

Aus der Klinik und Poliklinik für Geburtshilfe und Frauengesundheit  
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Die Untersuchung der lokalen Hautverfärbungen nach Injektion von eisenhaltigen  
Nanopartikeln zur Sentinellymphknotenbiopsie beim Mammakarzinom

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

Vorgelegt von

Michelle Quandt  
aus Mainz

Mainz, 2025

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

1. Gutachter:

2. Gutachter:

Tag der Promotion: 11. Juli 2025

Für meine Familie

# Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	I
Abbildungsverzeichnis.....	II
Tabellenverzeichnis.....	III
1 Einleitung.....	1
2 Literaturdiskussion .....	3
2.1 Mammakarzinom.....	3
2.2 Therapie des Mammakarzinoms.....	5
2.3 Operative Therapie der Axilla.....	8
2.4 Methoden der Sentinellymphknotenbiopsie .....	10
2.5 Lokale Hautverfärbung nach Injektion von Magtrace®.....	12
3 Ziel der Studie .....	14
4 Material und Methoden.....	15
4.1 Patientenkollektiv .....	15
4.2 Untersuchungsdurchführung.....	16
4.3 Statistische Auswertung.....	19
5 Ergebnisse .....	21
5.1 Deskriptive Analyse.....	21
5.1.1 Patientenmerkmale .....	21
5.1.2 Tumormerkmale.....	22
5.1.3 Durchgeführte Therapie.....	25
5.1.4 Operative Therapie .....	25
5.1.5 Sentinellymphknotenbiopsie mit Magtrace®.....	26
5.1.6 Lokale Hautverfärbung nach Injektion von Magtrace®.....	28
5.1.7 Patientenzufriedenheit .....	31
5.2 Interferenzstatistische Analyse .....	32

5.2.1	Vorliegen einer lokalen Hautverfärbung nach Injektion von Magtrace® 32	
5.2.2	Größe der lokalen Hautverfärbung nach Injektion von Magtrace®.....	34
5.2.3	Intensität der lokalen Hautverfärbung nach Injektion von Magtrace® .	36
5.2.4	Magnetische Detektion durch Sentimag® Sonde .....	38
6	Diskussion .....	40
6.1	Lokale Hautverfärbung nach Injektion von Magtrace® .....	40
6.2	Größe der lokalen Hautverfärbung nach Injektion von Magtrace® .....	42
6.3	Intensität der lokalen Hautverfärbung nach Injektion von Magtrace® .....	43
6.4	Weiterführende Beobachtungen .....	45
6.5	Fazit .....	48
7	Zusammenfassung .....	51
8	Literaturverzeichnis .....	54
9	Anhang .....	60
9.1	Skala zur Bestimmung der Intensität einer Hautverfärbung.....	60
9.2	Untersuchungsbogen .....	61
10	Danksagung.....	63
11	Tabellarischer Lebenslauf.....	64

## Abkürzungsverzeichnis

BET	brusterhaltende Therapie
BMI	Body-Mass-Index
BRCA	breast cancer associated gene
CT	Computertomographie
DCIS	duktales Carcinoma in situ
ER	Östrogenrezeptor
HER2	human epidermal growth receptor 2
LCIS	lobuläres Carcinoma in situ
MRT	Magnetresonanztomographie
OR	Odds Ratio
PgR	Progesteronrezeptor
pN-Status	histopathologischer Lymphknotenstatus
pT-Status	histopathologischer Tumorstatus
R-Status	Resektionsrandstatus
SD	Standardabweichung
SLNB	Sentinellymphknotenbiopsie
vs	versus

## **Abbildungsverzeichnis**

<i>Abbildung 1 Skala zur Bestimmung der Intensität der lokalen Hautverfärbungen ....</i>	<i>18</i>
<i>Abbildung 2 Altersverteilung.....</i>	<i>21</i>
<i>Abbildung 3 Verteilung des BMI .....</i>	<i>22</i>
<i>Abbildung 4 Verteilung der Hauttypen nach Fitzpatrick.....</i>	<i>22</i>
<i>Abbildung 5 Verteilung des pT-Status.....</i>	<i>24</i>
<i>Abbildung 6 Verteilung der Art der Operation.....</i>	<i>26</i>
<i>Abbildung 7 Verteilung der Art der Injektion.....</i>	<i>27</i>
<i>Abbildung 8 Anzahl Verfärbungen nach unterschiedlicher operativer Therapie.....</i>	<i>29</i>
<i>Abbildung 9 Verteilung der Größe der Verfärbung in Quadratzentimetern .....</i>	<i>29</i>
<i>Abbildung 10 Verteilung der Intensität der Verfärbung.....</i>	<i>30</i>
<i>Abbildung 11 Dauer der Verfärbung in Tagen.....</i>	<i>30</i>
<i>Abbildung 12 Verteilung der magnetischen Detektion mit der Sentimag® Sonde ....</i>	<i>31</i>

## **Tabellenverzeichnis**

<i>Tabelle 1 Hauttypen nach Fitzpatrick .....</i>	<i>17</i>
<i>Tabelle 2 Lokalisation des Mammakarzinoms.....</i>	<i>23</i>
<i>Tabelle 3 Zeit zwischen Injektion und Operation in Tagen.....</i>	<i>28</i>
<i>Tabelle 4 Regressionskoeffizienten für Vorliegen einer lokalen Hautverfärbung als abhängigen Variable.....</i>	<i>33</i>
<i>Tabelle 5 Regressionskoeffizienten für Größe der lokalen Hautverfärbung als abhängige Variable.....</i>	<i>35</i>
<i>Tabelle 6 Regressionskoeffizienten für Intensität der Verfärbung als abhängige Variable .....</i>	<i>37</i>

## 1 Einleitung

Das Mammakarzinom ist die am häufigsten auftretende Krebserkrankung der Frau (Tao et al., 2015). Durch die „hohe epidemiologische Bedeutung (...) und die damit verbundene Krankheitslast“ (Leitlinienprogramm Onkologie, 2021) bedarf es der ständigen Weiterentwicklung neuer Diagnose- und Therapiemethoden dieser Erkrankung.

Im Rahmen des Stagings, also der Einschätzung des Ausmaßes des Tumors, welche die weitere Therapie beeinflusst, setzte sich die Sentinellymphknotenbiopsie (SLNB) in den letzten Jahren als neuer Standard durch und ersetzte damit die weitaus radikalere standardmäßig durchgeführte Axilladisektion, also die Entfernung aller axillären Lymphknoten (Chang et al., 2020).

Bei der SLNB wird der erste Lymphknoten, der in der abfließenden Lymphbahn des Tumors liegt, auffindig gemacht und für eine histologische Untersuchung entnommen. Man geht davon aus, dass sich Lymphknotenmetastasen zuerst im Sentinellymphknoten ansiedeln, und erhält durch eine histologische Untersuchung desselben eine Aussage über den Tumorbefall der Lymphknoten der weiterführenden Lymphwege (Manca et al., 2016).

Die Markierung des Sentinellymphknotens erfolgte zunächst standardmäßig durch die Injektion des radioaktiven Tracers Technetium (Zalewski et al., 2018).

Ein alternatives Verfahren stellt das Markieren des Sentinellymphknotens durch die Injektion eisenhaltiger superparamagnetischer Nanopartikel dar, welches in der Klinik und Poliklinik für Geburtshilfe und Frauengesundheit der Universitätsmedizin Mainz seit November 2019 angewendet wird. Nach Applikation des Tracers Magtrace® der Firma Sysmex® können die Lymphknoten intraoperativ mithilfe der Sentimag® Sonde detektiert werden (Sreedhar et al., 2021).

Als Vorteile dieser Methode gegenüber der Verwendung von Technetium sind die vergleichbare Detektionsrate der Sentinellymphknoten, das Ausbleiben der radioaktiven Strahlenbelastung für Patientinnen, Chirurgeninnen und Chirurgen sowie die Unabhängigkeit von der Nuklearmedizin und damit eine flexiblere präoperative Vorbereitung zu nennen (Ghilli et al., 2017).

Einen Nachteil stellt die diagnostische Beeinträchtigung im MRT nach Injektion des Tracers dar, da die Ansammlung der Eisenoxide im Gewebe zu Artefakten in MRT-Aufnahmen führt. Dieser Umstand ist problematisch für Patientinnen, bei denen regelmäßige MRT-Untersuchungen in der Nachsorge indiziert sind, wie etwa bei Patientinnen mit einer hereditären Form des Mammakarzinoms (Bick et al., 2019).

Als Nebenwirkung nach einer durchgeführten SLNB mit Magtrace® beschreiben einige Patientinnen eine lokale Hautverfärbung am Ort der Injektion des Tracers, welche mehrere Monate anhalten kann. Bislang unbekannt sind die Gründe, die für die lokale Hautverfärbung ursächlich sein können.

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Untersuchung möglicher Einflussfaktoren auf das Auftreten, die Größe und die Intensität lokaler Hautverfärbungen, die nach der Injektion von Magtrace® entstehen. Das Untersuchungskollektiv besteht aus 101 Patientinnen, bei denen im Zeitraum von November 2019 bis einschließlich Dezember 2021 eine SLNB mit Magtrace® an der Klinik und Poliklinik für Geburtshilfe und Frauengesundheit der Universitätsmedizin Mainz durchgeführt wurde und die bereit waren, an der Studie teilzunehmen.

Die Methode der SLNB mit Magtrace® stellt eine gute Alternative zur bisher als Goldstandard geltenden Methode mit dem radioaktiven Tracer Technetium dar und übertrifft diese durch die genannten Vorteile. Aus diesem Grund ist es im Interesse der Patientinnen sowie der Chirurgeninnen und Chirurgen, die Einflüsse auf die negativ auffallenden lokalen Hautverfärbungen möglichst herauszufinden und diese gegebenenfalls eindämmen zu können.

## 2 Literaturdiskussion

### 2.1 Mammakarzinom

Das Mammakarzinom ist mit jährlich schätzungsweise einer Million neuen Fällen weltweit die am häufigsten diagnostizierte maligne Erkrankung der Frau. Es stellt zudem die häufigste krebsbedingte Todesursache der weiblichen Bevölkerung dar. Die 5-Jahres-Überlebensraten unterscheiden sich weltweit. So beträgt diese 80% in entwickelten Ländern und nur etwa 40% in Entwicklungsländern. Diese Diskrepanz kann durch fehlende Möglichkeiten der Früherkennung, der Diagnostik und der Therapie des Mammakarzinoms in Entwicklungsländern erklärt werden (Akram et al., 2017).

Es werden eine Reihe von Risikofaktoren zur Entstehung des Mammakarzinoms diskutiert, wobei ein höheres Lebensalter eine entscheidende Rolle spielt. Zu den endokrinen Faktoren gehören eine frühe Menarche und eine späte Menopause, genauso wie die Nulliparität, eine späte Schwangerschaft und keine oder eine kurze Stillzeit. Auch eine Hormontherapie in der Menopause kann einen Einfluss auf die Entstehung eines Mammakarzinoms haben. Eine geringere Rolle spielen hereditäre Faktoren, zu denen Mutationen im Bereich der Brustkrebsgene (breast cancer associated genes) 1 und 2 (BRCA 1 und 2) gehören. Diese machen etwa 5-10% der Mammakarzinome aus. Zudem wird ein ungesunder Lebensstil, wie Alkohol- und Nikotinkonsum, Adipositas und mangelnde körperliche Aktivität mit der Entstehung des Mammakarzinoms assoziiert. Männer erkranken deutlich seltener an einem Mammakarzinom (Akram et al., 2017).

Ein tastbarer Knoten in der Brust ist das häufigste Symptom des Mammakarzinoms. Außerdem können auch Anomalien der Mamille, Schmerzen in der Brust oder Hautanomalien im Bereich der Brust auftreten (Koo et al., 2017).

Die häufigste Lokalisation des Mammakarzinoms ist der obere äußere Quadrant der Brust, gefolgt vom oberen inneren Quadranten. Weniger häufig ist das Mammakarzinom in den unteren beiden Quadranten und im zentralen Bereich der Brust lokalisiert. Es werden zudem auch quadrantenübergreifende und multizentrische Mammakarzinome diagnostiziert (Sisti et al., 2020).

Im Rahmen der Früherkennungsdiagnostik möchte man durch regelmäßige Screenings Krebserkrankungen möglichst in einem frühen Stadium identifizieren, um die Prognose und die Therapie derselben optimieren zu können. Die klinische Untersuchung, etwa die Palpation der Brust sowie bildgebende Verfahren, wie die Mammographie oder Ultraschall, sind für die lokale Diagnostik des Mammakarzinoms geeignet. In einigen Fällen, zum Beispiel bei jüngeren Patientinnen, bei denen eine Mutation oder eine multifokale Erkrankung erwartet wird, wird die weiterführende Diagnostik mittels Magnetresonanztomographie (MRT) empfohlen. Geht man von einem fortgeschrittenen Stadium des Tumors aus und erwartet Lymphknoten- und/oder Fernmetastasen, wird ein Staging auf Leber-, Lungen- und Knochenmetastasen durchgeführt. Dieses beinhaltet eine Thorax- und Abdomen-Computertomographie (CT) bzw. eine Abdominalsonographie sowie eine Knochenszintigraphie (McDonald et al., 2016).

Im Rahmen einer Biopsie kann durch molekularbiologische Untersuchungen der Hormonrezeptorstatus der Östrogen- (ER) und Progesteronrezeptoren (PgR) auf den Tumorzellen sowie die Expression des epidermalen Wachstumsfaktorrezeptors human epidermal growth receptor 2 (HER2) derselben ermittelt werden. Diese Werte beeinflussen die folgende Therapieentscheidung und treffen eine mögliche Aussage darüber, ob der Tumor auf eine endokrine Therapie und/ oder eine zielgerichtete Anti-HER2-Therapie ansprechen würde. Zusätzlich lässt sich das Mammakarzinom durch diese Einteilung in Subtypen klassifizieren. Dabei unterteilt man es in das triple-negative (ER-, PgR- und HER2-negativ), das HER2-positive (ER- und PgR-negativ, HER2-positiv), das Luminal A (ER- und/ oder PgR-positiv, HER2-negativ, Ki-67 niedrig) und das Luminal B (ER- und/ oder PgR-positiv, HER2-negativ, Ki-67 hoch) (Hugh et al., 2009).

Histologisch lässt sich das Mammakarzinom in nicht-invasive und invasive Karzinome unterteilen. Die häufigste nicht-invasive Form stellt das duktales Carcinoma in situ (DCIS) dar. Dieses ist gekennzeichnet durch eine neoplastische Proliferation der epithelialen Zellen der Milchgänge, welche die Basalmembran jedoch nicht überschreitet. Da das DCIS unbehandelt in ein invasives Wachstum übergehen kann, handelt es sich hierbei um eine Risikoläsion für ein invasiv-duktales Mammakarzinom (Cowell et al., 2013). Daneben kommt das lobuläre Carcinoma in situ (LCIS) deutlich seltener vor, welches von den Milchdrüsenläppchen ausgeht und eine Risikoläsion für

das invasiv-lobuläre Mammakarzinom darstellt (Wen and Brogi, 2018). Die häufigsten invasiven Formen sind das invasiv-duktales und das invasiv-lobuläre Mammakarzinom. Daneben gibt es auch Karzinome mit medullären oder tubulären Eigenschaften. Seltener kommen das inflammatorische Mammakarzinom oder der Morbus Paget der Mamille vor (Akram et al., 2017).

Um einen diagnostizierten Tumor genauer zu beschreiben, wird das Mammakarzinom wie andere Tumore auch nach der TNM-Klassifikation eingeteilt. Dabei werden die lokoregionäre Tumorausbreitung, der Lymphknotenstatus und der Fernmetastasenstatus berücksichtigt. Durch diese Einteilung können Einschätzungen über die Prognose und Therapie des Tumors getroffen werden (Cserni et al., 2018). Zusätzlich wird das histologische Grading erhoben, welches den Differenzierungsgrad des Tumorgewebes beschreibt. Hier unterscheidet man zwischen gut differenziertem (G1), mäßig differenziertem (G2) und schlecht differenziertem (G3) Tumorgewebe. Das Grading stellt ebenfalls eine Aussage über den möglichen Krankheitsverlauf dar (Andrade and Gobbi, 2004).

## **2.2 Therapie des Mammakarzinoms**

Die Therapie des Mammakarzinoms ist multidisziplinär und beinhaltet verschiedene Therapiemöglichkeiten. Diese umfassen die Operation, die Radiotherapie und die systemische Therapie, welche in Form einer Chemotherapie, einer endokrinen Therapie oder einer Antikörpertherapie stattfinden kann. Die Therapieentscheidung richtet sich nach der Größe des Tumors, dem Hormonrezeptorstatus, dem HER2-Status, dem Grading sowie dem Nodalstatus des Tumors und dem Alter und Wunsch der Patientinnen (Watkins, 2019).

Die operative Therapie stellt neben der systemischen Therapie den wichtigsten Therapieansatz für invasive Mammakarzinome im frühen Stadium dar. Ziel der Operation ist die Tumorsektion in sano. Es besteht ein Zusammenhang zwischen dem Resektionsrandstatus (R-Status) und der lokalen Tumorzurückfallrate, weswegen freie Resektionsrandgrenzen (R0-Status) angestrebt werden. Dies ist der Fall, wenn am Schnittrand des entnommenen Präparates keine Tumorzellen mehr nachweisbar sind („no ink on tumor“) (Houssami et al., 2014).

Die brusterhaltende Therapie (BET) mit anschließender Radiotherapie zeigt gleichwertige Überlebensraten wie die Mastektomie und ersetzt diese deshalb als Standardtherapie bei Mammakarzinomen im frühen Stadium. Indikationen zur BET sind lokal begrenzte nicht invasive Karzinome (DCIS) und invasive Karzinome mit einer günstigen Relation der Tumorgröße zum Brustvolumen (Moo et al., 2018).

Eine Mastektomie ist bei Vorliegen ein oder mehrerer Risikofaktoren, die mit einer erhöhten Rezidivrate nach BET assoziiert sind, indiziert. Zu diesen Risikofaktoren gehören ein junges Alter der Patientin (unter 35 Jahre), invasive Karzinome mit extensiver intraduktaler Komponente und tumorbefallene Resektionsrandgrenzen nach Entfernung des Tumors, auch nach Nachresektion. Eine Mastektomie soll auch durchgeführt werden, wenn eine Kontraindikation zur Radiotherapie nach BET vorliegt, eine Radiotherapie jedoch absolut indiziert ist, bei Vorliegen eines inflammatorischen Mammakarzinoms oder nach Wunsch der Patientin. Alternativen zur radikalen oder modifiziert-radikalen Mastektomie stellen die mamillenerhaltende und die hautsparende Mastektomie dar (Moo et al., 2018).

Eine Rekonstruktion kann für ein verbessertes kosmetisches Ergebnis und zur Verbesserung der Lebensqualität nach einer Mastektomie durchgeführt werden. Diese kann sofort oder zu einem späteren Zeitpunkt stattfinden. Hierbei gibt es verschiedene Möglichkeiten, wobei das entfernte Gewebe autolog durch Eigengewebe der Patientin oder alloplastisch durch Implantate ersetzt werden kann (Kaufman, 2019).

Ein weiterer essenzieller Bestandteil der Therapie des Mammakarzinoms ist die adjuvante Strahlentherapie. Sie wird standardmäßig nach BET von invasiven Mammakarzinomen durchgeführt und gilt dadurch als wichtigste Maßnahme zur Verringerung der Lokalrezidivrate. Bei Patientinnen in der Postmenopause mit einem kleinen Tumor, der gute prognostische Eigenschaften aufweist, könnte die Durchführung einer Strahlentherapie diskutiert werden (Sedlmayer et al., 2013). Eine Radiotherapie der Brustwand nach durchgeführter Mastektomie senkt ebenfalls die Lokalrezidivrate und verbessert in manchen Fällen die Gesamtüberlebensrate bei lokal fortgeschrittenen und nodal-positiven Mammakarzinomen (Lyons and Sherertz, 2014).

Die systemische Therapie des Mammakarzinoms untergliedert sich in die endokrine Therapie, die Chemotherapie und die Antikörpertherapie. Die Therapieentscheidung

richtet sich hierbei nach dem Lymphknotenstatus, der Tumorgöße, dem Hormonrezeptorstatus und dem HER2-Status (Moo et al., 2018).

Eine endokrine Therapie wird Patientinnen mit einem Mammakarzinom mit positivem ER- und/ oder PgR-Status empfohlen. Die Therapie soll fünf bis zehn Jahre, nach Möglichkeit länger, andauern. Die adjuvante Gabe von Tamoxifen, einem selektiven Östrogenrezeptormodulator, senkt in den ersten vier Jahren der Einnahme das Rezidivrisiko um etwa die Hälfte. Die Therapie über einen längeren Zeitraum führt zu einer weiteren Risikoreduktion (Davies et al., 2011). Eine endokrine Therapie soll nach Abschluss der Chemotherapie, möglicherweise aber parallel zur Radiotherapie stattfinden (Blamey et al., 2013). Patientinnen in der Prämenopause erhalten Tamoxifen oder eine Kombination aus Tamoxifen und einer Ovarialsuppression. Für prämenopausale Patientinnen mit einer Kontraindikation für Tamoxifen kommt eine alleinige Ovarialsuppression oder eine Kombination aus einer Ovarialsuppression und einem Aromatasehemmer infrage. Patientinnen in der Postmenopause wird in der Regel Tamoxifen und nach zwei bis drei Jahren ein Aromatasehemmer empfohlen (Goldhirsch et al., 2011).

Die adjuvante Chemotherapie zeigt positive Effekte auf die Sterberate besonders bei jüngeren, aber auch bei älteren Patientinnen (EBCTCG, 2005). Die Indikation zur Durchführung einer adjuvanten Chemotherapie sollte bei Vorliegen von nodal-positiven, Hormonrezeptor-negativen mit einer Tumorgöße von mehr als 5 mm, HER2-positiven, Grade 3 oder triple-negativen Mammakarzinomen gestellt werden (Eisen et al., 2015). Auf Chemotherapie sprechen weniger gut Mammakarzinome des Subtyps Luminal A, dafür aber besser triple-negative, HER2-positive und Mammakarzinome des Subtyps Luminal B an. Die Chemotherapie soll Anthrazykline und Taxane enthalten (Goldhirsch et al., 2011).

Die Chemotherapie kann auch neoadjuvant, also vor der operativen Therapie, stattfinden. Diese Variante bringt vor allem Vorteile für Patientinnen mit lokal fortgeschrittenen, primär inoperablen Mammakarzinomen. Durch eine neoadjuvant durchgeführte Chemotherapie kann eine Operation dieser Tumore ermöglicht werden (Wang and Mao, 2020). Außerdem kann die Rate der brusterhaltenden Therapien durch die Verkleinerung der Tumorgöße nach durchgeführter neoadjuvanter Chemotherapie erhöht werden (Chaudhary et al., 2018). Eine histopathologische

Komplettremission, die durch die Durchführung einer neoadjuvanten Chemotherapie erreicht werden kann und bei der keine invasiven Tumorzellen mehr in Brust und Lymphknoten nachgewiesen werden können, ist assoziiert mit einer erhöhten Überlebensrate der betroffenen Patientinnen. Besonders die aggressiveren Subtypen des Mammakarzinoms, wie etwa das HER2-positive und das triple-negative, sprechen gut auf diese Therapiemethode an und zeigen somit den größten Effekt (Cortazar et al., 2014).

Eine Antikörpertherapie ist bei HER2-positiven Mammakarzinomen indiziert. Hier wird Trastuzumab, ein monoklonaler Antikörper, eingesetzt. Die Therapie soll gleichzeitig oder sequenziell zur Chemotherapie stattfinden, wobei Trastuzumab über einen Zeitraum von insgesamt einem Jahr verabreicht werden soll (Goldhirsch et al., 2011). Die Gabe von Trastuzumab nach erfolgter primärer Therapie verringert das Lokalrezidivrisiko um etwa die Hälfte (Piccart-Gebhart et al., 2005). Die präoperative Durchführung einer Antikörpertherapie, kombiniert mit einer Chemotherapie, erhöht die Rate an pathologischen Komplettremissionen und sollte nach der operativen Therapie über ein Jahr komplettiert werden (Buzdar et al., 2005).

### **2.3 Operative Therapie der Axilla**

Dem axillären Staging wird im Rahmen der Therapie des Mammakarzinoms eine große Bedeutung zugeschrieben. So kann durch die Bestimmung des Lymphknotenstatus eine Einschätzung über die Lokalrezidiv- und Gesamtüberlebensrate von Patientinnen mit Mammakarzinom getroffen werden. Zudem trägt er zur Entscheidung über die folgende Therapie des Mammakarzinoms bei und beeinflusst die Entscheidung der Durchführung einer Axilladisektion (Chang et al., 2020). Bei palpatorisch und sonographisch unauffälligem Lymphknotenstatus erfolgt das axilläre Staging mithilfe einer SLNB (Lyman et al., 2017).

Die operative Therapie der Axilla wurde durch die Einführung der SLNB individualisierter und weniger invasiv. Zuvor wurde im Rahmen der Therapie von Mammakarzinomen standardmäßig eine Axilladisektion durchgeführt. Diese Methode bringt einige unerwünschte Nebenwirkungen mit sich. So konnte die Rate an Lymphödemen und Neuropathien durch die nun bei Mammakarzinomen im frühen

Stadium standardmäßige Durchführung der SLNB, bei der nur einzelne Sentinellymphknoten entfernt werden, gesenkt werden (Basso et al., 2016). Hinsichtlich der Aussage über den Lymphknotenstatus und damit verbunden einer prognostischen Einschätzung des Tumors sind die beiden Methoden des axillären Stagings als gleichwertig zu betrachten (Lyman et al., 2017). Bezogen auf die Rezidiv- und die Gesamtüberlebensrate gibt es bei negativem Lymphknotenstatus keinen Unterschied zwischen Patientinnen, die eine Axilladisektion erhalten haben oder nicht (Basso et al., 2016).

Die SLNB beruht auf der Annahme, dass Tumore in das lymphatische System drainieren. Da der Sentinellymphknoten der erste Lymphknoten in der abfließenden Lymphbahn des Tumors ist, geht man davon aus, dass dieser von Tumorzellen befallen sein muss, wenn der Tumor bereits Metastasen gebildet hat. Ein tumorfreier Sentinellymphknoten spricht mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit dafür, dass auch in der weiteren Lymphbahn keine Lymphknotenmetastasen zu finden sind (Manca et al., 2016).

Die Durchführung der SLNB ist indiziert bei palpatorisch und sonographisch unauffälligen Lymphknoten. Der Lymphknotenstatus kann dann anhand einer histologischen Untersuchung der entfernten Lymphknoten erhoben werden (Krag et al., 2010).

Die weitere Therapieentscheidung richtet sich nach dem erhobenen Lymphknotenstatus. Patientinnen mit einem negativen Lymphknotenstatus sollten keine Axilladisektion erhalten. In den meisten Fällen sollte auf eine Axilladisektion ebenfalls verzichtet werden, wenn ein oder zwei positive Sentinellymphknoten diagnostiziert werden, der Patientin aber eine BET mit anschließender Radiotherapie der Restbrust bevorsteht. Bei Patientinnen, bei denen eine Mastektomie durchgeführt wird und Metastasen in den Sentinellymphknoten gefunden werden, sollte eine Axilladisektion stattfinden (Lyman et al., 2017).

Die ausschließliche Mikrometastasierung der Sentinellymphknoten ist keine Indikation für eine Axilladisektion oder Radiotherapie der Axilla (Lyman et al., 2017).

Eine SLNB ist nicht indiziert bei Patientinnen mit lokal fortgeschrittenen Tumoren (T3/T4), mit einem inflammatorischen Mammakarzinom, oder bei denen eine Schwangerschaft vorliegt (Lyman et al., 2017).

## 2.4 Methoden der Sentinellymphknotenbiopsie

Zur Durchführung einer SLNB werden Sentinellymphknoten durch Injektion eines Tracers markiert. Alle Lymphknoten, die diesen Tracer aufnehmen, sind definiert als Sentinellymphknoten, können durch eine Sonde detektiert und schließlich für eine Biopsie entfernt werden (Kühn et al., 2003).

Es gibt verschiedene Methoden der SLNB. Ursprünglich wurde der Tracer Technetium als Goldstandard zur SLNB verwendet. Technetium ist ein Radionuklid, welches Gammastrahlen emittiert (Zalewski et al., 2018). Intraoperativ können Sentinellymphknoten, die das Radionuklid aufgenommen haben, durch eine handgeführte Gammasonde identifiziert werden. Zusätzlich können die Lymphbahnen durch Injektion eines blauen Farbstoffs angefärbt werden. Dadurch kann die Identifizierung des Sentinellymphknotens erleichtert werden (Köchli et al., 2005).

Die Detektionsrate des Sentinellymphknotens mittels Technetiums liegt bei 96-97%, jedoch bringt diese Methode auch Nachteile mit sich. Durch die Injektion des radioaktiven Tracers entsteht eine Abhängigkeit von der Nuklearmedizin, welche jedoch nicht immer zur Verfügung steht (Ghilli et al., 2017). Ein weiterer Nachteil ist die knappe Verfügbarkeit des Tracers. Technetium wird durch kerntechnische Prozesse aus Molybdän gewonnen und es wird eine Knappheit desselben in der Zukunft erwartet (Van Noorden, 2013). Des Weiteren hat Technetium eine relativ kurze Halbwertszeit von sechs Stunden, wodurch die Injektion des Tracers und die Operation zeitlich genau geplant werden müssen (Karsten et al., 2021). Zudem ist hier die radioaktive Strahlenbelastung von Patientin, Operateurinnen und Operateuren als weiteren negativen Aspekt dieser Methode zu nennen (Ghilli et al., 2017). Bei zusätzlicher Verwendung eines blauen Farbstoffes zur Färbung der Sentinellymphknoten ist zu erwähnen, dass es in sehr seltenen Fällen (0,07% - 2,7%) zu allergischen bis anaphylaktischen Reaktionen kommen kann (Bézu et al., 2011).

Zur Überwindung der genannten Nachteile, die durch die Injektion des radioaktiven Tracers entstehen, wurde die Methode der SLNB weiterentwickelt. Zur Verfügung standen Tracer aus Indocyaningrün, einem fluoreszierenden Farbstoff, auf der einen und Tracer aus eisenhaltigen Nanopartikeln auf der anderen Seite. Die Europäische Arzneimittel-Agentur und die U.S. Food and Drug Administration genehmigten den

Einsatz von Indocyaningrün im Rahmen der SLNB beim Mammakarzinom nicht, dem von eisenhaltigen Nanopartikeln dagegen stimmten sie zu (Shams et al., 2021).

So brachte die Firma Sysmex® den Tracer Magtrace® auf den Markt. Hierbei handelt es sich um eine bräunliche, sterile, wässrige Lösung aus superparamagnetischen Eisenoxiden, die interstitiell injiziert wird und sich in Sentinellymphknoten anreichert. Diese können dann durch die magnetische Sentimag® Sonde detektiert werden (Sreedhar et al., 2021). Die Detektionsrate von Sentinellymphknoten bei Verwendung von Magtrace® ist vergleichbar mit der herkömmlichen Variante mit Technetium (Douek et al., 2014).

Der Tracer Magtrace® kann bis zu vier Wochen vor dem operativen Eingriff injiziert werden, vollkommen unabhängig von der Nuklearmedizin (Hersi et al., 2019). Diese Methode zeigt im Unterschied zur Verwendung von Technetium eine deutlich kürzere, einfachere und unabhängige Vorbereitung vor der Operation, da die Injektion des Tracers durch die Chirurgen und Chirurgen selbst durchgeführt werden kann. Operationszeitpunkte können unabhängig von der Nuklearmedizin und durch den möglichen Injektionszeitraum des Tracers von 20 Minuten bis 30 Tage vor der Operation flexibler terminiert und wenn nötig kurzfristiger geändert werden (Shams et al., 2021). Außerdem ist als Vorteil zu nennen, dass Magtrace® auch in Kliniken angewendet werden kann, in denen keine nuklearmedizinischen Einheiten zur Verfügung stehen (Ghilli et al., 2017). Da der injizierte Tracer wegen des Eisenanteils eine bräunliche Farbe aufweist, die von Sentinellymphknoten aufgenommen wird, ist neben der magnetischen Detektion durch die Sentimag® Sonde auch eine visuelle Identifizierung der Sentinellymphknoten möglich (Douek et al., 2014). Durch die Injektion von Magtrace® bleibt jegliche radioaktive Strahlenbelastung, die durch die Injektion von Technetium entsteht, aus (Ghilli et al., 2017).

Es sind jedoch auch Nachteile dieser Methode der SLNB zu nennen. Die eisenhaltigen Nanopartikel, die in Magtrace® enthalten sind, können, ähnlich wie Technetium oder der blaue Farbstoff Patentblau, allergische Reaktionen auslösen. Es ist daher notwendig, die Patientinnen vor der Injektion des Tracers nach Allergien oder Hypersensibilitäten gegen Eisenoxide zu fragen (Shams et al., 2021). Einen weiteren Nachteil stellt die eingeschränkte Beurteilbarkeit von MRT-Untersuchungen nach Injektion des eisenhaltigen Tracers dar. Durch die Ansammlung der Eisenoxidpartikel

entstehen im MRT Artefakte, die die Beurteilung der Aufnahmen erschweren können (Aribal et al., 2021). Dieser Umstand ist problematisch für Patientinnen, bei denen regelmäßige MRT-Untersuchungen indiziert sind, wie etwa bei Patientinnen mit einer hereditären Form des Mammakarzinoms (Bick et al., 2019). Bei diesen Patientinnen sollten verschiedene Möglichkeiten der SLNB diskutiert werden (Aribal et al., 2021).

Die braune Farbe des Tracers Magtrace® unterstützt die Identifizierung von Sentinellymphknoten zwar, indem sie sich in diesen ansammelt und visuell durch die Chirurgen und Chirurgen erkannt werden kann, jedoch hinterlässt sie auch Verfärbungen in der Haut, welche unterschiedlich lange anhalten.

## **2.5 Lokale Hautverfärbung nach Injektion von Magtrace®**

Eine Studie von Ghilli et al. berichtet über eine bräunliche Verfärbung am Ort der Injektion des Tracers bei mehr als 40% der Patientinnen, welche in den folgenden sechs Monaten nach Injektion in 91% der Fälle zu verblassen scheint. Die Verfasserinnen und Verfasser der Studie schlagen eine tiefere Injektion des Tracers vor, um die Verfärbungen zu minimieren (Ghilli et al., 2017).

Rubio et al. verglichen die Injektionsmengen des Tracers hinsichtlich Detektionsrate von Sentinellymphknoten und der Rate an entstehenden Hautverfärbungen. Sie zeigen, dass die Injektion von 1 ml Magtrace® vergleichbare Detektionsraten zeigt wie die Injektion von 1,5 ml und 2 ml, die Rate und Intensität der Hautverfärbungen fielen bei der Injektion von 1 ml jedoch deutlich geringer aus. Zudem war bei den Patientinnen, denen 1 ml Magtrace® injiziert wurde, eine stärkere Abnahme der Intensität der Verfärbungen in den sechs Monaten nach Injektion zu erkennen (Rubio et al., 2020).

In einer Studie untersuchten Wörnberg et al. die unterschiedlichen Injektionsmöglichkeiten des Tracers. Sie verglichen die peritumorale mit der retroareolären Injektion von Magtrace® hinsichtlich Detektionsrate der Sentinellymphknoten und Größe und Intensität der Hautverfärbungen. Ihre Studie zeigt, dass die Detektionsraten bei beiden Injektionsvarianten vergleichbar sind. Eine peritumorale Injektion scheint jedoch weniger und kleinere Hautverfärbungen zu verursachen als eine retroareoläre Injektion. Zudem ist der Studie zu entnehmen, dass

die Intensität der Hautverfärbungen nach peritumorale Injektion früher nachlässt als bei retroareolärer Injektion (Wärnberg et al., 2019).

### **3 Ziel der Studie**

Seit November 2019 wird Magtrace® standardmäßig als Tracer zur SLNB an der Klinik und Poliklinik für Geburtshilfe und Frauengesundheit der Universitätsmedizin Mainz verwendet. Seitdem wurden auffällig viele lokale Hautverfärbungen an der Injektionsstelle des Tracers als Folge der SLNB beobachtet. Diese ähneln in ihrem Aussehen einem Hämatom, wobei die subjektiven Einschätzungen der Patientinnen unterschiedlich ausfielen.

In der vorliegenden Studie wird der mögliche Einfluss verschiedener Parameter auf das Auftreten, die Größe und die Intensität einer lokalen Hautverfärbung nach Injektion des Tracers Magtrace® untersucht. Die Studie weist somit einen explorativen Charakter auf.

Die Methode der SLNB der Firma Sysmex® stellt eine sehr gute Alternative zur herkömmlichen Methode mit dem radioaktiven Tracer Technetium dar und übertrifft diese durch die oben genannten Vorteile. Aus diesem Grund ist es im Interesse der Patientinnen sowie der Operateurinnen und Operateure und Ziel dieser Studie, die Einflussfaktoren auf die auftretenden Hautverfärbungen herauszufinden und diese Methode dadurch im besten Fall optimieren zu können.

## 4 Material und Methoden

### 4.1 Patientenkollektiv

Bei dieser Studie handelt es sich um eine monozentrische Beobachtungsstudie an der Klinik und Poliklinik für Geburtshilfe und Frauengesundheit der Universitätsmedizin Mainz.

Als Patientenkollektiv kamen alle Patientinnen in Betracht, bei denen zwischen dem 01.11.2019 und dem 31.12.2021 eine SLNB mit dem Tracer Magtrace® durchgeführt wurde. Somit wurden 344 Patientinnen in die Studie eingeschlossen.

Im Zeitraum zwischen dem 09.05.2022 und dem 11.07.2022 wurden diese Patientinnen telefonisch kontaktiert und, wenn sie nach Aufklärung über die Studie bereit waren, an dieser teilzunehmen, zu einem Termin eingeladen. Daraus ergaben sich 101 Patientinnen, die schließlich an der Studie teilnahmen.

Die Erhebung einiger Daten fand während eines Untersuchungstermins statt. Im Rahmen dessen wurden folgende Daten erhoben: Hauttyp nach Fitzpatrick, Vorliegen einer Hautverfärbung nach durchgeführter SLNB mit Magtrace®, Größe der verfärbten Fläche in Quadratzentimetern, Intensität der Hautverfärbung, magnetische Aktivität im Bereich der Injektionsstelle von Magtrace® (gemessen durch die Sentimag® Sonde), Dauer der Verfärbung (Zeit zwischen der Injektion von Magtrace® und Datum der Untersuchung), Patientenzufriedenheit.

Ein Großteil der Daten lag zum Zeitpunkt der Durchführung der Studie bereits vor und konnte aus den elektronischen Patientenakten der Patientinnen entnommen werden. Dabei handelte es sich um folgende Daten: Geburtsdatum, Körpergewicht, Körpergröße, durchgeführte Voroperation, durchgeführte Nachoperation, Art der Nachoperation, Erst- oder Zweitkarzinom, Seite des operierten Mammakarzinoms, Lokalisation des Mammakarzinoms, einseitige oder beidseitig durchgeführte SLNB, pT-Status des Tumors, pN-Status des Tumors, Grading, histopathologischer Typ des Tumors, ER-Status, PgR-Status, HER2-Status, durchgeführte Chemotherapie, durchgeführte Antikörpertherapie, durchgeführte Antihormontherapie, durchgeführte Radiotherapie, durchgeführte Operation, Operationsdatum, Detektion der Sentinellymphknoten, Anzahl der Sentinellymphknoten, durchgeführte Axilladisektion, Anzahl insgesamt entfernter Lymphknoten, Zeitraum zwischen der

Injektion von Magtrace® und der Operation, Art der Injektion von Magtrace®, Ort der Injektion von Magtrace®, Tiefe der Injektion von Magtrace®, injizierte Menge von Magtrace®.

Es liegt ein positives Votum der Ethikkommission der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz zu dieser Studie vor (Antragsnummer: 2022-16426-andere Forschung erstvotierend, Datum: 28.04.2022).

## 4.2 Untersuchungsdurchführung

Zu Beginn des Untersuchungstermins wurden die Patientinnen ausführlich über die Studie aufgeklärt. Im Rahmen dessen wurden sie darüber informiert, dass die Teilnahme freiwillig ist und die Daten pseudonymisiert gespeichert und verarbeitet werden. Anschließend wurde von jeder Studienteilnehmerin ein schriftliches Einverständnis über die Teilnahme eingeholt.

Daraufhin wurde zunächst der Hauttyp der Patientinnen bestimmt, um die Intensität einer möglich vorliegenden Hautverfärbung durch Magtrace® einschätzen zu können. Dafür wurde die Klassifikation von Fitzpatrick gewählt. Sie beschreibt sechs verschiedene Hauttypen (I-VI), wobei I den hellsten und VI den dunkelsten Hauttyp darstellen. Zur Typisierung wird die Reaktion der Haut auf Sonnenexposition, genauer die Fähigkeit der Haut zur Bräunung sowie die Neigung zu Sonnenbrand berücksichtigt (Gupta and Sharma, 2019). Auch fließen Haut-, Haar- und Augenfarben in die Bestimmung des Hauttyps mit ein. Die Klassifikation von Fitzpatrick ist die am weitesten verbreitete Methode zur Beschreibung von Hauttypen (Roberts, 2009). Tabelle 1 zeigt die Einteilung der Hauttypen nach Fitzpatrick, die zur Orientierung für die Bestimmung der Hauttypen der untersuchten Patientinnen verwendet wurde.

Tabelle 1 Hauttypen nach Fitzpatrick (Quelle: (Benedetti, 2019))

Hauttyp	Typische Merkmale	Bräunungsfähigkeit
I	Hellweiße Haut, rote oder blonde Haare, blaue oder grüne Augen, Sommersprossen	Immer Sonnenbrand, bräunt nie
II	Helle Haut, rote oder blonde Haare, blaue, haselnussbraune oder grüne Augen	Leicht Sonnenbrand, bräunt schwer
III	Dunkleres weiß, jede Augen- und Haarfarbe	Manchmal leichte Verbrennungen, allmähliche Bräune
IV	Hellbraune Haut	Nur leichter Sonnenbrand, bräunt leicht
V	Braune Haut	Selten Sonnenbrand, bräunt leicht dunkel
VI	Dunkelbraune oder schwarze Haut	Nie Sonnenbrand, bräunt immer sehr leicht

Als nächstes erfolgte die Inspektion der Brust. Dabei wurde besonders auf die Injektionsstelle des Tracers geachtet und entschieden, ob dort lokal eine Hautverfärbung vorlag oder nicht.

Um eine vorliegende Hautverfärbung auszumessen, wurde diese mit einem Folienstift auf eine Folie mit einem aufgedruckten Millimeterraster übertragen. Schließlich konnte die Größe der Verfärbung durch Abzählen der Kästchen ermittelt und in Quadratzentimetern angegeben werden.

Die Bestimmung der Intensität einer Verfärbung erfolgte anhand einer zuvor angefertigten Likert-Skala mit vier Intensitätsstufen (1 leicht, 2 mäßig, 3 stark, 4 sehr stark). Für die Darstellung der unterschiedlichen Intensitäten wurde Aquarellfarbe verwendet, die sich im Farbton an der Farbe des Tracers Magtrace® orientierte. Die unterschiedlichen Intensitätsstufen kamen dann durch eine Verdünnung der Farbe zustande. Um eine möglichst einfache und klare Einschätzung der Intensität einer Hautverfärbung zu erhalten und zudem die Ergebnisse reproduzierbar zu gestalten, wurden vier Intensitätsstufen gewählt. Eine schematische Darstellung der vier

Intensitätsstufen ist in Abbildung 1 abgebildet. Die Intensitätsskala, die zur Bestimmung der Intensität der Hautverfärbungen verwendet wurde, befindet sich im Anhang (siehe 9.1).



*Abbildung 1 Skala zur Bestimmung der Intensität der lokalen Hautverfärbungen*

Anschließend wurde untersucht, ob an der Brust, insbesondere an der Injektionsstelle von Magtrace®, ein magnetisches Signal messbar war. Zu diesem Zweck wurde die Sentimag® Sonde der Firma Sysmex® verwendet. Diese ist sensibel für magnetisches Material und dazu in der Lage, „magnetische Eigenschaften zu induzieren und kleine Mengen eines injizierten superparamagnetischen Tracers (...) zu erkennen“. Es ist wichtig, an dieser Stelle zu erwähnen, dass Magtrace® nicht von sich aus magnetisch ist, sondern erst durch eine paramagnetische Induktion von Sentimag® messbar wird (Endomagnetics®, 2021). Die Brust wurde mit der Sentimag® Sonde abgefahren und es wurde notiert, ob ein magnetisches Signal messbar war oder nicht. Dieses kann durch eine Veränderung der Höhe eines Tonsignals der Basiseinheit der Sonde sowie durch die numerische Anzeige der Signalstärke auf dem Display des Geräts erkannt werden.

Zum Abschluss wurden die Patientinnen nach ihrer Zufriedenheit über die gesamte Behandlung an der Klinik und Poliklinik für Geburtshilfe und Frauengesundheit der Universitätsmedizin Mainz sowie über die bei ihnen durchgeführte Methode der SLNB befragt. Ihre Antworten sollten sie auf einer Likert-Skala von 1 bis 10 (1 überhaupt nicht zufrieden, 5 neutral, 10 sehr zufrieden) ankreuzen. Zudem wurden die Patientinnen, bei denen eine Hautverfärbung vorlag, gefragt, ob diese sie störe (1 stört überhaupt nicht, 5 neutral, 10 stört sehr).

Der Untersuchungsbogen, der zur Erhebung der Daten genutzt wurde, ist im Anhang zu finden (siehe 9.2).

Im Anschluss an den Untersuchungstermin wurden zusätzliche Daten der Patientinnen aus ihren elektronischen Krankenakten in SAP gesammelt. Dabei handelte es sich um Daten wie allgemeine Patientenmerkmale (z.B. Alter und Körpergröße), Tumorcharakteristika und Art der Behandlung (siehe ausführliche Auflistung der Daten in 4.1).

Die Informationen über die Art der Injektion von Magtrace®, den Ort der Injektion von Magtrace® und der injizierten Menge von Magtrace® wurden aus einem Buch entnommen, in welchem jede SLNB, die mit Magtrace® an der Klinik und Poliklinik für Geburtshilfe und Frauengesundheit der Universitätsmedizin Mainz durchgeführt wird, dokumentiert wird. Informationen über die jeweils durchgeführte Art der Injektion und die jeweilige injizierte Menge des Tracers werden schriftlich festgehalten, der Ort der Injektion ist anhand eines markierten Kreuzchens in einem aufgezeichneten Schema einer Brust zu erkennen. Bei unvollständiger Dokumentation über die Art der Injektion folgte die Doktorandin selbst, welche Art der Injektion durchgeführt wurde. Bei einem Kreuzchen direkt am Areolarand wurde von einer periareolären Injektionsart, bei einem Kreuzchen mitten in einem Quadranten der Brust, entfernt vom Areolarand, von einer peritumoralen Injektionsart und bei einem Kreuzchen direkt auf der Areola von einer retroareolären Injektionsart ausgegangen.

### **4.3 Statistische Auswertung**

Zur statistischen Auswertung der Daten wurde die Software IBM® SPSS® Statistics Version 27 (USA) verwendet.

Im Rahmen der deskriptiven Analyse wurden für quantitative Variablen Mittelwerte, Standardabweichungen sowie Median, Minimum, Maximum und Quartile bestimmt. Für kategoriale Variablen wurden absolute und relative Häufigkeiten bestimmt.

Im Zuge der interferenzstatistischen Analyse wurden das Ausmaß des Einflusses von potenziellen Einflussgrößen auf eine binäre Zielgröße mittels binär logistischen Regressionsmodellen untersucht. Multiple lineare Regressionsmodelle wurden gerechnet, um das Ausmaß des Einflusses von potenziellen Einflussgrößen auf quantitative Zielgrößen zu ermitteln.

Um keine Informationen zu verlieren, wurden bilateral operierte Patientinnen jeweils als zwei einzelne Mammakarzinome berücksichtigt. Die Daten wurden für jede Seite individuell erhoben. Lediglich zur Auswertung der Fragen zur Patientenzufriedenheit wurde jede Patientin nur einmal berücksichtigt, auch wenn diese bilateral operiert wurde.

Bei einem p-Wert unter 0,05 (5%) wurde von statistischer Signifikanz ausgegangen.

## 5 Ergebnisse

### 5.1 Deskriptive Analyse

#### 5.1.1 Patientenmerkmale

Bei der Stichprobe handelt es sich um N=104 Fälle. Ein Fall stellt jeweils eine untersuchte Mamma dar, bei der der Tracer Magtrace® im Rahmen der Therapie eines Mammakarzinoms injiziert wurde.

Um das Patientenkollektiv zunächst zu beschreiben, gehen wir von n=101 Patientinnen aus.

Das durchschnittliche Alter der Patientinnen der Stichprobe lag bei M=57,7 Jahren mit einer Standardabweichung (SD) von SD=12,7. Das Minimum lag bei 27 Jahren und das Maximum bei 84 Jahren. Abbildung 2 veranschaulicht die Altersverteilung der untersuchten Stichprobe.

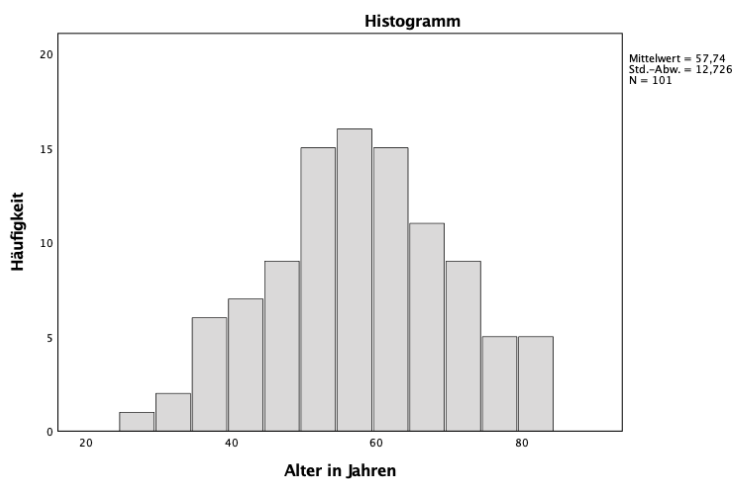


Abbildung 2 Altersverteilung ( $n=101$ ,  $M=57,7$ ,  $SD=12,7$ )

Der mittlere Body-Mass-Index (BMI) der untersuchten Patientinnen lag bei M=25,7 (SD=5,2). Der minimale Wert betrug 14,0 und der maximale 44,6. Die Werte sind in Abbildung 3 dargestellt.

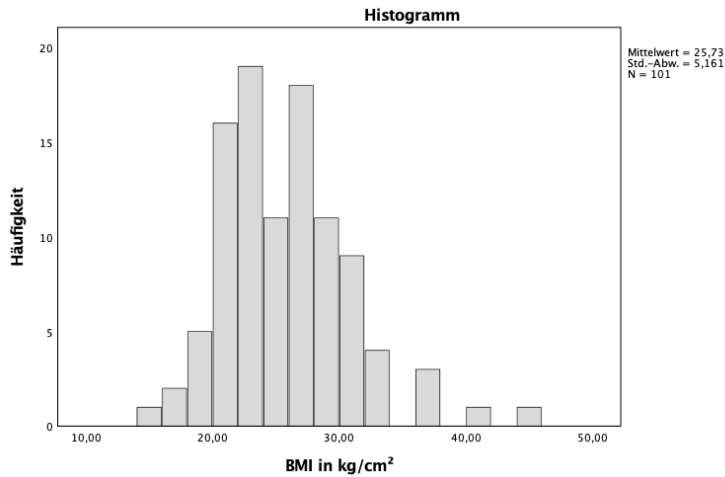


Abbildung 3 Verteilung des BMI ( $n=101$ ,  $M=25,7$ ,  $SD=5,2$ )

Der in der Stichprobe am häufigsten vertretene Hauttyp nach Fitzpatrick war Hauttyp III mit  $n=56$  Patientinnen (55,4%). Am zweithäufigsten kam Hauttyp II mit 36,6% vor ( $n=37$ ) vor. Weniger häufig traten die Hauttypen I mit 5,9% ( $n=6$ ) und IV mit 2,0% ( $n=2$ ) auf. Die Hauttypen V und VI kamen in der Stichprobe nicht vor. In Abbildung 4 sind die absoluten Häufigkeiten der Hauttypen nach Fitzpatrick dargestellt.

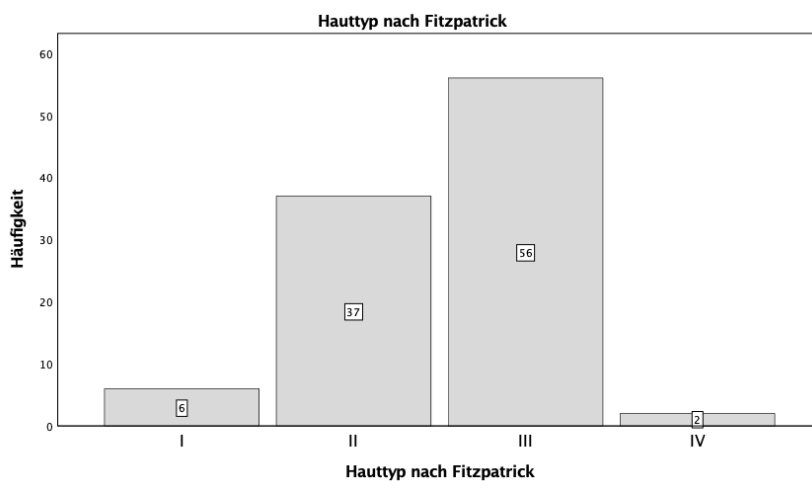


Abbildung 4 Verteilung der Hauttypen nach Fitzpatrick

### 5.1.2 Tumormerkmale

Folgend wird von  $n=104$  Fällen ausgegangen. Ein Fall stellt somit ein diagnostiziertes Mammakarzinom dar.

Genau die Hälfte (50%,  $n=52$ ) der Mammakarzinome waren links und die andere Hälfte (50%,  $n=52$ ) rechts lokalisiert.

Der obere äußere Quadrant der Brust war mit 54,8% (n=57) am häufigsten betroffen. Weitaus weniger häufig kamen Mammakarzinome in anderen Bereichen der Brust vor. Tabelle 2 zeigt die genaue Verteilung der Lokalisation der Mammakarzinome in der untersuchten Stichprobe in absoluten und relativen Häufigkeiten.

*Tabelle 2 Lokalisation des Mammakarzinoms*

		Häufigkeit	Prozent
Gültig	oberer äußerer Quadrant	57	54,8
	oberer innerer Quadrant	11	10,6
	zentral	8	7,7
	unterer äußerer Quadrant	13	12,5
	unterer innerer Quadrant	6	5,8
	multizentrisch	9	8,7
	Gesamt	104	100,0

58,7% der untersuchten Mammakarzinome (n=61) waren dem histopathologischen Tumorstatus (pT-Status) pT1 zuzuordnen. Den Status pT2 wiesen 23,1% (n=24) auf. In 5,8% (n=6) kamen Tumore mit pT3-Status weniger häufig vor. Inbegriffen sind hierbei insgesamt neun Mammakarzinome mit ypT1/ -2/ bzw. -3-Status, bei denen neoadjuvant eine Chemotherapie durchgeführt wurde. In 4,8% der Mammakarzinome (n=5) führte eine neoadjuvant durchgeführte Chemotherapie zu einem ypT0-Status (siehe 5.1.3). 7,7% (n=8) der untersuchten Mammakarzinome verzeichneten den Status pTis. In Abbildung 5 sind die absoluten Häufigkeiten des pT-Status graphisch dargestellt.

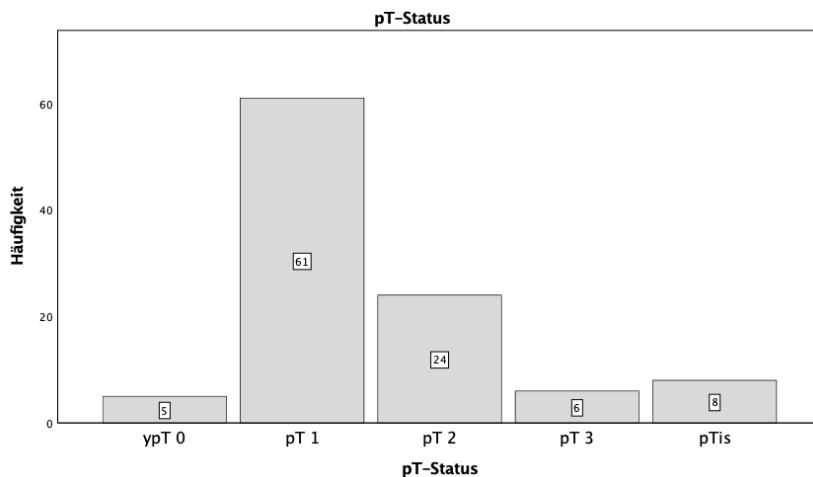


Abbildung 5 Verteilung des pT-Status

Tumore mit dem histopathologischen Lymphknotenstatus (pN-Status) pN0 kamen zu 88,5% (n=92) vor. Der Status pN1 war mit 6,7% (n= 7) häufiger vertreten als pN2 mit 4,8% (n=5).

Die Hälfte (50%, n=52) der Tumoren wiesen den histologischen Differenzierungsgrad G2 auf. G3-Tumore machten 32,7% (n=34) und G1-Tumore 16,3% (n=17) aus.

Der invasiv-duktales Typ des Mammakarzinoms machte 75% (n=78) der untersuchten Mammakarzinome aus. Am zweithäufigsten, aber deutlich seltener, kam das invasiv-lobuläre Mammakarzinom mit 11,5% (n=12) vor. In 9,6% der Mammakarzinome (n=10) wurde ein DCIS diagnostiziert. Das tubuläre Mammakarzinom kam zu 1,9% (n=2) und das medulläre und muzinöse jeweils zu 1% (n=1) vor.

83,7% der diagnostizierten Mammakarzinome (n=87) wiesen einen positiven ER-Status auf. Entsprechend waren 16,3% (n=17) nicht östrogenempfindlich. Mammakarzinome mit einem positiven PgR-Status kamen zu 73,1% (n=76) vor. Einen negativen PgR-Status machten somit 26,9% (n=28) aus. Dabei waren 76 ER- und PgR-positiv, 17 ER- und PgR-negativ und elf ER-positiv und PgR-negativ. Ein nur PgR-positives Mammakarzinom gab es nicht. 89,4% der diagnostizierten Mammakarzinome waren Her2neu-negativ (n=93) und 10,6% (n=11) Her2neu-positiv. Triple-negative Mammakarzinome kamen zu 10% (n=10) vor.

### 5.1.3 Durchgeführte Therapie

In 36,5% der Mammakarzinome (n=38) wurde eine Chemotherapie durchgeführt. Diese fand bei vierzehn Mammakarzinomen neoadjuvant statt.

Eine Antihormontherapie wurde bei 75% (n=78) der diagnostizierten Mammakarzinome durchgeführt, eine Antikörpertherapie bei 11,5% (n=12). Die Differenz zwischen der Anzahl Her2neu-positiv diagnostizierter Mammakarzinome (n=11) und durchgeführter Antikörpertherapien (n=12) lässt sich durch die bilateral durchgeführte SLNB einer Patientin begründen, bei welcher auf einer Seite ein Her2neu-positives und auf der anderen ein Her2neu-negatives Mammakarzinom diagnostiziert und folglich eine Antikörpertherapie bei dieser Patientin durchgeführt wurde.

Im Rahmen der Therapie des Mammakarzinoms fand in 78,8% der Mammakarzinome (n=82) eine Radiotherapie statt. Davon wurden 72 nach einer BET durchgeführt, sechs nach einer modifiziert radikalen Mastektomie und vier nach einer mamillenerhaltenden oder hautsparenden Mastektomie mit anschließend durchgeführter Rekonstruktion.

### 5.1.4 Operative Therapie

Brusterhaltend wurden 73,1% der Mammakarzinome (n=76) therapiert. Eine modifiziert radikale Mastektomie fand zu 13,5% (n=14) statt. Eine mamillenerhaltende oder hautsparende Mastektomie mit jeweils anschließend durchgeführter Rekonstruktion mit epipektoraler Implantateinlage fand ebenfalls zu 13,5% (n=14) statt. Abbildung 6 stellt die absoluten Häufigkeiten der durchgeführten Operationen dar.

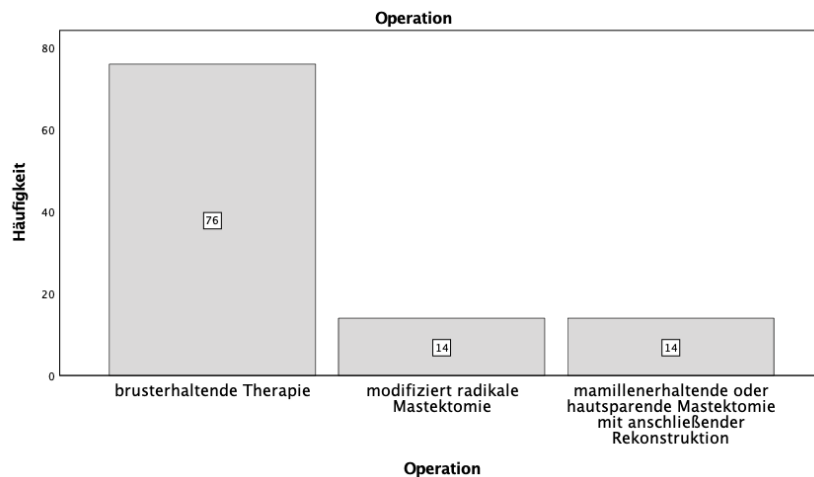


Abbildung 6 Verteilung der Art der Operation

Voroperiert waren 8,7% (n=9) der untersuchten Mammae. Dabei handelte es sich um operative Eingriffe wie vorherige Therapien von Mammakarzinomen oder anderen Läsionen der Brust, Mammaaugmentationen oder Mammareduktionen. In 21,2% (n=22) der Mammakarzinome kam es zu einer Nachoperation. Bei 17 davon handelte es sich um eine Nachresektion. Bei fünf Mammakarzinomen wurde in einem sekundären Eingriff eine modifiziert radikale Mastektomie, bei zwei Mammakarzinomen eine Rekonstruktion durchgeführt. Den Rest der Nachoperationen machten Hämatomausräumungen, Implantatwechsel und sekundär durchgeführte Axilladissektionen aus.

### 5.1.5 Sentinellymphknotenbiopsie mit Magtrace®

In 5,8% der Mammakarzinome (n=6) wurde beidseitig eine SLNB durchgeführt. Entsprechend fand in 94,2% (n=98) die SLNB nur an einer Seite statt.

Im Rahmen der SLNB kam es während der Operation zu einer Detektionsrate des Sentinellymphknotens von 98,1% (n=102). In 1,9% (n=2) wurde kein Sentinellymphknoten detektiert. Bei diesen beiden Mammakarzinomen war eine neoadjuvante Chemotherapie durchgeführt worden.

Die Anzahl der detektierten Sentinellymphknoten variierte etwas. So wurden in 36,5% der durchgeführten SLNB (n=38) ein Sentinellymphknoten entfernt, in 27,9% (n=29) zwei und in 19,2% (n=20) drei. Zu 8,9% (n=9) kamen auch vier und zu 4,8% (n=5) fünf Sentinellymphknoten vor.

Bei 8,7% der Mammakarzinome (n=9) war die Durchführung einer Axilladisektion notwendig. Drei davon fanden in einem sekundären Eingriff statt.

Im Rahmen der operativen Therapie der Axilla (SLNB mit oder ohne anschließender Axilladisektion) wurden bei den Eingriffen im Mittel 3,4 (Median=2) Lymphknoten entfernt. Das Minimum entfernter Lymphknoten betrug null, das Maximum 27.

Im Rahmen der SLNB wurde Magtrace® in 60,6% der Injektionen (n=63) periareolär, also am Areolarand, injiziert. 25% (n=26) machten peritumorale und 10,6% (n=11) retroareoläre Injektionen aus. Aufgrund der unvollständigen Dokumentation der Art der Injektionen waren hier vier Werte fehlend. Abbildung 7 zeigt die absoluten Häufigkeiten der verschiedenen Injektionsarten.

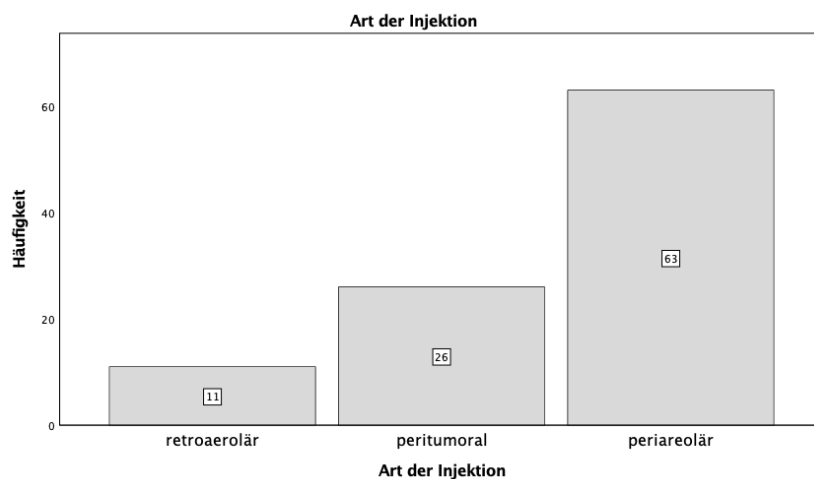


Abbildung 7 Verteilung der Art der Injektion

Die genaue Lokalisation der Injektion von Magtrace® war zu 64,4% (n=67) der obere äußere Quadrant der Brust. In 8,7% der durchgeführten SLNB (n=9) wurde im Bereich des oberen inneren Quadranten injiziert, in jeweils 10,6% (n=11) zentral bzw. im unteren äußeren Quadranten. Eine Injektion im unteren inneren Quadranten machten 5,8% (n=6) aus.

Die Tiefe der Injektion von Magtrace® betrug zu 100% (n=104) 25 mm, also die gesamte Länge der verwendeten Kanüle.

Durch die injizierte Menge des Tracers lässt sich die untersuchte Stichprobe in zwei Gruppen unterteilen. Im Zeitraum von November 2019 bis März 2021 wurden bei Durchführung einer SLNB 2 ml Magtrace® injiziert, ab März 2021 nur noch 1 ml. In der

Stichprobe erfolgten 45,2% der Injektionen (n=47) mit 1 ml. Etwas häufiger kamen Injektionen mit 2 ml vor (54,8%, n=57).

Die Zeit zwischen der Injektion des Tracers und der Operation betrug durchschnittlich 4,8 (SD=2,7) Tage mit Min=0 Tagen und Max=12 Tagen. Die Verteilung ist Tabelle 3 zu entnehmen.

*Tabelle 3 Zeit zwischen Injektion und Operation in Tagen*

*Zeit zwischen Injektion und Operation in Tagen*

N	Gültig	104
	Fehlend	0
Mittelwert		4,86
Median		4,5
Std.-Abweichung		2,7
Minimum		0
Maximum		12
Perzentile	25	2,0
	50	4,5
	75	7,0

#### 5.1.6 Lokale Hautverfärbung nach Injektion von Magtrace®

Beim Untersuchungstermin im Rahmen der Studie wurde bei 41,3% der Mammae (n=43) eine lokale Hautverfärbung an der Injektionsstelle des Tracers beobachtet.

Davon wurde bei 38 Mammakarzinomen im Rahmen der operativen Therapie zuvor eine BET durchgeführt, in fünf eine mamillenerhaltende oder hautsparende Mastektomie mit anschließender Rekonstruktion. Nach einer modifiziert radikalen Mastektomie war keine Hautverfärbung aufgetreten. Abbildung 8 stellt die Häufigkeiten der Verfärbungen nach unterschiedlicher operativer Therapie graphisch dar.

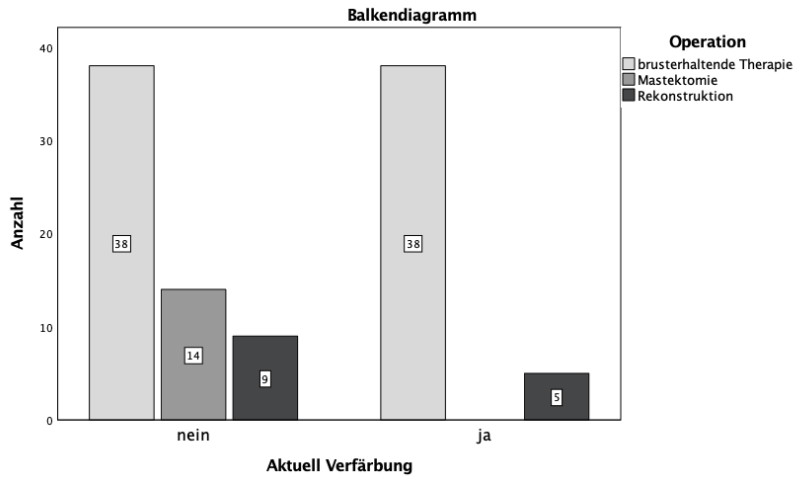


Abbildung 8 Anzahl Verfärbungen nach unterschiedlicher operativer Therapie

Eine Patientin berichtete von einer lokalen Hautverfärbung am Ort der Injektion des Tracers, welche nach der Injektion etwa ein halbes Jahr zu erkennen war. Da bei dieser Patientin in einem sekundären Eingriff eine hautsparende Mastektomie mit anschließender Rekonstruktion durchgeführt wurde, im Zuge derer zusätzlich eine Mammareduktion stattfand, war diese Verfärbung nach diesem Eingriff nicht mehr zu sehen. Folglich fehlen für diese Verfärbung die folgenden Werte (Größe, Intensität, magnetische Detektion durch die Sentimag® Sonde).

Die gemessene Größe der Verfärbungen betrug im Durchschnitt 4,72 cm<sup>2</sup> (Median=4 cm<sup>2</sup>, SD=3,20). Die kleinste Verfärbung hatte eine Größe von 1 cm<sup>2</sup> und die größte machte 16 cm<sup>2</sup> aus. Abbildung 9 stellt die Verteilung der Häufigkeiten der Größe der gemessenen Verfärbungen in einem Boxplot dar.

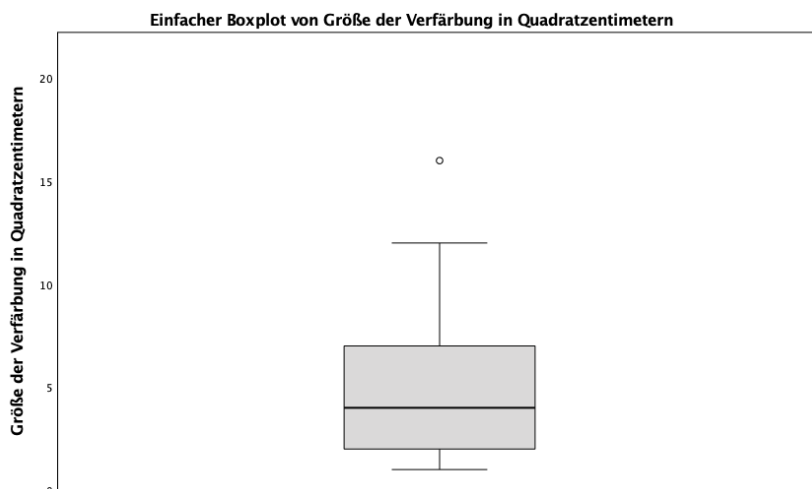


Abbildung 9 Verteilung der Größe der Verfärbung in Quadratzentimetern (n=43, M=4,72, Median=4, SD=3,2)

Hautverfärbungen mit einer leichten Intensität kamen zu 41,9% aller Verfärbungen (n=18) vor. Eine mäßige Intensität machten ebenfalls 41,9% (n=18) der Verfärbungen aus. Verfärbungen mit einer starken (11,6%, n=5) und sehr starken (4,7%, n=2) Intensität kamen seltener vor. Abbildung 10 zeigt die absoluten Häufigkeiten der verschiedenen Intensitäten der lokalen Hautverfärbungen.

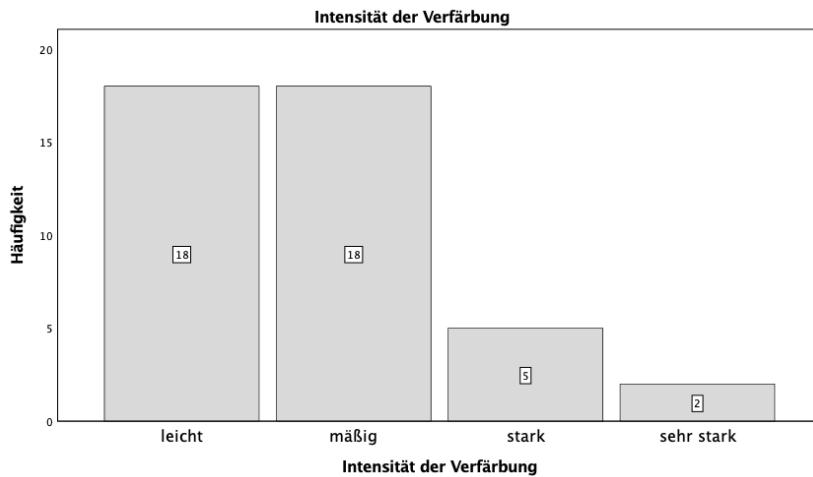


Abbildung 10 Verteilung der Intensität der Verfärbung

Die lokalen Hautverfärbungen lagen zum Zeitpunkt der Untersuchung im Schnitt 533,6 (Median=544) Tage vor (SD=175,8). Das Minimum betrug 166 Tage und das Maximum 839 Tage. Abbildung 11 stellt die Verteilung der Dauer der Verfärbung in Tagen in einem Boxplot dar.

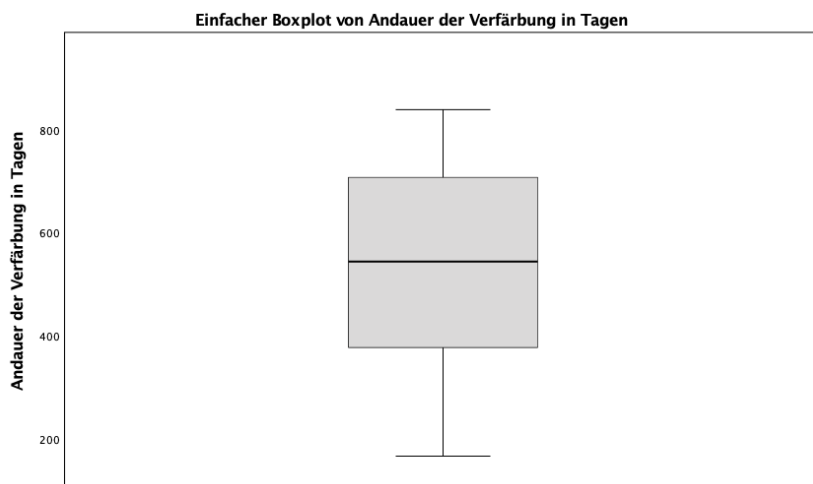


Abbildung 11 Dauer der Verfärbung in Tagen (n=43, M=533,6, Median=544, SD=175,8)

Mit der Sentimag® Sonde konnte während des Untersuchungstermins bei 68 Mammae (65,4%) ein magnetisches Signal im Bereich der Injektionsstelle von Magtrace® gemessen werden. Dabei handelte es sich bei 63 Mammae um solche, bei denen eine

BET durchgeführt wurde. Bei fünf Mammae wurde eine mamillenerhaltende oder hautsparende Mastektomie mit anschließender Rekonstruktion durchgeführt. Nach einer modifiziert radikalen Mastektomie war in keinem Fall ein magnetisches Signal durch die Sentimag® Sonde messbar. Bei Vorliegen einer lokalen Hautverfärbung war bei 40 von 43 Mammae eine magnetische Aktivität messbar. Bei 28 Mammae konnte ein magnetisches Signal gemessen werden, es war jedoch keine lokale Hautverfärbung sichtbar. Dies veranschaulicht Abbildung 12.

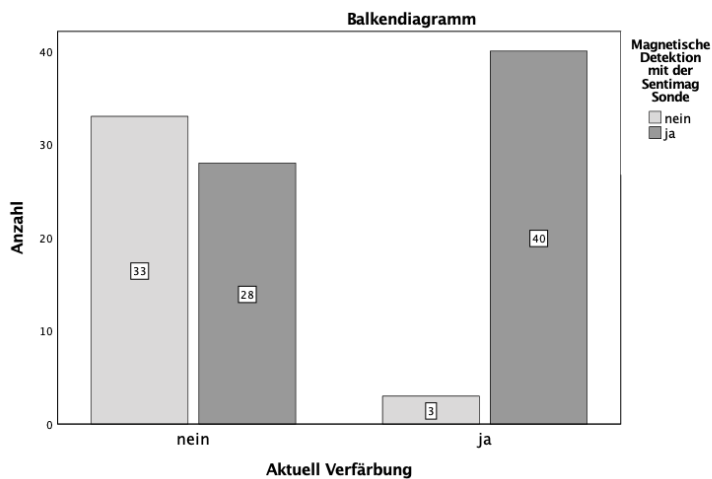


Abbildung 12 Verteilung der magnetischen Detektion mit der Sentimag® Sonde

### 5.1.7 Patientenzufriedenheit

Bei den Zufriedenheitsskalen wurden alle Patientinnen, auch wenn beidseitig eine SLNB durchgeführt wurde, nur einmal berücksichtigt. Somit ergaben sich n=101 Patientinnen.

Die Skala der Zufriedenheit mit der Behandlung an der Klinik und Poliklinik für Geburtshilfe und Frauengesundheit der Universitätsmedizin Mainz insgesamt ergab einen Mittelwert von 9,2 (SD=1,5, Skala 1-10, 1=überhaupt nicht zufrieden, 5=neutral, 10=sehr zufrieden). Das Minimum betrug 1 und das Maximum 10. Das untere Quartil der Verteilung lag bei 9. Die Patientinnen waren also im Schnitt sehr zufrieden mit der Behandlung insgesamt.

Der Mittelwert der Skala der Zufriedenheit mit der Methode der SLNB betrug 8,9 (SD=1,9). Das Minimum lag bei 1 und das Maximum bei 10. Das untere Quartil lag hier bei 8,5. Auch hier lag eine hohe Zufriedenheit vor.

Bei der Skala der Frage, ob und wie stark die Patientinnen die lokale Hautverfärbung störe (Skala 1-10, 1=stört überhaupt nicht, 5=neutral, 10=stört sehr), wurden n=42 Patientinnen berücksichtigt, da Patientinnen, die bilateral eine Verfärbung aufwiesen, nur einmal dazu befragt wurden. Der Mittelwert dieser Skala betrug 2,4 mit einer SD=2,4. Das Minimum lag bei 1 und das Maximum bei 9. Das obere Quartil lag bei 3. Die meisten Patientinnen störte die Verfärbung also nicht.

## 5.2 Interferenzstatistische Analyse

### 5.2.1 Vorliegen einer lokalen Hautverfärbung nach Injektion von Magtrace®

Eine binär logistische Regression wurde gerechnet, um den Einfluss von BMI, Hauttyp nach Fitzpatrick, Art der Operation, Lokalisation der Injektion von Magtrace®, injizierter Menge von Magtrace®, Art der Injektion von Magtrace® und Zeit zwischen Injektion von Magtrace® und Operation als unabhängige Variablen auf das Vorliegen einer lokalen Hautverfärbung nach der Injektion von Magtrace® als abhängige Variable zu überprüfen. Das Modell ergab ein statistisch signifikantes Ergebnis ( $p=0,001$ ) mit einer Varianzaufklärung von Nagelkerkes  $R^2=0,387$ . Der Gesamtprozentsatz korrekter Klassifizierungen betrug 70%.

## Ergebnisse

Tabelle 4 Regressionskoeffizienten für Vorliegen einer lokalen Hautverfärbung als abhängigen Variable

Variablen in der Gleichung

	Regressionskoeffizient ( $\beta$ )	Standardfehler ( $\beta$ )	Wald	df	p-Wert	Odds Ratio	95% Konfidenzintervall für das Odds Ratio	
							Untergrenze	Obergrenze
BMI	-,062	,052	1,394	1	,238	0,94	0,90	1,04
Hauttyp nach Fitzpatrick (insgesamt)			2,502	3	,475			
Hauttyp II vs Hauttyp I	,180	1,167	,024	1	,878	0,84	0,09	8,22
Hauttyp III vs Hauttyp I	-,957	1,112	,740	1	,390	0,38	0,04	3,40
Hauttyp IV vs Hauttyp I	22,498	27954,197	,000	1	,999	5897494869,84	0,00	.
Operation (insgesamt)			,345	2	,841			
Modifiziert radikale Mastektomie vs BET	-21,000	10455,705	,000	1	,998	0,000	0,00	.
Mamillenerhaltende oder hautsparende Mastektomie mit anschließender Rekonstruktion vs BET	-,434	,739	,345	1	,557	0,65	0,15	2,76
Ort der Injektion (insgesamt)			4,924	4	,295			
Oberer innerer Quadrant vs oberer äußerer Quadrant	,260	,846	,094	1	,759	1,30	0,25	6,81
Zentral vs oberer äußerer Quadrant	-1,185	1,011	1,402	1	,236	0,31	0,04	2,17
Unterer äußerer Quadrant vs oberer äußerer Quadrant	-1,978	1,006	3,868	1	,049	0,14	0,02	0,99
Unterer innerer Quadrant vs oberer äußerer Quadrant	-,270	,974	,077	1	,781	0,76	0,11	5,15
Injizierte Menge in ml	1,338	,558	5,746	1	,017	3,81	1,28	11,38
Art der Injektion (insgesamt)			,464	1	,496			
peritumoral	,380	,558	,464	1	,496	1,46	0,49	4,37
Zeit zwischen Injektion und Operation	-,139	,101	1,897	1	,168	0,87	0,71	1,06
Konstante	,802	2,045	,154	1	,695	2,23		

Tabelle 4 zeigt, dass die Wald-Tests für den Regressionskoeffizienten von injizierte Menge in ml (Wald=5,764,  $p=0,017$ ) und unterer äußerer Quadrant versus (vs) oberer äußerer Quadrant (=Injektion von Magtrace® im unteren äußeren Quadranten im Vergleich zum oberen äußeren Quadranten; Wald=3,868,  $p=0,049$ ) signifikant ausfielen.

Stieg die injizierte Menge von Magtrace® in ml um eine Einheit (von 1 ml auf 2 ml), so erhöhte sich das Odds Ratio (OR) für das Auftreten einer lokalen Hautverfärbung nach diesem Modell um 281% (Regressionskoeffizient  $\beta=1,39$ , OR=3,81, 95%-Konfidenzintervall für OR=[1,28; 11,38]. Wurde Magtrace® im unteren äußeren Quadranten injiziert, sank das Odds Ratio für das Auftreten einer lokalen Hautverfärbung, im Vergleich zur Injektion im oberen äußeren Quadranten, um 86% (Regressionskoeffizient  $\beta=-1,98$ , OR=0,14, 95%-Konfidenzintervall für OR=[0,02; 0,99]. Für die weiteren betrachteten potenziellen Einflussgrößen ließ sich kein Zusammenhang mit dem Vorliegen einer Verfärbung nachweisen.

### 5.2.2 Größe der lokalen Hautverfärbung nach Injektion von Magtrace®

Um den Einfluss von BMI, Hauttyp nach Fitzpatrick, Art der Operation, Lokalisation der Injektion von Magtrace®, injizierter Menge von Magtrace®, Art der Injektion von Magtrace®, Zeit zwischen Injektion von Magtrace® und Operation und Dauer der Verfärbung als unabhängige Variablen auf die Größe der lokalen Hautverfärbung als abhängige Variable herauszufinden, wurde eine multiple lineare Regression gerechnet. Dabei wurden nur die Mammae berücksichtigt, bei denen zum Zeitpunkt der Untersuchung eine Verfärbung vorlag ( $n=43$ ). Der F-Test dieses Modells zeigte ein signifikantes Ergebnis ( $F(13,27)=2,592$ ,  $p=0,018$ ). Durch das Modell konnten insgesamt 34,1% der Varianz erklärt werden (korrigiertes  $R^2=0,341$ ).

## Ergebnisse

Tabelle 5 Regressionskoeffizienten für Größe der lokalen Hautverfärbung als abhängige Variable

Koeffizienten

Modell		Nicht standardisierte Koeffizienten		Standardisierte Koeffizienten			Kollinearitätsstatistik	
		Regressionskoeffizient $\beta$	Std.-Fehler	Beta	T	p-Wert	Toleranz	VIF
1	(Konstante)	-3,605	4,076		-,884	,384		
	BMI	,383	,100	,540	3,809	,001	,820	1,219
	hauttyp=II	-,820	1,848	-,126	-,444	,661	,205	4,876
	hauttyp=III	-,575	1,841	-,089	-,312	,757	,202	4,962
	hauttyp=IV	-6,067	2,792	-,407	-2,173	,039	,470	2,129
	op=mamillenerhaltende oder hautsparende Mastektomie mit anschließend durchgeführter Rekonstruktion	5,334	1,468	,543	3,634	,001	,737	1,358
	ort_inj=oberer innerer Quadrant	-1,311	1,528	-,121	-,858	,399	,827	1,209
	ort_inj=zentral	2,194	1,793	,178	1,224	,232	,779	1,283
	ort_inj=unterer äußerer Quadrant	-,771	2,185	-,052	-,353	,727	,767	1,304
	ort_inj=unterer innerer Quadrant	3,385	1,718	,275	1,971	,059	,849	1,178
	Injizierte Menge in ml	1,221	1,816	,186	,673	,507	,217	4,619
	art_inj=peritumoral	,436	1,090	,064	,400	,692	,636	1,571
	Zeit zwischen Injektion und Operation	-,012	,191	-,009	-,064	,950	,746	1,341
	Dauer der Verfärbung in Tagen	-,007	,005	-,365	-1,328	,195	,218	4,587

Tabelle 5 ist zu entnehmen, dass die t-Tests für den Regressionskoeffizienten von BMI ( $t=3,809$ ,  $p=0,001$ ), Hauttyp IV nach Fitzpatrick verglichen mit Hauttyp I nach Fitzpatrick ( $t=-2,173$ ,  $p=0,039$ ) und die Operationsmethode mamillenerhaltende oder hautsparende Mastektomie mit anschließend durchgeführter Rekonstruktion verglichen mit der BET ( $t=3,634$ ,  $p=0,001$ ) signifikant ausfielen.

Stieg der BMI um  $1 \text{ kg/m}^2$ , so stieg die Größe der lokalen Hautverfärbung nach diesem Modell durchschnittlich um  $0,4 \text{ cm}^2$  (Regressionskoeffizient  $\beta=0,383$ ). Bei Vorliegen des Hauttyps IV nach Fitzpatrick, verglichen mit Hauttyp I nach Fitzpatrick, trat im Durchschnitt eine um  $6,1 \text{ cm}^2$  (Regressionskoeffizient  $\beta=-6,067$ ) kleinere Verfärbung auf. Nach einer mamillenerhaltenden oder hautsparenden Mastektomie mit anschließend durchgeführter Rekonstruktion waren die gemessenen lokalen Hautverfärbungen im Durchschnitt  $5,3 \text{ cm}^2$  (Regressionskoeffizient  $\beta=5,334$ ) größer als nach einer durchgeführten BET.

### 5.2.3 Intensität der lokalen Hautverfärbung nach Injektion von Magtrace®

Zur Bestimmung der Intensität der Hautverfärbungen wurde eine vierstufige Likert-Skala verwendet. So wurde auch mit der Intensität der lokalen Hautverfärbungen als abhängigen Variablen und dem BMI, dem Hauttyp nach Fitzpatrick, der Art der Operation, der Lokalisation der Injektion von Magtrace®, der injizierten Menge von Magtrace®, der Art der Injektion von Magtrace®, der Zeit zwischen Injektion von Magtrace® und Operation und der Dauer der Verfärbung als unabhängigen Variablen eine multiple lineare Regression gerechnet. Der F-Test dieses Modells ergab ein signifikantes Ergebnis von  $p < 0,001$  ( $F(13,27)=5,574$ ) mit einer Varianzaufklärung von  $59,8\%$  (korrigiertes  $R^2=0,598$ ).

## Ergebnisse

Tabelle 6 Regressionskoeffizienten für Intensität der Verfärbung als abhängige Variable

Koeffizienten

Modell	Nicht standardisierte Koeffizienten		Standardisierte Koeffizienten	T	p-Wert	Kollinearitätsstatistik	
	Regressionskoeffizient $\beta$	Std.-Fehler	Beta			Toleranz	VIF
(Konstante)	-,852	,826		-1,032	,311		
BMI	,062	,020	,340	3,070	,005	,820	1,219
hauttyp=II	-,023	,374	-,014	-,061	,952	,205	4,876
hauttyp=III	,547	,373	,327	1,466	,154	,202	4,962
hauttyp=IV	3,020	,566	,781	5,338	<,001	,470	2,129
op=mamillenerhaltende oder hautsparende Mastektomie mit anschließend durchgeführter Rekonstruktion	-,017	,297	-,006	-,056	,956	,737	1,358
ort_inj=oberer innerer Quadrant	,768	,310	,274	2,482	,020	,827	1,209
ort_inj=zentral	-,499	,363	-,156	-1,375	,181	,779	1,283
ort_inj=unterer äußerer Quadrant	,237	,443	,061	,535	,597	,767	1,304
ort_inj=unterer innerer Quadrant	,504	,348	,158	1,448	,159	,849	1,178
Injizierte Menge in ml	1,062	,368	,622	2,885	,008	,217	4,619
art_inj=peritumoral	,120	,221	,068	,544	,591	,636	1,571
Zeit zwischen Injektion und Operation	,027	,039	,080	,689	,497	,746	1,341
Dauer der Verfärbung in Tagen	-,002	,001	-,517	-2,409	,023	,218	4,587

Tabelle 6 zeigt, dass die t-Tests für den Regressionskoeffizienten von BMI ( $t=3,070$ ,  $p=0,005$ ), Hauttyp IV nach Fitzpatrick ( $t=5,338$ ,  $p=<0,001$ ), Lokalisation der Injektion von Magtrace® im Bereich des oberen inneren Quadranten der Brust ( $t=2,482$ ,  $p=0,020$ ), injizierte Menge von Magtrace® in ml ( $t=2,885$ ,  $p=0,008$ ) und Dauer der Verfärbung in Tagen ( $t=-2,409$ ,  $p=0,023$ ) signifikante Werte ergaben.

Stieg der BMI um  $1 \text{ kg/cm}^2$ , so stieg die Intensität der Verfärbung um  $0,062$  Einheiten (Regressionskoeffizient  $\beta=0,062$ ). Lag Hauttyp IV nach Fitzpatrick vor, zeigte sich eine Verfärbung um  $3,020$  Einheiten (Regressionskoeffizient  $\beta=3,020$ ) intensiver als bei Vorliegen des Hauttyps I nach Fitzpatrick. Wurde Magtrace® im oberen inneren Quadranten der Brust injiziert, fiel die Hautverfärbung um  $0,768$  Einheiten (Regressionskoeffizient  $\beta=0,768$ ) intensiver aus als bei einer Injektion von Magtrace® im oberen äußeren Quadranten. Bei einer Injektion von  $2 \text{ ml}$  Magtrace® statt  $1 \text{ ml}$  stieg die Intensität der aufgetretenen Hautverfärbung um  $1,062$  Einheiten (Regressionskoeffizient  $\beta=1,062$ ). Erhöhte sich die Dauer der Verfärbung in Tagen um  $1$  Tag, so nahm die Intensität der Verfärbung um  $0,002$  Einheiten (Regressionskoeffizient  $\beta=-0,002$ ) ab.

#### 5.2.4 Magnetische Detektion durch Sentimag® Sonde

Eine binär logistische Regression wurde gerechnet, um den Einfluss von BMI, Art der Operation, Lokalisation der Injektion von Magtrace®, injizierter Menge von Magtrace®, Art der Injektion von Magtrace®, Zeit zwischen Injektion von Magtrace® und Operation und Dauer der Verfärbung als unabhängige Variablen auf die magnetische Detektion durch die Sentimag® Sonde im Bereich der Injektion des Tracers als abhängige Variable herauszufinden. Das Modell ergab ein statistisch signifikantes Ergebnis (Chi-Quadrat=  $52,665$ ,  $p=<0,001$ ) mit einer Varianzaufklärung von Nagelkerkes  $R^2=0,567$  und einem Gesamtprozentsatz richtiger Klassifizierungen von  $84\%$ . Allerdings fiel lediglich der Wald-Test für den Regressionskoeffizienten von mamillenerhaltende oder hautsparende Mastektomie mit anschließend durchgeführter Rekonstruktion als Operationsmethode signifikant aus (Wald= $10,235$ ,  $p=0,001$ ). Wurde diese durchgeführt, so sank das Odds Ratio für die magnetische Detektion durch die Sentimag® Sonde im Bereich der Injektion von Magtrace®, im Vergleich zu einer

durchgeführten BET, um 90% (Regressionskoeffizient  $\beta=-2,334$ , OR=0,10, 95%-Konfidenzintervall für OR=[0,023; 0,405]).

## 6 Diskussion

### 6.1 Lokale Hautverfärbung nach Injektion von Magtrace®

Wie bereits beschrieben nimmt das axilläre Staging im Rahmen der Therapie des Mammakarzinoms einen großen Stellenwert ein. Dabei stellt die SLNB mit Magtrace® eine sehr gute Alternative zur herkömmlichen Methode der SLNB mit dem radioaktiven Tracer Technetium dar. Die Detektionsraten der Sentinellymphknoten der beiden Methoden sind vergleichbar. Im direkten Vergleich der beiden Tracer wurden in einer Studie von Ghilli et al. 94,7% der Sentinellymphknoten mit Technetium detektiert, die Detektionsrate mit Magtrace® betrug 95,8% (Ghilli et al., 2017). Die Detektionsrate mit Magtrace®, die in der vorliegenden Studie ermittelt wurde, betrug sogar 98,1%. Bei den 1,9%, bei denen kein Sentinellymphknoten detektiert wurde, wurde vor der SLNB eine neoadjuvante Chemotherapie durchgeführt. Kuehn et al. berichten in einer Studie von einer zuverlässigen Detektion der Sentinellymphknoten mit Magtrace® vor einer neoadjuvanten Chemotherapie. Nach Durchführung einer solchen ist von einer niedrigeren Detektionsrate und einer höheren falsch-negativen Rate verglichen mit einer SLNB vor einer neoadjuvanten Chemotherapie auszugehen (Kuehn et al., 2013).

Der bedeutendste Vorteil von Magtrace® gegenüber Technetium ist das Fehlen einer radioaktiven Strahlenbelastung von Patientinnen sowie Chirurgen und Chirurgen (Ghilli et al., 2017). Außerdem kann die Injektion von Magtrace® flexibler geplant werden als die von Technetium. Technetium weist eine Halbwertszeit von sechs Stunden auf, sodass die Injektion zeitlich genau mit dem Operationszeitpunkt koordiniert werden muss, während Magtrace® 20 Minuten bis 30 Tage vor dem Operationstermin injiziert werden kann (Shams et al., 2021). Zudem kann der Tracer unabhängig von der Nuklearmedizin durch die Chirurgen oder die Chirurgen selbst injiziert werden (Hersi et al., 2019). Dies bedeutet eine einfachere und unabhängige Operationsvorbereitung sowohl für die Patientinnen als auch für die Chirurgen und Chirurgen.

Einen Nachteil der Durchführung der SLNB mit Magtrace® stellen lokale Hautverfärbungen am Ort der Injektion des Tracers dar, die nach der Injektion desselben entstehen können. Diese und mögliche Einflussfaktoren auf die aufgetretenen Verfärbungen wurden in der im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten

Studie untersucht. Es wurden eine Handvoll Studien zu diesem Thema publiziert, die nachfolgend in einen Kontext gebracht werden.

Bei 43 der 104 untersuchten Mammakarzinome, bei denen im Zeitraum zwischen November 2019 und Dezember 2021 eine SLNB mit Magtrace® an der Klinik und Poliklinik für Geburtshilfe und Frauengesundheit der Universitätsmedizin Mainz durchgeführt wurde, war eine lokale Hautverfärbung am Ort der Injektion von Magtrace® erkennbar. Das macht 41,3% der Mammakarzinome aus. In einer Studie von Lorek et al. traten Hautverfärbungen nach der Injektion von Magtrace® in 15% der Mammakarzinome auf (Lorek et al., 2019), Rubio et al. berichten von einer Rate an entstandenen Verfärbungen von 20% (Rubio et al., 2020), Ghilli et al. von 40% (Ghilli et al., 2017) und Karakatsanis et al. von 35,5% (Karakatsanis et al., 2016).

Die Hautverfärbungen traten vornehmlich nach einer BET auf (38 Mammakarzinome), bei fünf Mammakarzinomen waren Hautverfärbungen nach einer mamillenerhaltenden oder hautsparenden Mastektomie mit anschließender Rekonstruktion erkennbar. Solche nach einer modifiziert radikalen Mastektomie wurden nicht beobachtet. Ein Grund dafür könnte sein, dass das Brustgewebe bei einer modifiziert radikalen Mastektomie vollständig entfernt wird, sodass auch das vom Tracer injizierte Gewebe sowie die darüberliegende Haut entfernt werden. Bei einer Rekonstruktion hingegen wird mamillenerhaltend oder hautsparend mastektomiert, sodass die über dem Brustgewebe liegende Haut erhalten bleibt und dadurch auch von einer lokalen Verfärbung nach der Injektion von Magtrace® betroffen sein kann. In der Literatur wird auch vor allem von Verfärbungen nach BET berichtet (Karakatsanis et al., 2016).

Mögliche Einflussfaktoren auf das Auftreten einer lokalen Hautverfärbung wurden untersucht und es zeigte sich, dass die injizierte Menge des Tracers einen signifikanten Einfluss darauf hat, ob eine Verfärbung auftritt oder nicht. Verwendet man statt 1 ml 2 ml des Tracers, erhöht sich die relative Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer Verfärbung signifikant ( $p=0,017$ ). Diese Beobachtung machten auch Rubio et al., die verschiedene Mengen des Tracers verglichen und ihre Auswirkungen auf die Detektionsrate von Sentinellymphknoten sowie das Auftreten einer Hautverfärbung untersuchten. Sie zeigten, dass die Detektionsraten bei jeweils 1 ml, 1,5 ml und 2 ml Magtrace® vergleichbar sind, lokale Hautverfärbungen traten jedoch nach einer

Injektion von 1 ml Magtrace® (60% der Patientinnen) seltener auf als bei einer Injektion von 2 ml (84,4% der Patientinnen,  $p=0,009$ ) (Rubio et al., 2020).

Einen signifikanten Einfluss auf das Auftreten einer Hautverfärbung scheint auch die genaue Lokalisation der Injektion des Tracers zu haben. Im Vergleich zu einer Injektion im oberen äußeren Quadranten der Brust sank die relative Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer Hautverfärbung nach einer Injektion im unteren äußeren Quadranten der Brust signifikant ( $p=0,049$ ). Auch nach einer Injektion jeweils im zentralen Bereich der Brust ( $p=0,236$ ) und im unteren inneren Quadranten ( $p=0,781$ ) scheinen im Vergleich zur Injektion im oberen äußeren Quadranten seltener Hautverfärbungen aufzutreten. Diese Ergebnisse waren jedoch nicht statistisch signifikant ( $p>0,05$ ). Lorek et al. berichten auch über eine Mehrheit an beobachteten Hautverfärbungen im periareolären Bereich im oberen äußeren Quadranten der Brust, bei standardmäßiger Injektion von 2 ml Magtrace® 1-2 cm unter der Areola (Lorek et al., 2019).

Die Art der Injektion (retroareolär, peritumoral bzw. periareolär) zeigte in der durchgeführten Studie keinen signifikanten Einfluss auf das Auftreten einer Hautverfärbung. Wie bereits unter 4.2 beschrieben, war die Dokumentation über die Art der Injektion von Magtrace® teilweise unvollständig oder nicht genau. Dieser Umstand könnte die Aussage über den möglichen Einfluss der Injektionsart auf das Auftreten einer Hautverfärbung erschweren.

In ihrer Studie verglichen Wörnberg et al. die Injektionsarten retroareolär und peritumoral hinsichtlich Detektionsraten und Auftreten von Hautverfärbungen. Die Detektionsraten der Sentinellymphknoten seien bei beiden Arten der Injektion vergleichbar, Hautverfärbungen traten nach retroareolärer Injektion (67,3%) jedoch häufiger auf als nach peritumoraler Injektion (37,8%,  $p<0,001$ ). Außerdem schienen sowohl die Größe als auch die Intensität der Hautverfärbungen nach peritumoraler Injektion nach kürzerer Zeit abzunehmen als nach retroareolärer Injektion (Wörnberg et al., 2019).

## **6.2 Größe der lokalen Hautverfärbung nach Injektion von Magtrace®**

Auch mögliche Einflussfaktoren auf die Größe der aufgetretenen Hautverfärbungen wurden untersucht. Die Verfärbungen wiesen unterschiedliche, rundliche, nicht

symmetrische Formen auf und waren im Durchschnitt 4,72 cm<sup>2</sup> groß (Median=4 cm<sup>2</sup>, SD=3,20).

Einen entscheidenden Einfluss scheint der BMI der Patientinnen auf die Größe der Verfärbungen zu haben. So ging ein erhöhter BMI mit einer größer gemessenen Hautverfärbung einher ( $p=0,001$ ). Auch nach einer mamillenerhaltenden oder hautsparenden Mastektomie mit anschließend durchgeführter Rekonstruktion traten im Vergleich zu einer durchgeführten BET größere Verfärbungen auf ( $p=0,001$ ). Im Gegensatz dazu traten bei Hauttyp IV nach Fitzpatrick signifikant kleinere Hautverfärbungen auf als bei Hauttyp I nach Fitzpatrick ( $p=0,039$ ).

Wärnberg et al. berichten in ihrer Studie über größere Verfärbungen nach retroareolärer Injektion (24,2 cm<sup>2</sup>) als bei peritumorale Injektion (17,9 cm<sup>2</sup>,  $p=0,02$ ) des Tracers (Wärnberg et al., 2019). Diese Beobachtung konnte in der hier durchgeführten Studie nicht gemacht werden, allerdings ist hier wie oben beschrieben auf die nicht vollständige Dokumentation der Art der Injektion zu verweisen.

Rubio et al. berichten von kleineren Verfärbungen nach der Injektion von 1 ml des Tracers im Vergleich zu einer Injektion von 2 ml (Rubio et al., 2020). Diese Tatsache konnte auch durch die im Rahmen dieser Studie durchgeführte Rechnung einer Regression erkannt werden, das Ergebnis fiel jedoch nicht statistisch signifikant aus ( $p=0,507$ ).

### **6.3 Intensität der lokalen Hautverfärbung nach Injektion von Magtrace®**

Die Hautverfärbungen zeigten sich in einer bräunlich-/ gräulich-/ bläulichen Farbe mit unterschiedlichen Intensitäten und erinnerten an ein Hämatom. Diese Beobachtung machten auch Lorek et al. (Lorek et al., 2019).

Die Untersuchung möglicher Einflussfaktoren auf die Intensität der Hautverfärbungen zeigte, dass auch hier der BMI der Patientinnen eine signifikante Rolle spielt. So bewirkte nach der gerechneten Regression ein höherer BMI eine stärkere Intensität der Hautverfärbung ( $p=0,005$ ).

Außerdem traten bei Hauttyp IV nach Fitzpatrick signifikant intensiver gefärbte Hautverfärbungen auf als bei Hauttyp I nach Fitzpatrick ( $p<0,001$ ). Eine ähnliche

Beobachtung wurde zuvor auch in Bezug zur Größe der aufgetretenen Hautverfärbung gemacht. Patientinnen mit Hauttyp IV nach Fitzpatrick zeigten etwa münzgroße Hautverfärbungen sehr starker Intensität.

Des Weiteren scheint auch hier die genaue Lokalisation der Injektion des Tracers einen Einfluss zu haben. So erschienen Hautverfärbungen, die nach einer Injektion im oberen inneren Quadranten der Brust entstanden, signifikant intensiver gefärbt als solche nach einer Injektion im oberen äußeren Quadranten der Brust ( $p=0,020$ ).

Zudem hat auch die injizierte Menge von Magtrace® einen Einfluss auf die Intensität der Hautverfärbungen. Nach der Injektion von 2 ml des Tracers entstanden signifikant intensiver gefärbte Hautverfärbungen als nach der Injektion von 1 ml ( $p=0,008$ ). Diese Beobachtung machten auch Rubio et al. in ihrer Studie (Rubio et al., 2020).

Die Dauer der Verfärbung, also die Zeit zwischen der Injektion des Tracers und dem Untersuchungstermin dieser Studie, zeigt ebenfalls einen signifikanten Einfluss auf die Intensität der Hautverfärbungen ( $p=0,023$ ). So scheint die Intensität mit zunehmender Zeit abzunehmen. Diese Beobachtung bestätigten auch die untersuchten Patientinnen selbst. Sie berichteten von einer Abnahme der Intensität der Hautverfärbungen im Laufe der Zeit. Es wurde jedoch keine Patientin untersucht, die von einer Hautverfärbung nach der Injektion von Magtrace® berichtete, welche zum Untersuchungszeitpunkt nicht mehr sichtbar war. Eine Ausnahme stellte eine Patientin dar, die eine lokale Hautverfärbung beschrieb, welche durch eine Mammareduktion in einer sekundär durchgeführten Operation entfernt worden war. Es ist daher schwer, eine Aussage darüber zu treffen, wie lange die Hautverfärbungen nach der Injektion des Tracers sichtbar bleiben. Die am längsten andauernde Hautverfärbung, die in dieser Studie untersucht wurde, bestand zum Untersuchungszeitpunkt seit 839 Tagen, was etwa 30 Monaten entspricht (siehe Abbildung 11).

Auch Lorek et al. konnten in ihrer Studie in Kontrolluntersuchungen eine allmähliche Abnahme der Größe und Intensität der Hautverfärbungen feststellen. Sie berichten von einer etwa fünfzigprozentigen Abnahme in Größe und Intensität in ungefähr neun Monaten und von einem vollständigen Verschwinden nach etwa 18 Monaten nach Injektion. Die am längsten bestehenden Verfärbungen hielten für 22 bzw. 24 Monate an (Lorek et al., 2019).

Auch Karakatsanis et al. berichten in ihrer Studie von einer Abnahme der Verfärbungen in Größe und Intensität. Nach einem Jahr zeigte sich nur noch bei 21% ihrer Patientinnen eine lokale Hautverfärbung. Im Zeitraum von null bis drei Monaten nach der Operation machten das noch 35,5% der Patientinnen aus. Die Verfärbungen blieben in 8,6% der Patientinnen auch nach 15 Monaten noch bestehen, sie zeigten sich jedoch deutlich kleiner und blasser. Bei einigen Patientinnen verblassten die Verfärbungen, indem die sich ausbreiteten. Die Verfasserinnen und Verfasser der Studie beschrieben diese ähnlich einem subkutanen Hämatom (Karakatsanis et al., 2016). Diese Beobachtung konnte auch in der vorliegenden Studie gemacht werden. Wenige Hautverfärbungen zeigten sich zweigeteilt. Es ist jedoch durch die einmalige Untersuchung nicht zu sagen, ob diese sich so entwickelten oder von Anfang an so bestanden.

Genauer könnte man den Verlauf der Größe und der Intensität der Hautverfärbungen durch regelmäßige Untersuchungstermine beobachten. In der hier durchgeführten Studie fand jedoch nur ein einziger Untersuchungstermin statt. Zudem ist hier anzumerken, dass die Bestimmung der Intensität der Hautverfärbungen nicht objektiv durch etwa eine Messung erfolgte. Durch eine angefertigte Farbskala, die sich an dem Farbton der Farbe des Tracers Magtrace® orientierte und durch eine Verdünnung desselben zustande kam, wurde der Versuch unternommen, die Bestimmung der Farbintensitäten möglichst reproduzierbar zu gestalten. Die tatsächliche Farbe der Hautverfärbungen entsprach jedoch meist nicht genau dem Farbton des Tracers. Bei den meisten Patientinnen erschienen die Verfärbungen bläulicher und gräulicher als der braune Farbton von Magtrace®. Eine genaue Bestimmung des Farbtons konnte somit nicht erfolgen. Dies war allerdings auch nicht das Ziel der Untersuchung. Eine Einschätzung der Farbintensität dagegen erschien jedoch auch durch unterschiedlich vorkommende Farbtöne als möglich.

#### **6.4 Weiterführende Beobachtungen**

Im Rahmen dieser Studie wurde mittels der Sentimag® Sonde untersucht, ob an der Injektionsstelle von Magtrace® noch eine magnetische Aktivität messbar ist. Zum Zeitpunkt des Untersuchungstermins konnte bei 68 von 104 operierten Mammæ eine magnetische Aktivität mit der Sentimag® Sonde gemessen werden. Dabei handelte es

sich vornehmlich um solche, die brusterhaltend operiert wurden. Bei fünf Mammae wurde eine mamillenerhaltende oder hautsparende Mastektomie mit anschließender Rekonstruktion durchgeführt. Bei 40 Mammae lag eine lokale Hautverfärbung vor, während die Sentimag® Sonde ein magnetisches Signal zeigte. Bei drei Mammae lag eine Hautverfärbung vor, mit der Sentimag® Sonde konnte allerdings kein magnetisches Signal gemessen werden. Bei 28 Mammae schlug die Sonde aus, ohne dass eine lokale Hautverfärbung durch Magtrace® erkennbar war. Der Tracer scheint sich also auch im Gewebe anzusammeln, ohne dabei zwingend eine Hautverfärbung hervorzurufen.

Bei der Untersuchung wurde notiert, ob ein magnetisches Signal messbar war oder nicht. Dabei wurde die Stärke des Signals nicht berücksichtigt. Es wurde jedoch festgestellt, dass das Signal stärker war, je intensiver die Hautverfärbung erschien. Dies ließ sich durch eine deutlich stärkere Veränderung der Höhe des Tonsignals der Basiseinheit der Sonde sowie den stärkeren Anstieg der numerischen Anzeige der Signalstärke auf dem Display des Geräts erkennen. Hierbei handelt es sich jedoch um eine subjektive Einschätzung der Doktorandin. Da keine absoluten Werte erfasst wurden, ist ein Vergleich der unterschiedlich gemessenen Aktivitäten nicht möglich. Da die Sonde zudem vor jeder Messung individuell kalibriert werden musste, lassen sich die Werte ohnehin nur schwierig vergleichen.

In ihrer Studie maßen auch Karakatsanis et al. die magnetische Aktivität am Ort der Injektion des Tracers, jedoch nur bei Patientinnen, bei denen zu diesem Zeitpunkt eine lokale Hautverfärbung vorlag. Ein magnetisches Signal war bei allen Patientinnen mit vorliegender Hautverfärbung messbar. Die Autorinnen und Autoren der Studie beschrieben jedoch keine Korrelation zwischen dem transkutanen Signal und der Größe, Intensität und Andauer der Hautverfärbung (Karakatsanis et al., 2016).

Des Weiteren wurde die Patientenzufriedenheit im Rahmen der vorliegenden Studie erfragt. Die Patientinnen, die an der vorliegenden Studie teilnahmen, waren mit der Behandlung an der Klinik und Poliklinik für Geburtshilfe und Frauengesundheit der Universitätsmedizin Mainz insgesamt im Schnitt sehr zufrieden (Mittelwert 9,2 auf einer Skala 1-10, sehr zufrieden=10). Auch mit der Methode der SLNB waren sie durchschnittlich sehr zufrieden (Mittelwert 8,90). Die lokalen Hautverfärbungen nach der Injektion von Magtrace® schienen die befragten Patientinnen eher nicht zu stören

(Mittelwert 2,4, stört überhaupt nicht=1). Sie stellen folglich im Durchschnitt kein Problem für die Patientinnen dar und beeinflussen ihre Zufriedenheit mit der Methode größtenteils nicht. Sreedhar et al. berichten, dass keine ihrer Patientinnen eine lokale Hautverfärbung nach der Injektion von Magtrace® als Problem wahrnahm (Sreedhar et al., 2021). Wörnberg et al. befragten ihre Patientinnen nach ihrer Zufriedenheit über das kosmetische Ergebnis nach der SLNB mit Magtrace® und zeigen ebenfalls, dass die Patientinnen die aufgetretenen lokalen Hautverfärbungen nicht als ein Problem betrachteten (Wörnberg et al., 2019).

Im Gespräch über die Methode der SLNB mit Magtrace® berichteten einige Patientinnen über einen sehr starken Schmerz während der Injektion des Tracers. Um diesen einschätzen zu können, könnte die Intensität desselben anhand einer Likert-Skala erfragt werden. Zudem könnte die Art der Injektion (retroareolär, peritumoral bzw. periareolär) sowie die genaue Lokalisation der Injektion des Tracers ermittelt werden, um hier gegebenenfalls einen Zusammenhang feststellen zu können und den Schmerz während der Injektion bestenfalls minimieren zu können. Da jedoch kein Vergleich der Patientinnen zum Beispiel zur Injektion des herkömmlichen Tracers Technetium gemacht werden kann, ist fraglich, ob der Schmerz durch den Tracer hervorgerufen wird und ob dieser durch eine Modifizierung in der Art der Injektion beeinflusst werden kann. Shams et al. befragten zwei unterschiedliche Gruppen von Patientinnen, eine nach Lymphknotenmarkierung mit Magtrace® und eine nach Injektion von Technetium, mit einem Schmerzfragebogen und konnten keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Schmerzes nach der Injektion der jeweiligen Tracer feststellen (Shams et al., 2021).

Außerdem berichteten einige Patientinnen, dass MRT-Aufnahmen nach der SLNB mit Magtrace® nicht mehr beurteilt werden konnten. Die Ansammlung von Eisenoxidpartikeln im Gewebe führt zu einer Inhomogenität im magnetischen Feld, wodurch Artefakte in MRT-Aufnahmen entstehen können. Dies führt dazu, dass interessierende Bereiche unter Umständen schwierig oder gar nicht mehr beurteilbar sind (Krischer et al., 2018). Krischer et al. berichten von einer Beeinträchtigung in der Beurteilung von MRT-Aufnahmen in fünfzig Prozent der Mammakarzinome, 42 Monate nach Injektion von Magtrace®. Betrachtet man nur die brusterhaltend operierten Mammakarzinome, ergibt sich eine Einschränkung der Beurteilbarkeit in 76,5% derselben (Krischer et al., 2018). Die durch Magtrace® entstehenden Artefakte

scheinen MRT-Aufnahmen deutlich häufiger zu betreffen als Mammographie-Aufnahmen (Aribal et al., 2021). Dieser Umstand führte dazu, dass bei Patientinnen der Klinik und Poliklinik für Geburtshilfe und Frauengesundheit der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, bei denen eine SLNB indiziert ist und die unter 40 Jahre alt sind, die SLNB nun mit Technetium durchgeführt wird.

Niedergelassene Gynäkologinnen und Gynäkologen sollten über mögliche Hautverfärbungen nach einer SLNB mit Magtrace® informiert werden, um ein Bewusstsein zu schaffen, dass es sich bei hämatomähnlichen Auffälligkeiten der Haut im Bereich der operierten Brust, vor allem nach fortgeschrittener Zeit nach der Operation, um solche Verfärbungen handeln könnte.

## 6.5 Fazit

Es lässt sich schlussfolgern, dass sich die eisenhaltigen Nanopartikel, die in dem zur SLNB verwendeten Tracer Magtrace® enthalten sind, offensichtlich im Gewebe ansammeln. Auf der einen Seite ist dies gewollt, da man mit dem Tracer eine Markierung der Sentinellymphknoten erreichen möchte und dafür eine Anreicherung des Tracers im Gewebe notwendig ist. Auf der anderen Seite lässt sich nicht sagen, wie lange der Tracer nach durchgeführter SLNB im Gewebe verbleibt.

Eine Anreicherung von Magtrace® ist erkennbar durch sichtbare Hautverfärbungen am Ort der Injektion des Tracers, durch Artefakte in MRT-Aufnahmen und zudem messbar durch die Detektion einer magnetischen Aktivität durch die Sentimag® Sonde. Durch Beobachtungen, die zeigen, dass die entstandenen Hautverfärbungen im Laufe der Zeit blasser und kleiner erscheinen (Lorek et al., 2019), könnte man davon ausgehen, dass die eisenhaltigen Nanopartikel allmählich abgebaut werden. Ein Zeitraum, nachdem keine Bestandteile des Tracers im Gewebe mehr nachweisbar sind, ist nicht bekannt und bedarf weiterführenden Untersuchungen.

Es sollte darauf geachtet werden, Patientinnen vor einer SLNB mit Magtrace® über die Möglichkeit des Auftretens einer Hautverfärbung am Ort der Injektion des Tracers zu informieren und aufzuklären. Dabei ist zu beachten, dass besonders Patientinnen betroffen sind, bei denen eine BET durchgeführt wird. Hautverfärbungen können aber auch nach einer mamillenerhaltenden oder hautsparenden Mastektomie mit

anschließender Rekonstruktion auftreten. Es gibt keinen Bericht über eine solche nach einer durchgeführten modifiziert radikalen Mastektomie.

Des Weiteren sollte beachtet werden, dass eine geringere Menge des Tracers (1 ml) einer größeren Menge (2 ml) vorzuziehen ist, da so die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer lokalen Hautverfärbung gesenkt werden kann, die Detektionsrate der Sentinellymphknoten bleibt dabei jedoch vergleichbar (Rubio et al., 2020). Laut der vorliegenden Studie scheinen Hautverfärbungen nach einer Injektion von 2 ml des Tracers nicht nur wahrscheinlicher, sondern auch intensiver gefärbt aufzutreten.

Zudem sollte die Art der Injektion des Tracers berücksichtigt werden. So empfehlen Wärnberg et al. eine peritumorale Injektion des Tracers und bevorzugen diese somit vor einer retroareolären Injektion, um die Rate an entstehenden Hautverfärbungen zu minimieren (Wärnberg et al., 2019).

Ghilli et al. schlagen eine tiefere Injektion des Tracers vor, um lokale Hautverfärbungen durch den Tracer zu vermeiden (Ghilli et al., 2017). In der vorliegenden Arbeit wurde von einer Tiefe der Injektion von einer Kanülenlänge von 25 mm ausgegangen und nicht individuell erfragt und untersucht. Die Tiefe der Injektion könnte aber gegebenenfalls durch die Operateurinnen und Operateure angepasst werden, wobei auf eine möglichst tiefe Injektion geachtet werden könnte.

Es ist außerdem zu beachten, dass ein höherer BMI mit vergleichsweise größeren und intensiveren Hautverfärbungen einherzugehen scheint.

Auch sollte bedacht werden, dass Patientinnen mit einem dunkleren Hauttyp (Hauttyp IV nach Fitzpatrick) laut den Ergebnissen der vorliegenden Studie scheinbar kleinere und intensivere Hautverfärbungen aufweisen als Patientinnen mit dem Hauttyp I nach Fitzpatrick.

Des Weiteren sind Hautverfärbungen nach einer mamillenerhaltenden oder hautsparenden Mastektomie mit anschließend durchgeführter Rekonstruktion nicht nur möglich, sie scheinen auch durchschnittlich größer auszufallen als nach einer BET.

Neben einer Aufklärung der Patientinnen sollte auch eine Information an Radiologinnen und Radiologen sowie Gynäkologinnen und Gynäkologen erfolgen, um diese darauf aufmerksam zu machen, dass die Injektion von Magtrace® zu MRT-Artefakten führen kann bzw. dass lokale Hautverfärbungen entstehen können, die

Hämatomen in ihrem Aussehen sehr ähnlich sein können. Die Information darüber ist wichtig, damit diese Befunde eingeordnet werden können und Patientinnen nicht beunruhigt werden. Bei Patientinnen, bei denen nach durchgeführter Operation weitere MRT-Untersuchungen indiziert sind, sollte die Durchführung der SLNB mit Magtrace® aufgrund der möglichen Beeinträchtigung der Bewertung der Aufnahme diskutiert werden.

Durch die Berücksichtigung der beschriebenen herausgearbeiteten Parameter, die das Auftreten, die Größe und die Intensität von lokalen Hautverfärbungen nach der Injektion von Magtrace® beeinflussen zu scheinen (Art der Operation, Menge des injizierten Tracers, Art und Tiefe der Injektion etc.), könnte eine Minimierung von Auftreten, Größe und Intensität der Hautverfärbungen ermöglicht werden. Weiterführende Beobachtungen und Untersuchungen sind nötig, um einschätzen zu können, wie lange der Tracer im Gewebe verbleibt und wie lange die Hautverfärbungen folglich anhalten. Diese Information könnte vor allem für die Patientinnen von großem Interesse sein. Die durchschnittlich sehr hohe Patientenzufriedenheit mit der Methode der SLNB mit Magtrace® und die Tatsache, dass die meisten Patientinnen die Hautverfärbung im Schnitt gar nicht zu stören scheint, legt jedoch nahe, dass die durch die Injektion von Magtrace® entstandenen Hautverfärbungen kein gravierendes Problem darstellen.

Das Mammakarzinom ist die am häufigsten vorkommende Krebserkrankung der Frau (Tao et al., 2015). Sowohl die Inzidenz an diagnostizierten Mammakarzinomen als auch die Sterblichkeitsraten gingen in den letzten Jahren jedoch deutlich zurück. Dies ist auf den Fortschritt der Möglichkeiten der Früherkennungsdiagnostik sowie auf die Fortschritte in der Therapie des Mammakarzinoms zurückzuführen (Leitlinienprogramm Onkologie, 2021). Es ist sehr positiv zu bewerten, dass ein nun „rein kosmetisches Problem“, nämlich eine Hautverfärbung, welche nach einer Diagnose und Therapie eines Mammakarzinoms auftritt, einem eigenen Thema in der Forschung gewidmet wird. Dies verdeutlicht den aktuell sehr fortgeschrittenen Stand der Forschung im Bereich der Diagnostik und Therapie des Mammakarzinoms und erlaubt zudem Hoffnung für Patientinnen, bei denen ein Mammakarzinom im frühen Stadium diagnostiziert wird.

## 7 Zusammenfassung

Die vorliegende Beobachtungsstudie mit einem explorativen Charakter wurde an der Klinik und Poliklinik für Geburtshilfe und Frauengesundheit der Universitätsmedizin Mainz durchgeführt, um lokale Hautverfärbungen, die nach einer Sentinellymphknotenbiopsie mit dem eisenhaltigen, superparamagnetischen Tracer Magtrace® auftreten können, zu untersuchen.

Ziel war es, potenzielle Einflussfaktoren auf das Auftreten, die Größe und die Intensität der Hautverfärbungen herauszufinden und diese Methode der Sentinellymphknotenbiopsie somit im besten Fall optimieren zu können.

Für die Studie konnten insgesamt 101 Patientinnen rekrutiert werden, welche zu einem Untersuchungstermin eingeladen wurden. Während des Termins wurde die operierte Brust zunächst inspiziert. Falls eine Hautverfärbung vorlag, wurde die Größe derselben ausgemessen und die Intensität anhand einer vierstufigen Skala bestimmt. Daraufhin wurde die Brust mit der Sentimag® Sonde abgefahren, um zu überprüfen, ob am Ort der Injektion von Magtrace® noch eine magnetische Aktivität messbar war. Zudem wurde die Patientenzufriedenheit mit der Behandlung des Mammakarzinoms insgesamt sowie der Methode der Sentinellymphknotenbiopsie erfragt. Des Weiteren wurde auch erfragt, ob eine aufgetretene Hautverfärbung die Patientinnen störte. Anschließend wurden weitere Daten aus den Patientenakten der Patientinnen erhoben, welche für die Fragestellung der Studie relevant erschienen. Dabei handelte es sich um allgemeine Patientenmerkmale, Tumorcharakteristika und die Art der Behandlung des Mammakarzinoms.

In 41,3% (n=43) der Mammakarzinome konnte eine lokale Hautverfärbung an der Injektionsstelle des Tracers Magtrace® festgestellt werden, 38 davon nach einer brusterhaltenden Therapie und fünf nach einer mamillenerhaltenden oder hautsparenden Mastektomie mit anschließend durchgeführter Rekonstruktion. Die Größe der Hautverfärbungen betrug im Durchschnitt 4,72 cm<sup>2</sup> und die Intensitäten wurden zu jeweils knapp 40% als leicht bzw. mäßig eingeschätzt. Zum Zeitpunkt der Untersuchung lagen die Verfärbungen durchschnittlich seit 533,6 Tagen vor. Mit der Sentimag® Sonde konnte in 65,4% (n=68) der Mammæ eine magnetische Aktivität am Ort der Injektion des Tracers Magtrace® gemessen werden. An dieser Stelle ist zu erwähnen, dass bei 28 Mammæ ein magnetisches Signal durch die Sentimag® Sonde

messbar war, ohne dass eine lokale Hautverfärbung sichtbar war. Die Patientenzufriedenheit mit der Behandlung des Mammakarzinoms insgesamt sowie der Methode der Sentinellymphknotenbiopsie mit Magtrace® war im Schnitt sehr hoch, während eine lokale Hautverfärbung die Patientinnen durchschnittlich eher nicht störte.

Durch die Rechnung verschiedener Regressionsmodelle konnte ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen einzelnen Einflussfaktoren und jeweils dem Auftreten, der Größe und der Intensität einer Hautverfärbung gezeigt werden. So gehen eine erhöhte injizierte Menge des Tracers Magtrace® sowie die Injektion des Tracers im oberen äußeren Quadranten im Vergleich zu anderen Stellen der Brust mit einer erhöhten relativen Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer lokalen Hautverfärbung einher. Daneben scheint ein höherer BMI mit vergleichsweise größeren bzw. intensiveren Hautverfärbungen assoziiert zu sein. Bei Patientinnen mit dem Hauttyp IV nach Fitzpatrick traten kleinere und intensivere Hautverfärbungen auf als bei solchen mit Hauttyp I. Außerdem traten nach einer durchgeführten mamillenerhaltenden oder hautsparenden Mastektomie mit anschließend durchgeführter Rekonstruktion durchschnittlich größere Hautverfärbungen auf als nach einer brusterhaltenden Therapie. Zudem erschienen Hautverfärbungen, die nach der Injektion des Tracers Magtrace® im oberen inneren Quadranten der Brust auftraten, intensiver gefärbt als solche nach einer Injektion im oberen äußeren Quadranten der Brust. Des Weiteren zeigte auch die Dauer der Hautverfärbung einen Einfluss auf die Intensität derselben. So scheint diese mit zunehmender Zeit abzunehmen.

Die lokalen Hautverfärbungen nach der Injektion von Magtrace®, die messbare magnetische Aktivität durch die Sentimag Sonde® am Ort der Injektion von Magtrace® sowie sichtbare Artefakte in MRT-Aufnahmen nach durchgeführter Sentinellymphknotenbiopsie mit Magtrace® weisen darauf hin, dass sich die in dem Tracer Magtrace® befindlichen eisenhaltigen Nanopartikel im Gewebe anzusammeln scheinen. Nicht geklärt werden konnte, wie lange das Material im Gewebe verbleibt. Patientinnen, denen eine Sentinellymphknotenbiopsie mit dem Tracer Magtrace® bevorsteht, sollten darüber aufgeklärt werden.

Weitere Untersuchungen könnten unternommen werden, um zum Beispiel die Injektionsart, den Injektionsort sowie die Injektionstiefe des Tracers so zu modifizieren, dass das Auftreten von Hautverfärbungen möglichst minimiert werden kann.

## 8 Literaturverzeichnis

- AKRAM, M., IQBAL, M., DANİYAL, M. & KHAN, A. U. 2017. Awareness and current knowledge of breast cancer. *Biol Res*, 50, 33.
- ANDRADE, V. P. & GOBBI, H. 2004. Accuracy of typing and grading invasive mammary carcinomas on core needle biopsy compared with the excisional specimen. *Virchows Arch*, 445, 597-602.
- ARIBAL, E., ÇELİK, L., YILMAZ, C., DEMIRKIRAN, C. & GÜNER, D. C. 2021. Effects of iron oxide particles on MRI and mammography in breast cancer patients after a sentinel lymph node biopsy with paramagnetic tracers. *Clin Imaging*, 75, 22-26.
- BASSO, S. M., CHIARA, G. B. & LUMACHI, F. 2016. Sentinel Node Biopsy in Early Breast Cancer. *Med Chem*, 12, 273-9.
- BENEDETTI, J. 2019. *Übersicht der Auswirkungen von Sonnenlicht* [Online]. Available: <https://www.msmanuals.com/de-de/profi/erkrankungen-der-haut/reaktionen-auf-sonnenlicht/%C3%BCbersicht-der-auswirkungen-von-sonnenlicht> [Accessed 04.08.2022].
- BÉZU, C., COUTANT, C., SALENGRO, A., DARAÏ, E., ROUZIER, R. & UZAN, S. 2011. Anaphylactic response to blue dye during sentinel lymph node biopsy. *Surg Oncol*, 20, e55-9.
- BICK, U., ENGEL, C., KRUG, B., HEINDEL, W., FALLENBERG, E. M., RHIEM, K., MAINTZ, D., GOLATTA, M., SPEISER, D., RJOSK-DENDORFER, D., LÄMMER-SKARKE, I., DIETZEL, F., SCHÄFER, K. W. F., LEINERT, E., WEIGEL, S., SAUER, S., PERTSCHY, S., HOFMOCKEL, T., HAGERT-WINKLER, A., KAST, K., QUANTE, A., MEINDL, A., KIECHLE, M., LOEFFLER, M. & SCHMUTZLER, R. K. 2019. High-risk breast cancer surveillance with MRI: 10-year experience from the German consortium for hereditary breast and ovarian cancer. *Breast Cancer Res Treat*, 175, 217-228.
- BLAMEY, R. W., BATES, T., CHETTY, U., DUFFY, S. W., ELLIS, I. O., GEORGE, D., MALLON, E., MITCHELL, M. J., MONYPENNY, I., MORGAN, D. A., MACMILLAN, R. D., PATNICK, J. & PINDER, S. E. 2013. Radiotherapy or tamoxifen after conserving surgery for breast cancers of excellent prognosis: British Association of Surgical Oncology (BASO) II trial. *Eur J Cancer*, 49, 2294-302.
- BUZDAR, A. U., IBRAHIM, N. K., FRANCIS, D., BOOSER, D. J., THOMAS, E. S., THERIAULT, R. L., PUSZTAI, L., GREEN, M. C., ARUN, B. K., GIORDANO, S. H., CRISTOFANILLI, M., FRYE, D. K., SMITH, T. L., HUNT, K. K., SINGLETARY, S. E., SAHIN, A. A., EWER, M. S., BUCHHOLZ, T. A., BERRY, D. & HORTOBAGYI, G. N. 2005. Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel, and epirubicin chemotherapy: results of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer. *J Clin Oncol*, 23, 3676-85.

- CHANG, J. M., LEUNG, J. W. T., MOY, L., HA, S. M. & MOON, W. K. 2020. Axillary Nodal Evaluation in Breast Cancer: State of the Art. *Radiology*, 295, 500-515.
- CHAUDHARY, L. N., WILKINSON, K. H. & KONG, A. 2018. Triple-Negative Breast Cancer: Who Should Receive Neoadjuvant Chemotherapy? *Surg Oncol Clin N Am*, 27, 141-153.
- CORTAZAR, P., ZHANG, L., UNTCH, M., MEHTA, K., COSTANTINO, J. P., WOLMARK, N., BONNEFOI, H., CAMERON, D., GIANNI, L., VALAGUSSA, P., SWAIN, S. M., PROWELL, T., LOIBL, S., WICKERHAM, D. L., BOGAERTS, J., BASELGA, J., PEROU, C., BLUMENTHAL, G., BLOHMER, J., MAMOUNAS, E. P., BERGH, J., SEMIGLAZOV, V., JUSTICE, R., EIDTMANN, H., PAIK, S., PICCART, M., SRIDHARA, R., FASCHING, P. A., SLAETS, L., TANG, S., GERBER, B., GEYER, C. E., JR., PAZDUR, R., DITSCH, N., RASTOGI, P., EIERMANN, W. & VON MINCKWITZ, G. 2014. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet*, 384, 164-72.
- COWELL, C. F., WEIGELT, B., SAKR, R. A., NG, C. K., HICKS, J., KING, T. A. & REIS-FILHO, J. S. 2013. Progression from ductal carcinoma in situ to invasive breast cancer: revisited. *Mol Oncol*, 7, 859-69.
- CSERNI, G., CHMIELIK, E., CSERNI, B. & TOT, T. 2018. The new TNM-based staging of breast cancer. *Virchows Arch*, 472, 697-703.
- DAVIES, C., GODWIN, J., GRAY, R., CLARKE, M., CUTTER, D., DARBY, S., MCGALE, P., PAN, H. C., TAYLOR, C., WANG, Y. C., DOWSETT, M., INGLE, J. & PETO, R. 2011. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet*, 378, 771-84.
- DOUEK, M., KLAASE, J., MONYPENNY, I., KOTHARI, A., ZECHMEISTER, K., BROWN, D., WYLD, L., DREW, P., GARMO, H., AGBAJE, O., PANKHURST, Q., ANNINGA, B., GROOTENDORST, M., TEN HAKEN, B., HALL-CRAGGS, M. A., PURUSHOTHAM, A. & PINDER, S. 2014. Sentinel node biopsy using a magnetic tracer versus standard technique: the SentiMAG Multicentre Trial. *Ann Surg Oncol*, 21, 1237-45.
- EBCTCG, E. B. C. T. S. C. G. 2005. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet*, 365, 1687-717.
- EISEN, A., FLETCHER, G. G., GANDHI, S., MATES, M., FREEDMAN, O. C., DENT, S. F. & TRUDEAU, M. E. 2015. Optimal systemic therapy for early breast cancer in women: a clinical practice guideline. *Curr Oncol*, 22, S67-81.
- ENDOMAGNETICS® 2021. Sentimag® - Gebrauchsanweisung.
- GHILLI, M., CARRETTA, E., DI FILIPPO, F., BATTAGLIA, C., FUSTAINO, L., GALANOU, I., DI FILIPPO, S., RUCCI, P., FANTINI, M. P. & RONCELLA, M. 2017. The superparamagnetic iron oxide tracer: a valid alternative in sentinel node biopsy for breast cancer treatment. *Eur J Cancer Care (Engl)*, 26.

- GOLDHIRSCH, A., WOOD, W. C., COATES, A. S., GELBER, R. D., THÜRLIMANN, B. & SENN, H. J. 2011. Strategies for subtypes--dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Ann Oncol*, 22, 1736-47.
- GUPTA, V. & SHARMA, V. K. 2019. Skin typing: Fitzpatrick grading and others. *Clin Dermatol*, 37, 430-436.
- HERSI, A. F., ERIKSSON, S., RAMOS, J., ABDSALEH, S., WÄRNBERG, F. & KARAKATSANIS, A. 2019. A combined, totally magnetic technique with a magnetic marker for non-palpable tumour localization and superparamagnetic iron oxide nanoparticles for sentinel lymph node detection in breast cancer surgery. *Eur J Surg Oncol*, 45, 544-549.
- HOUSSAMI, N., MACASKILL, P., MARINOVICH, M. L. & MORROW, M. 2014. The association of surgical margins and local recurrence in women with early-stage invasive breast cancer treated with breast-conserving therapy: a meta-analysis. *Ann Surg Oncol*, 21, 717-30.
- HUGH, J., HANSON, J., CHEANG, M. C., NIELSEN, T. O., PEROU, C. M., DUMONTET, C., REED, J., KRAJEWSKA, M., TREILLEUX, I., RUPIN, M., MAGHERINI, E., MACKAY, J., MARTIN, M. & VOGEL, C. 2009. Breast cancer subtypes and response to docetaxel in node-positive breast cancer: use of an immunohistochemical definition in the BCIRG 001 trial. *J Clin Oncol*, 27, 1168-76.
- KARAKATSANIS, A., CHRISTIANSEN, P. M., FISCHER, L., HEDIN, C., PISTIOLI, L., SUND, M., RASMUSSEN, N. R., JØRNSGÅRD, H., TEGNELIUS, D., ERIKSSON, S., DASKALAKIS, K., WÄRNBERG, F., MARKOPOULOS, C. J. & BERGKVIST, L. 2016. The Nordic SentiMag trial: a comparison of superparamagnetic iron oxide (SPIO) nanoparticles versus Tc(99) and patent blue in the detection of sentinel node (SN) in patients with breast cancer and a meta-analysis of earlier studies. *Breast Cancer Res Treat*, 157, 281-294.
- KARSTEN, M. M., SHAMS, S. & KÜHN, F. 2021. ASO Author Reflections: Non-radioactive Sentinel Node Localization with Superparamagnetic Iron Oxide in Clinically Node-Negative Breast Cancer Patients: A Possibility for Improvement of the Care Pathway. *Ann Surg Oncol*, 28, 3241-3242.
- KAUFMAN, C. S. 2019. Increasing Role of Oncoplastic Surgery for Breast Cancer. *Curr Oncol Rep*, 21, 111.
- KÖCHLI, O., LANGER, I., BERCLAZ, G., BISCHOF, T., DEL RE, R. B., BURKHARD, R., DELALOYE, J.-F., DIENER, P.-A., HALLER, U. & RIES, G. 2005. Sentinel Lymphknotenbiopsie beim Mammakarzinom. *Senologie-Zeitschrift für Mammadiagnostik und-therapie*, 2, 14-17.
- KOO, M. M., VON WAGNER, C., ABEL, G. A., MCPHAIL, S., RUBIN, G. P. & LYRATZOPOULOS, G. 2017. Typical and atypical presenting symptoms of breast cancer and their associations with diagnostic intervals: Evidence from a national audit of cancer diagnosis. *Cancer Epidemiol*, 48, 140-146.

- KRAG, D. N., ANDERSON, S. J., JULIAN, T. B., BROWN, A. M., HARLOW, S. P., COSTANTINO, J. P., ASHIKAGA, T., WEAVER, D. L., MAMOUNAS, E. P., JALOVEC, L. M., FRAZIER, T. G., NOYES, R. D., ROBIDOUX, A., SCARTH, H. M. & WOLMARK, N. 2010. Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 11, 927-33.
- KRISCHER, B., FORTE, S., NIEMANN, T., KUBIK-HUCH, R. A. & LEO, C. 2018. Feasibility of breast MRI after sentinel procedure for breast cancer with superparamagnetic tracers. *Eur J Surg Oncol*, 44, 74-79.
- KUEHN, T., BAUERFEIND, I., FEHM, T., FLEIGE, B., HAUSSCHILD, M., HELMS, G., LEBEAU, A., LIEDTKE, C., VON MINCKWITZ, G., NEKLJUDOVA, V., SCHMATLOCH, S., SCHRENK, P., STAEBLER, A. & UNTCH, M. 2013. Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): a prospective, multicentre cohort study. *Lancet Oncol*, 14, 609-18.
- KÜHN, T., BEMBENEK, A., BÜCHELS, H., DECKER, T., DUNST, J., MÜLLERLEILE, U., MUNZ, D. L., OSTERTAG, H., SAUTTER-BIHL, M. L., SCHIRRMESTER, H., TULUSAN, A. H., UNTCH, M., WINZER, K. J. & WITTEKIND, C. 2003. Sentinel-Node-Biopsie beim Mammakarzinom. *Der Onkologe*, 9, 1011-1016.
- LEITLINIENPROGRAMM ONKOLOGIE, D. K., DEUTSCHE KREBSHILFE, AWMF) 2021. S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms.
- LOREK, A., STOJČEV, Z., ZARĘBSKI, W., KOWALCZYK, M. & SZYLUK, K. 2019. Analysis of Postoperative Complications After 303 Sentinel Lymph Node Identification Procedures Using the SentiMag® Method in Breast Cancer Patients. *Med Sci Monit*, 25, 3154-3160.
- LYMAN, G. H., SOMERFIELD, M. R., BOSSERMAN, L. D., PERKINS, C. L., WEAVER, D. L. & GIULIANO, A. E. 2017. Sentinel Lymph Node Biopsy for Patients With Early-Stage Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*, 35, 561-564.
- LYONS, J. A. & SHERERTZ, T. 2014. Postmastectomy radiation therapy. *Curr Oncol Rep*, 16, 361.
- MANCA, G., RUBELLO, D., TARDELLI, E., GIAMMARILE, F., MAZZARRI, S., BONI, G., CHONDROGIANNIS, S., MARZOLA, M. C., CHIACCHIO, S., GHILLI, M., RONCELLA, M., VOLTERRANI, D. & COLLETTI, P. M. 2016. Sentinel Lymph Node Biopsy in Breast Cancer: Indications, Contraindications, and Controversies. *Clin Nucl Med*, 41, 126-33.
- MCDONALD, E. S., CLARK, A. S., TCHOU, J., ZHANG, P. & FREEDMAN, G. M. 2016. Clinical Diagnosis and Management of Breast Cancer. *J Nucl Med*, 57 Suppl 1, 9s-16s.

- MOO, T. A., SANFORD, R., DANG, C. & MORROW, M. 2018. Overview of Breast Cancer Therapy. *PET Clin*, 13, 339-354.
- PICCART-GEBHART, M. J., PROCTER, M., LEYLAND-JONES, B., GOLDBIRSCHE, A., UNTCH, M., SMITH, I., GIANNI, L., BASELGA, J., BELL, R., JACKISCH, C., CAMERON, D., DOWSETT, M., BARRIOS, C. H., STEGER, G., HUANG, C. S., ANDERSSON, M., INBAR, M., LICHINITSER, M., LÁNG, I., NITZ, U., IWATA, H., THOMSEN, C., LOHRISCH, C., SUTER, T. M., RÜSCHOFF, J., SUTO, T., GRETOREX, V., WARD, C., STRAEHLE, C., MCFADDEN, E., DOLCI, M. S. & GELBER, R. D. 2005. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*, 353, 1659-72.
- ROBERTS, W. E. 2009. Skin type classification systems old and new. *Dermatol Clin*, 27, 529-33, viii.
- RUBIO, I. T., RODRIGUEZ-REVUELTO, R., ESPINOSA-BRAVO, M., SISO, C., RIVERO, J. & ESGUEVA, A. 2020. A randomized study comparing different doses of superparamagnetic iron oxide tracer for sentinel lymph node biopsy in breast cancer: The SUNRISE study. *Eur J Surg Oncol*, 46, 2195-2201.
- SEDLMAYER, F., SAUTTER-BIHL, M. L., BUDACH, W., DUNST, J., FASTNER, G., FEYER, P., FIETKAU, R., HAASE, W., HARMS, W., SOUCHON, R., WENZ, F. & SAUER, R. 2013. DEGRO practical guidelines: radiotherapy of breast cancer I: radiotherapy following breast conserving therapy for invasive breast cancer. *Strahlenther Onkol*, 189, 825-33.
- SHAMS, S., LIPPOLD, K., BLOHMER, J. U., RÖHLE, R., KÜHN, F. & KARSTEN, M. M. 2021. A Pilot Study Evaluating the Effects of Magtrace® for Sentinel Node Biopsy in Breast Cancer Patients Regarding Care Process Optimization, Reimbursement, Surgical Time, and Patient Comfort Compared With Standard Technetium(99). *Ann Surg Oncol*, 28, 3232-3240.
- SISTI, A., HUAYLLANI, M. T., BOCZAR, D., RESTREPO, D. J., SPAULDING, A. C., EMMANUEL, G., BAGARIA, S. P., MCLAUGHLIN, S. A., PARKER, A. S. & FORTE, A. J. 2020. Breast cancer in women: a descriptive analysis of the national cancer database. *Acta Biomed*, 91, 332-341.
- SREEDHAR, S., MALONEY, J. & HUDSON, S. 2021. Introducing SentiMag in a rural setting: a 5-year experience. *ANZ J Surg*, 91, 2404-2410.
- TAO, Z., SHI, A., LU, C., SONG, T., ZHANG, Z. & ZHAO, J. 2015. Breast Cancer: Epidemiology and Etiology. *Cell Biochem Biophys*, 72, 333-8.
- VAN NOORDEN, R. 2013. Radioisotopes: The medical testing crisis. *Nature*, 504, 202-4.
- WANG, H. & MAO, X. 2020. Evaluation of the Efficacy of Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer. *Drug Des Devel Ther*, 14, 2423-2433.
- WÄRNBERG, F., STIGBERG, E., OBONDO, C., OLOFSSON, H., ABDSALEH, S., WÄRNBERG, M. & KARAKATSANIS, A. 2019. Long-Term Outcome After Retro-Areolar Versus Peri-Tumoral Injection of Superparamagnetic Iron Oxide

Nanoparticles (SPIO) for Sentinel Lymph Node Detection in Breast Cancer Surgery. *Ann Surg Oncol*, 26, 1247-1253.

WATKINS, E. J. 2019. Overview of breast cancer. *Jaapa*, 32, 13-17.

WEN, H. Y. & BROGI, E. 2018. Lobular Carcinoma In Situ. *Surg Pathol Clin*, 11, 123-145.

ZALEWSKI, K., BENKE, M., MIROCHA, B., RADZISZEWSKI, J., CHECHLINSKA, M. & KOWALEWSKA, M. 2018. Technetium-99m-based Radiopharmaceuticals in Sentinel Lymph Node Biopsy: Gynecologic Oncology Perspective. *Curr Pharm Des*, 24, 1652-1675.

## 9 Anhang

### 9.1 Skala zur Bestimmung der Intensität einer Hautverfärbung



## 9.2 Untersuchungsbogen

### Untersuchungsbogen

Name:

ID:

Datum:

Hauttyp nach Fitzpatrick:

1  2  3  4  5  6

**Hautfarbe:**  sehr hell  
 hell  
 mittelhell  
 bräunlich/ oliv  
 hellbraun/dunkelbraun  
 dunkelbraun/ schwarz

**Brustwarzen:**  sehr hell  
 mäßig pigmentiert  
 mäßig braun  
 dunkel

**Haarfarbe:**  rötlich/hellblond  
 blond/hellbraun  
 hellbraun/ dunkelbraun  
 braun/ schwarz  
 schwarz

**Augenfarbe:**  blau  
 grau  
 grün  
 braun

**Sommersprossen:**  viele  
 einige  
 vereinzelt  
 keine

**Bräunung:**  wird nie braun  
 wird schwer braun  
 wird langsam braun  
 wird leicht braun  
 wird schnell braun  
 wird sehr schnell braun

**Sonnenbrand:**  immer  
 meistens  
 oft  
 nie

**Lag jemals eine Verfärbung nach der Sentinellymphknotenbiopsie vor?**

Ja       Nein

**Besteht aktuell eine Verfärbung?**

Ja       Nein

**Wenn zuvor eine Verfärbung bestand, aber aktuell nicht mehr, wie lange hielt diese an?**

\_\_\_\_\_

**Größe der verfärbten Fläche in cm<sup>2</sup>:**

\_\_\_\_\_ cm<sup>2</sup>

**Intensität der verfärbten Fläche:**

1 leicht     2 mäßig     3 stark     4 sehr stark

**Magnetische Detektion durch Sonde?**

Ja       Nein

**Wie zufrieden waren Sie mit der Behandlung insgesamt?**

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
überhaupt nicht			neutral				sehr		

**Wie zufrieden waren Sie mit der Methode der Wächterlymphknotenmarkierung?**

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
überhaupt nicht			neutral				sehr		

**Stört Sie die Verfärbung?**

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
überhaupt nicht			neutral				sehr		

**Sonstiges:**

## 10 Danksagung

Zunächst möchte ich mich herzlich bei ... für die Möglichkeit dieser Promotion, die fachliche Unterstützung und die gute Zusammenarbeit bedanken.

Ebenso bedanke ich mich bei ... für die statistische Unterstützung.

Besonders bedanken möchte ich mich auch bei ... und ..., die die Zeit während meiner Promotion zu einer ganz besonderen gemacht haben und immer ein offenes Ohr für mich hatten.

Außerdem danke ich ..., ... und ... für die wunderschöne Zeit des gesamten Studiums mit allen Höhen und Tiefen, die wir gemeinsam erlebt haben.

Ich bin dankbar für ..., die ich schon seit der Grundschule als meine beste Freundin unterstützend an meiner Seite habe.

Von ganzem Herzen danke ich schließlich meiner Familie. Ich danke meinen Eltern für die uneingeschränkte Liebe und Unterstützung in allen Lebenslagen und die mir dieses Studium und meinen gesamten Werdegang ermöglicht haben.

Ich danke meiner liebsten Schwester ..., die einfach die größte für mich ist.

## 11 Tabellarischer Lebenslauf

### Persönliche Angaben

Name Michelle Quandel

Anschrift

Geburtsdatum, -ort 21.08.1996, Mainz

Staatsangehörigkeit deutsch

Eltern

Kontakt

### Berufserfahrung

06/2024 – aktuell Assistenz Zahnärztin, ..., München

03/2023 – 02/2024 Assistenz Zahnärztin, ..., Mainz

### Akademischer Werdegang

07/2021 – aktuell Promotionsvorhaben, Klinik und Poliklinik für Geburtshilfe und Frauengesundheit der Universitätsmedizin Mainz

04/2016 – 06/2021 Studium der Zahnmedizin, Johannes Gutenberg-Universität Mainz

08/2006 – 03/2015 Allgemeine Hochschulreife, Rabanus-Maurus-Gymnasium Mainz

### Interessen

Yoga

Reisen

Surfen