medizin
Assistenzärztin
06/2018 – 07/2023 Klinikum-Worms, Frauenklinik
Assistenzärztin
Seit 07/2023 Klinikum Worms Frauenklinik
Fachärztin