

# Vergleich der Technetium 99m- und superparamagnetische Eisenoxidpartikel-gesteuerten Sentinel-Lymphknotenbiopsie bei Patientinnen mit Mammakarzinom im Frühstadium nach neoadjuvanter Chemotherapie

Basel Munawwar

Vollständiger Abdruck der von der TUM School of Medicine and Health der Technischen Universität München zur Erlangung eines

Doktors der Medizin (Dr. med.)

genehmigten Dissertation.

Vorsitz: apl. Prof. Dr. Bernhard Haslinger

Prüfende der Dissertation:

1. Prof. Dr. Marion B. Kiechle
2. Prof. Dr. Maria M. Karsten

Die Dissertation wurde am 26.07.2024 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die TUM School of Medicine and Health am 01.05.2025 angenommen.



FAKULTÄT FÜR MEDIZIN

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Promotion Dr. med.

**Vergleich der Technetium 99m- und  
superparamagnetische  
Eisenoxidpartikel-gesteuerten  
Sentinel-Lymphknotenbiopsie bei  
Patientinnen mit Mammakarzinom im  
Frühstadium nach neoadjuvanter  
Chemotherapie**

Munawwar, Basel





FAKULTÄT FÜR MEDIZIN

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Promotion Dr. med.

**Vergleich der Technetium 99m- und  
superparamagnetische  
Eisenoxidpartikel-gesteuerten  
Sentinel-Lymphknotenbiopsie bei  
Patientinnen mit Mammakarzinom im  
Frühstadium nach neoadjuvanter  
Chemotherapie**

|                  |                               |
|------------------|-------------------------------|
| Author:          | Munawwar,Basel                |
| Supervisor:      | Prof. Dr. med. Marion Kiechle |
| Advisor:         | PD Dr.med. Maria Karsten      |
| Advisor:         | Dr.med. Stefan Paepke         |
| Submission Date: | 28.06.2024                    |



Ich versichere, dass ich diese Dissertation selbstständig verfasst und nur die angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet habe.

München, 28.06.2024

Munawwar, Basel

## Danksagungen

Ich möchte mich zunächst bei meiner Doktormutter, Frau Prof. Dr. Marion Kiechle, herzlich bedanken. Sie hat nicht nur das Thema meiner Dissertation bereitgestellt, sondern mich auch während des gesamten Promotionsprozesses unterstützt. Ein ebenso großer Dank gilt meinen Mentoren, Frau PD Dr. Maria Karsten und Herrn Dr. Stefan Paepke, für ihre wertvollen Ratschläge, konstruktive Kritik und die Korrekturarbeit während der Erstellung dieser Dissertation.

Meine aufrichtige Dankbarkeit gilt auch den Kollegen der Studienzentrale im Klinikum rechts der Isar, insbesondere Frau Prof. Dr. rer. nat. Ute Reunnig sowie Frau Daniela Schemmer, für ihre Hilfe bei der organisatorischen Umsetzung.

Ein besonderer Dank geht an meine geschätzten Freunde Herr Dr. med. Abdelrahman Assaf und Herr Dr. med. Joschka Dunkel für ihre wertvolle Unterstützung während dieser Dissertation

Abschließend möchte ich mich herzlich bei meiner Familie und großem Freundeskreis bedanken, die mich während der Arbeit an dieser Dissertation mit ihrer Unterstützung und Geduld begleitet haben.

# Inhaltsverzeichnis

|                                                                     |            |
|---------------------------------------------------------------------|------------|
| <b>Danksagungen</b>                                                 | <b>iii</b> |
| <b>1 Abstrakt</b>                                                   | <b>1</b>   |
| <b>2 Einleitung</b>                                                 | <b>4</b>   |
| 2.1 Anatomie der Brust . . . . .                                    | 4          |
| 2.1.1 Der Lymphabfluss der Brust . . . . .                          | 4          |
| 2.2 Das Mammakarzinom . . . . .                                     | 6          |
| 2.2.1 Die Therapie des Mammakarzinoms . . . . .                     | 7          |
| 2.3 Staging . . . . .                                               | 9          |
| 2.3.1 Lymphknoten-Staging . . . . .                                 | 9          |
| 2.3.2 Die Standardmarkierung der Sentinel-Lymphknoten Biopsie . . . | 13         |
| 2.3.3 Kontrastmittel-verstärkter Ultraschall (CEUS) . . . . .       | 14         |
| 2.3.4 Indocyanine Green (ICG) . . . . .                             | 14         |
| 2.3.5 Superparamagnetische Iron Oxide (SPIO) . . . . .              | 15         |
| 2.3.6 Hintergrund von SPIO . . . . .                                | 15         |
| 2.3.7 Anwendung von SPIO . . . . .                                  | 16         |
| 2.3.8 SPIO-induzierte MRT-Artefakte . . . . .                       | 16         |
| 2.3.9 SPIO-induzierte Hautverfärbung . . . . .                      | 17         |
| 2.3.10 Vorteile der SPIO-Technik . . . . .                          | 17         |
| 2.3.11 SPIO-Detektionsrate . . . . .                                | 18         |
| <b>3 Zielsetzung und Relevanz der Arbeit</b>                        | <b>19</b>  |
| <b>4 Methoden</b>                                                   | <b>20</b>  |
| 4.1 Studiendesign . . . . .                                         | 20         |
| <b>5 Statistische Auswertung und Ergebnisse</b>                     | <b>23</b>  |
| 5.1 Basisdemografie . . . . .                                       | 23         |
| 5.1.1 Alter und Body-Mass-Index . . . . .                           | 23         |
| 5.1.2 Tumorstatus . . . . .                                         | 24         |
| 5.1.3 Triple Negatives Mammakarzinom (TNBC) . . . . .               | 25         |
| 5.1.4 Histologischer Typ . . . . .                                  | 25         |
| 5.1.5 Differenzierungsgrad (Grading-G) . . . . .                    | 26         |
| 5.1.6 Operationsart der Lymphknoten . . . . .                       | 26         |
| 5.2 Lymphknotenstatus . . . . .                                     | 27         |
| 5.2.1 Lymphknotenstatus vor der Operation (cN) . . . . .            | 27         |

|          |                                                                 |           |
|----------|-----------------------------------------------------------------|-----------|
| 5.2.2    | Lymphknotenstatus nach der Operation (ypN) . . . . .            | 27        |
| 5.3      | Ergebnisse . . . . .                                            | 31        |
| <b>6</b> | <b>Diskussion</b>                                               | <b>32</b> |
| 6.0.1    | SPIO-Durchführbarkeit nach primärer systemischer Therapie . . . | 32        |
| 6.0.2    | Flexibilität und Verfügbarkeit . . . . .                        | 33        |
| 6.0.3    | Limitationen . . . . .                                          | 34        |
| <b>7</b> | <b>Zusammenfassung</b>                                          | <b>35</b> |
| <b>8</b> | <b>Prospektive und Ausblick</b>                                 | <b>36</b> |
|          | <b>Abbildungsverzeichnis</b>                                    | <b>37</b> |
|          | <b>Tabellenverzeichnis</b>                                      | <b>38</b> |
|          | <b>Acronyms</b>                                                 | <b>39</b> |
|          | <b>Literatur</b>                                                | <b>40</b> |

# 1 Abstrakt

Das Mammakarzinom ist die am häufigsten diagnostizierte maligne Tumorkrankheit bei Frauen[1], [2]. Da sich das Karzinom durch die Lymphbahnen und über die Lymphknoten ausbreiten kann, spielt das Lymphknoten-Staging eine wichtige Rolle bei der Bestimmung von Prognose und Überlebenswahrscheinlichkeit der Patientinnen und Patienten. Daher ist die genaue Bestimmung des Lymphknotenstatus und der Lymphknotenanzahl der gegebenenfalls befallenen Lymphknoten ein wesentlicher Bestandteil des Stagings, wofür über die eher insensitive Bildgebung hinaus eine präzise Markierung und eine operative Entfernung erforderlich sind [3], [4].

Die Sentinel-Lymphknotenbiopsie ist aufgrund ihrer Präzision bei der Detektion von Lymphknoten und ihrer geringeren akuten und chronischen Komplikationen im Vergleich zur axillären Lymphknoten Dissektion das Standardverfahren des Lymphknoten Staging in der primär klinisch und bildgebend nodalnegativen Situation und nach Konversion zum nodalnegativem Status nach primärer Chemotherapie [3], [5]–[12]. Bei Patientinnen, die eine primäre systemische Therapie erhalten, kann die Genauigkeit der Sentinel Lymphknoten Biopsie jedoch durch Veränderungen im Lymphabflussmuster aufgrund von Fibrose in den intramammären und axillären lymphatischen Wegen, Fettnekrose und Neubildung des Granulationsgewebes beeinträchtigt werden [13], [14].

Eine genaue Markierung der Sentinel-Lymphknoten ist daher von ausschlaggebender Bedeutung von ausschlaggebender Bedeutung für das Staging bei Mammakarzinom nach primärer systemischer Therapie. Die superparamagnetische Eisenoxidpartikel-Technik stellt eine gute Alternative zur Standardmarkierung mit Technetium-99m +/- *Blue Dye* für die Markierung der Sentinel Lymphknoten dar. Die seit ca. 10 Jahren verfügbare Technik ist flexibler anwendbar, leichter verfügbar und beinhaltet keine Strahlenbelastung [15].

Die vorliegende Arbeit bestätigt die bereits in der Literatur beschriebene Vergleichbarkeit zwischen der TC-Markierung und der SPIO-Markierung für die Sentinel Lymphknotenbiopsie bei Mammakarzinomen nach primärer systemischer Therapie [7], [13] bei Patientinnen des Brustzentrums der Technischen Universität. Durch eine retrospektive Datensammlung und -analyse konnte in der SPIO-Gruppe ein Median von 3 (1.Quartil=1, 3.Quartil=4) detektierten Sentinel-Lymphknoten (SLN) mit einer Erfolgsrate von 96,4 % (54 von 56 Patientinnen) verzeichnet werden, während in der Tc-Gruppe der Median bei 2 (1.Quartil=1, 3.Quartil=3) lag und die Erfolgsrate 92,9 % (39 von 42 Patientinnen) betrug. Dies zeigt, dass die SPIO-Markierung eine präzise Alternative zur Standardmarkierung darstellt, Flexibilität bietet und eine flexible und zeitsparende Planung ambulanter Mammaoperationen ermöglicht [16]. Mit einer schnellen Vorbereitungszeit von etwa 20 Minuten und der Option, Lymphknoten über einen längeren



Zeitraum zu detektieren, erleichtert SPIO die chirurgische Terminplanung. Die direkte Injektion durch den Chirurgen eliminiert die Notwendigkeit einer nuklearmedizinischen Abteilung, was den Verwaltungsaufwand reduziert und Wartezeiten minimiert.

Nach Diskussion der Ergebnisse im Kontext der aktuellen Studienlage ist die SPIO-Markierung daher eine zuverlässige Alternative für das axilläre Staging bei Mammakarzinom nach primär systemischer Therapie.

Breast cancer is the most commonly diagnosed malignant tumor disease in women [1], [2]. Given its potential to spread through the lymphatic system and lymph nodes, lymph node staging plays a crucial role in determining the prognosis and likelihood of survival for patients. Thus, precise determination of lymph node status and the number of potentially affected lymph nodes is essential for staging, necessitating precise marking and surgical removal beyond conventional imaging methods [3], [4].

Sentinel lymph node biopsy (SLNB) is the standard method for lymph node staging due to its precision in detecting lymph nodes and lower rates of acute and chronic complications compared to axillary lymph node dissection in clinically and imaging-negative situations, both initially and post-primary chemotherapy conversion to nodal negative status [3], [5]–[12]. However, in patients receiving primary systemic therapy, the accuracy of SLNB may be compromised due to changes in lymphatic drainage patterns caused by fibrosis in intramammary and axillary lymphatic pathways, fat necrosis, and granulation tissue formation [13], [14].

Accurate marking of sentinel lymph nodes is crucial for staging in breast cancer after primary systemic therapy. Superparamagnetic iron oxide particle (SPIO) technology presents a viable alternative to standard Technetium99m +/- Blue Dye marking for sentinel lymph node identification. Available for approximately 10 years, this technique offers greater flexibility, easier availability, and involves no radiation exposure [15].

This study confirms the comparability between Tc marking and SPIO marking for sentinel lymph node biopsy in breast cancer after primary systemic therapy, as described in the literature [7], [13], among patients at the Breast Center of the Technical University. Retrospective data collection and analysis revealed a median of 3 (1st quartile = 1, 3rd quartile = 4) detected sentinel lymph nodes with a success rate of 96.4(54 out of 56 patients) in the SPIO group, while the median in the Tc group was 2 (1st quartile = 1, 3rd quartile = 3) with a success rate of 92.9(39 out of 42 patients). These findings demonstrate that SPIO marking provides a precise alternative to standard marking, offering flexibility and enabling efficient planning of outpatient breast surgeries [16]. With a quick preparation time of approximately 20 minutes and the ability to detect lymph nodes over an extended period, SPIO facilitates surgical scheduling. Direct injection by the surgeon eliminates the need for the nuclear medicine department, reducing administrative overhead and minimizing wait times.

Considering the results in the context of current research, SPIO marking emerges as a reliable alternative for axillary staging in breast cancer after primary systemic therapy

## 2 Einleitung

### 2.1 Anatomie der Brust

Die Brustdrüse ist ein sekundäres Geschlechtsmerkmal, das bei beiden Geschlechtern vorhanden, aber in unterschiedlichem Ausmaß entwickelt ist. Die weibliche Brustdrüse hingegen unterliegt ausgeprägten Veränderungen, die durch Sexualhormone, Schwangerschaft und Alter beeinflusst werden [17], [18]. Die Brustdrüse ist Teil der Haut und befindet sich auf der Rumpfwand über dem Musculus pectoralis major. Sie grenzt an die Klavikula, die Brustumschlagsfalte, das Sternum und die mittlere Achsellinie [17], [18].

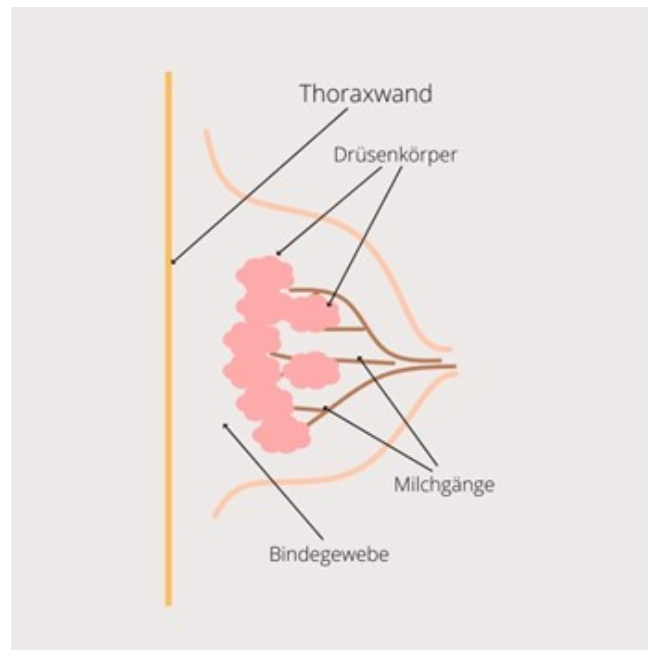


Abbildung 2.1: Makroskopische Darstellung der Brust

#### 2.1.1 Der Lymphabfluss der Brust

Der Lymphabfluss der Mamma erfolgt hauptsächlich über das Lymphsystem, das sich in der Brust befindet [17], [18]. Ein Großteil der Lymphflüssigkeit aus der Brust gelangt in die axillären Lymphknoten [17], [18]. Diese Lymphknoten spielen eine wichtige Rolle bei der Filterung und Reinigung der Lymphflüssigkeit, um schädliche Substanzen und

eventuell vorhandene Krankheitserreger zu entfernen [17], [18]. Die Wächterlymphknoten sind besonders wichtig bei der Früherkennung lymphogener Metastasen maligner Tumore [17], [18]. Die Lymphknoten der Axilla werden in drei Level eingeteilt, die sich am Verlauf des Musculus pectoralis minor orientieren [17], [18]:

- Level I: Diese Lymphknoten befinden sich lateral des lateralen Randes des Musculus pectoralis minor und drainieren vor allem den lateralen Anteil der Brustdrüse über die Nodi lymphoidii paramammari und N II. pectoralis in die N II. axillaris centrales. Von dort aus drainieren sie in die N II. axillaris apicales in den Truncus subclavius.
- Level II: Diese Lymphknoten befinden sich zwischen dem medialen und lateralen Rand des Musculus pectoralis minor, dazu gehören auch die interpektoralen (Rotter-)Lymphknoten. Die Lymphknoten der Level II drainieren die Rückseite der Brustdrüse in den Truncus subclavius durch die N II. axillaris apicales.
- Level III: Diese Lymphknoten befinden sich medial und cranial des Musculus pectoralis minor und beinhalten die infraklavikulären und apikalen Lymphknoten. Die N II. parasternales drainieren den medialen Anteil der Brustdrüse direkt in den Truncus subclavius. Der Truncus subclavius drainiert den lymphatischen Abfluss rechts in den Ductus lymphaticus dextra und links in den Truncus lymphaticus.

Die Wächterlymphknoten, auch als Sentinellymphknoten bekannt, sind anatomisch betrachtet ein entscheidender Bestandteil des lymphatischen Systems im menschlichen Körper. Sie spielen eine zentrale Rolle in der Filterfunktion des Lymphgewebes und sind besonders bedeutsam für die Früherkennung lymphogener Metastasen bei malignen Tumoren.

Die anatomische Funktion der Wächterlymphknoten liegt darin, die durch die Lymphgefäße transportierte Flüssigkeit zu filtern und zu überwachen. Insbesondere bei bestimmten Organen fungieren sie als erste Anlaufstelle für die lymphatische Drainage. Dies bedeutet, dass sie die Lymphflüssigkeit dieser Organen empfangen und analysieren [17], [18].

Die Wächterlymphknoten spielen eine entscheidende Rolle in der Diagnose von Tumorerkrankungen, insbesondere wenn es um die Bewertung des Ausbreitungsmusters von Tumorzellen über das Lymphsystem geht. Ihr Status, ob positiv oder negativ, beeinflusst maßgeblich die Prognose und die therapeutischen Entscheidungen bei malignen Tumorerkrankungen. Daher ist das Verständnis ihrer anatomischen Position und Funktion von wesentlicher Bedeutung für die klinische Onkologie [4], [7], [19].

## 2.2 Das Mammakarzinom

Das Mammakarzinom ist die häufigste Krebsart bei Frauen und macht in Deutschland etwa ein Drittel aller Krebserkrankungen aus [2]. Laut Robert Koch-Institut ist Brustkrebs mit zuletzt rund 69.900 Neuerkrankungen jährlich die mit Abstand häufigste Krebserkrankung der Frau. Zusätzlich wird bei mehr als 6.000 Frauen jährlich ein in situ-Tumor diagnostiziert [1]. Die Häufigkeit von Mammakarzinomen nimmt mit zunehmendem Alter zu. In Industrieländern ist die Häufigkeit von Mammakarzinomen höher als in Entwicklungsländern. Im Schnitt ist das Mammakarzinom der Frau die häufigste maligne Krebskrankheiten. Es stellt somit die häufigste Todesursache der Frau in der westlichen Welt dar [1], [2], [17]. Männer sind seltener von Mammakarzinom betroffen, hier zeigt sich ein Verhältnis von ca. 1:100. Hier zeigt sich ein Verhältnis von ca. 1:100 [1].

Das Mammakarzinom manifestiert sich am häufigsten im oberen äußeren Quadranten der Brust und tastet sich meistens durch einen derben nicht verschiebbaren Knoten. Da die meisten Frauen unterschiedlich große Brüste haben, ist jede neu aufgetretene Asymmetrie dieser Brüste verdächtig sowie abklärungsbedürftig [18], [20].

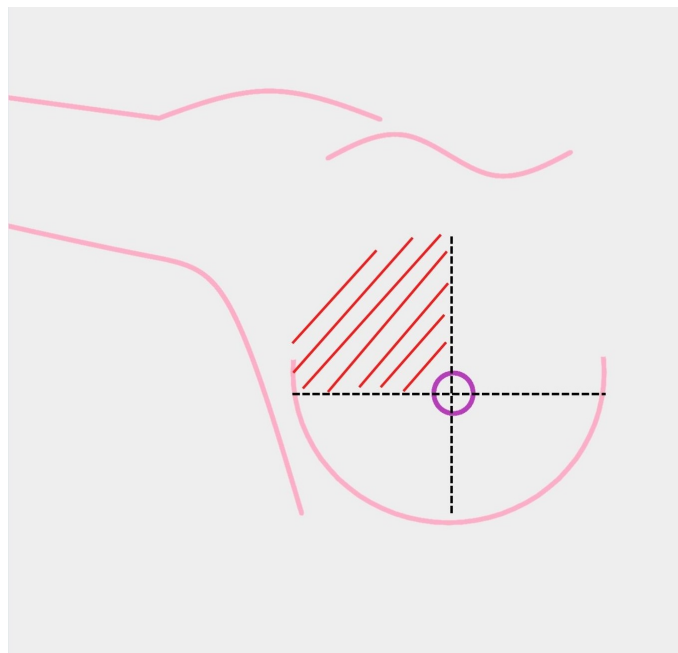


Abbildung 2.2: Bild einer Brust, Markierung der häufigsten Lokalisierung des Mammakarzinoms

Die umfassende Diagnose und Therapieplanung des Mammakarzinoms erfordert eine sorgfältige Abwägung verschiedener Untersuchungsmethoden. Neben der Anamnese und klinischen Untersuchung spielen apparative Verfahren wie die sonographische Darstellung, Mammographie und Biopsie eine zentrale Rolle bei der Diagnosesicherung [2], [17]. Nach der Diagnosestellung erfolgt eine eingehende Besprechung der verschiedenen

Behandlungs- und Therapiemöglichkeiten in enger Zusammenarbeit mit der Patientin [17]. Eine essenzielle Grundlage für die Therapieentscheidung ist die Subgruppierung von Mammakarzinomen. Die grobe Unterteilung in nicht-invasive (In situ) und invasive Karzinome ist von herausragender Bedeutung [20]. Nicht-invasive Tumore, wie das lobuläre Carcinoma in situ (LCIS) und das duktile Carcinoma in situ (DCIS), erfordern spezifische Therapieansätze, wie regelmäßige Kontrollen und gegebenenfalls operative Eingriffe [1], [2], [17], [20], [21].

Invasive Mammakarzinome, die sich lokal ausbreiten und systemisch metastasieren können, werden nicht nur histologisch, sondern auch durch den Hormonrezeptorstatus (ER, PR) sowie die HER2-Expression subgruppiert [22]–[24]. Diese Subgruppierung spielt eine zentrale Rolle in der Prognosebestimmung und Therapieauswahl. Insbesondere der Hormonrezeptorstatus, der das Ausmaß der Expression von Östrogen- und Progesteronrezeptoren auf den Tumorzellen beschreibt, ist von entscheidender Bedeutung [22]–[24]. Progesteronrezeptorbestimmung (PR) ergänzt diese Informationen und ermöglicht Einsichten in die Sensitivität der Tumorzellen für die endokrine Therapie [22], [23]. HER2 als ein prädiktiver Biomarker wirkt durch eine Kaskade auf die Zellmembrandeformität, welche die Invasivität, die Proliferation sowie die Metastasierungswahrscheinlichkeit begünstigen können [22]–[24]. Die HER2-Expression beeinflusst die Aggressivität und Prognose des Mammakarzinoms. Die Überexpression von HER2 ist mit einem ungünstigen Verlauf verbunden, obwohl hier eine gezielte HER2-Antikörpertherapie bei entsprechender Expression positive Effekte erzielen kann [22], [23]. Eine besondere Herausforderung stellt das triple-negative Mammakarzinom (TNBC) dar, das weder ER, PR noch HER2 exprimiert. Dies führt zu einer Begrenzung der Therapieoptionen und ist mit einer schlechteren Prognose verbunden [22]–[25]. TNBC weisen eine hohe Proliferationsrate, eine erhöhte Wahrscheinlichkeit von Lymphinfiltration und Metastasierung sowie insgesamt ungünstigere prognostische Eigenschaften auf [22]–[25]. Daher erfordert die Behandlung von TNBC eine differenzierte und individualisierte Herangehensweise. Die umfassende Kenntnis der histologischen Untergruppen und der Biomarkerstatus ist von entscheidender Bedeutung, um die optimale Behandlungsstrategie für jede Patientin zu entwickeln.

### **2.2.1 Die Therapie des Mammakarzinoms**

Die Grundlage der Behandlung ist laut der AGO-Empfehlung sowie der aktuellen Leitlinien für nicht fortgeschrittenes Mammakarzinom die komplette operative Tumorentfernung im Gesunden, welches die lokale Bewältigung der Erkrankung erlaubt und mit einer günstigeren Prognose sowie erniedrigter Lokalrezidivrate verbunden ist [21], [26]. Hier ist die operative Behandlung der Wahl die bursterhaltende Operation (BET). Hier wird nur der betroffene Brustteil entfernt, was wiederum die Lebensqualität der Patientinnen verbessern kann [21], [26]. Die BET wird bei lokal begrenzten nicht-invasiven Tumoren sowie bei invasiven Mammatumoren mit günstiger Tumorgroße in Bezug auf das Brustvolumen eingesetzt. Anschließend wird die Brust bestrahlt [21], [26]. Wenn es sich um ein inflammatorisches Mammakarzinom handelt, die Tumorgroße die

komplette Entfernung nicht ermöglicht, Kontraindikationen zur Nachbestrahlung nach BET bestehen oder die Patientin sich selbst es wünscht, wird die totale Brustentfernung (Mastektomie) durchgeführt [21], [26]. Heutzutage ersetzt zunehmend die hautsparende Brustentfernung (subkutane Mastektomie) die modifizierte radikale Mastektomie [21]. Für die Erhöhung der Lebensqualität soll jede Patientin, welche mit einer Mastektomie behandelt wurde, eine plastische Rekonstruktion angeboten werden [21], [26]. Die postoperative Radiotherapie ist die tiefgreifendste und wirksamste Behandlung, welche das lokale Rezidivrisiko sowie die Sterberate erniedrigt [21]. Die adjuvante systemische Therapie soll bei Her2-positiven Tumoren, TNBC, positivem Lymphknotenstatus, jungem Alter oder nach individueller Entscheidung eingesetzt werden [21], [26]. Bei lokal fortgeschrittenem Karzinom und primär inoperablem Tumor gilt die neoadjuvante Systemtherapie als primäre Systemtherapie (PST) als Standard und soll eine Reduktion der Tumormasse ermöglichen. Hiernach folgt die Operation mit oder ohne Radiotherapie [21], [26]. Der Einsatz einer PST soll gemäß den Leitlinien sowie der AGO-Empfehlung dem Einsatz einer adjuvanten systemischen Therapie vorgezogen werden [21], [26]. Die Rate an brusterhaltenden Operationen (BET) kann durch eine PST erhöht werden [21], [26]. Die erzielte Wirkung einer PST sollte ausgenutzt werden, in dem der Exzisionsrand an die neue Tumorgrenze angepasst wird. Bei radiologisch festgestellter Komplettremission sollte zum Ausschluss von vitalen Tumorzellen die Exzision des früheren Tumorbetts erfolgen [21], [26].

## 2.3 Staging

Die frühe lokale Ausbreitung und Metastasierung des Mammakarzinoms erfolgt durch die Lymphbahnen und die Lymphknoten. Aus diesem Grund ist das operative Staging für die Feststellung des Status sowie der Anzahl der Lymphknoten der wichtigste Parameter neben des Biomarkerstatus, um den aktuellen Status der Krankheit, die Prognose sowie die Überlebungswahrscheinlichkeit zu bestimmen [3], [4], [24].

### 2.3.1 Lymphknoten-Staging

Das operative Verfahren zur Entfernung der axillären Lymphknoten hat eine lange Geschichte und wurzelt in der antiken Medizin. Schon Hippokrates, einer der bedeutendsten Mediziner der Antike, vertrat die humoralmedizinische Theorie, nach der Brustkrebs eine systemische Erkrankung darstellt, bei der die chirurgische Behandlung eine zentrale Rolle spielt [27]. Im Jahr 1757 unterstützte der französische Arzt Henri F. Le Dran dieses Konzept, indem er die Axilladisektion als integralen Bestandteil der chirurgischen Behandlung von Brustkrebs befürwortete. Diese Geschichte zeigt, wie tief verwurzelt die Bedeutung der axillären Lymphknotendisektion in der medizinischen Tradition ist [27]. Die Durchführung der axillären Lymphknotendisektion dient heute sowohl dem Staging als auch der kurativen Therapie des Brustkrebses. Um jedoch genaue Informationen über den Lymphknotenstatus zu erhalten, muss dieses Verfahren präzise, exakt und akkurat durchgeführt werden [28]. Die axilläre Lymphknotendisektion (ALND) ist die traditionelle Methode zur genauen Beurteilung des Lymphknotenstatus und zur Prognoseerstellung [3], [4], [10]. Dabei werden sämtliche axillären Lymphknoten von Level 1 bis 3 vollständig entfernt. Dieses Vorgehen ermöglicht die maximale regionale Kontrolle und liefert wichtige Informationen für die Therapieentscheidung [28], [29]. Es ist jedoch wichtig zu beachten, dass die axilläre Lymphknotendisektion mit einer Vielzahl von potenziellen Nebenwirkungen verbunden ist, die sowohl frühzeitig als auch langfristig auftreten können [3], [4], [10]. Diese Nebenwirkungen sind gut dokumentiert und müssen bei der Entscheidung für oder gegen dieses Verfahren sorgfältig abgewogen werden. Insgesamt zeigt die Geschichte und Entwicklung dieses operativen Verfahrens die ununterbrochene Suche nach dem bestmöglichen Ansatz zur Behandlung von Brustkrebs und die Notwendigkeit, die Vor- und Nachteile jeder Methode sorgfältig zu berücksichtigen [6], [8], [12], [30]. Das Lymphödem des Arms stellt die am häufigsten auftretende Komplikation nach einer ALND dar und hat erhebliche Auswirkungen auf die Lebensqualität der betroffenen Patientinnen. Diese Komplikation geht mit funktionellen Einschränkungen, kosmetischen Veränderungen und psychologischen Belastungen einher, die die betroffene Person stark beeinflussen können [31], [32].

Die Ursache für das Lymphödem des Arms liegt in der Tatsache, dass der Lymphabfluss normalerweise in die lateralen axillären Lymphknoten erfolgt. Durch die Entfernung dieser Lymphknoten während der ALND kommt es zu einer Verminderung des lymphatischen Abflusses aus dem Arm und zur Erweiterung der Lymphgefäße im



betroffenen Arm. Dies führt zu einer Ansammlung von Lymphflüssigkeit im Gewebe, was wiederum das Lymphödem verursacht [32].

Neben dem Lymphödem sind weitere Komplikationen mit der axillären Lymphknoten-dissektion verbunden. Dazu gehören Schulterdysfunktionen, Parästhesien, Infektionen sowie das Risiko einer Verletzung des Nervus thoracicus longus. Diese Komplikationen können sowohl kurzfristig als auch langfristig auftreten und erfordern eine sorgfältige Überwachung und Behandlung, um die bestmögliche Versorgung der Patientinnen sicherzustellen [6], [8], [12], [28], [30]–[32].

Insgesamt verdeutlichen diese Komplikationen die Notwendigkeit eines weniger radikalen Verfahrens mit höherer Genauigkeit, um die Lebensqualität und das Wohlbefinden der betroffenen Frauen zu verbessern. Die Entwicklung von alternativen Verfahren hat dazu beigetragen, die Behandlungsmöglichkeiten zu ändern um die Belastungen für die Patientinnen zu verringern.

Ein weiteres bedeutendes Verfahren in der operativen Therapie der axillären Lymphknoten ist das sogenannte Lymphknoten-Sampling. Hierbei werden in der Regel etwa vier Lymphknoten entfernt. Der entscheidende Unterschied zur herkömmlichen ALND liegt darin, dass beim Lymphknoten-Sampling das umliegende Fettgewebe und die Lymphbahnen weitgehend geschont werden. Diese gezielte Vorgehensweise führt zu einer erheblichen Reduzierung der auftretenden Nebenwirkungen im Vergleich zur klassischen ALND [28]. Das Lymphknoten-Sampling bietet somit eine weniger invasive Option, bei der der Fokus darauf liegt, nur eine begrenzte Anzahl von Lymphknoten zu entnehmen, während gleichzeitig das umliegende Gewebe so weit wie möglich erhalten bleibt. Dieser Ansatz zielt darauf ab, die mit der Operation verbundenen Belastungen für die Patientinnen zu minimieren [28]. Die Reduzierung der Nebenwirkungen macht das Lymphknoten-Sampling zu einer attraktiven Alternative für bestimmte Patientinnen, insbesondere wenn eine weniger invasive Option bevorzugt wird oder die Tumorcharakteristika dies zulassen. Bei der Entscheidung für das geeignete Verfahren spielen individuelle Faktoren wie das Tumorstadium und der Lymphknotenstatus eine entscheidende Rolle. Die Wahl sollte in enger Abstimmung zwischen der behandelnden Ärztin oder dem Arzt und der Patientin erfolgen [28].

Die gezielte axilläre Dissektion (TAD) eröffnet eine weitere fortschrittliche Option im Bereich der operativen Behandlung der Axilla. Bei diesem innovativen Verfahren erfolgt die Markierung eines bereits bekannten metastasierten Lymphknotens mittels eines Clips, der während der Brustoperation implantiert wird. Dies ermöglicht eine hochpräzise und individualisierte Vorgehensweise, da nur diejenigen Lymphknoten, die tatsächlich von Metastasen betroffen sind, gezielt entfernt werden. Die TAD zielt darauf ab, die Therapie so exakt wie möglich auf die individuelle Situation der Patientin abzustimmen [31].

Der entscheidende Vorteil der TAD besteht darin, dass sie eine Minimierung der Nebenwirkungen ermöglicht. Durch die gezielte Entfernung der betroffenen Lymphknoten wird eine unnötige Belastung des umliegenden Gewebes vermieden, was zu einer Reduzierung potenzieller Komplikationen führt. Diese präzise Vorgehensweise

trägt auch dazu bei, die Genauigkeit der Therapie zu erhöhen, indem nur diejenigen Lymphknoten entfernt werden, die tatsächlich von Metastasen befallen sind [31]. In den frühen 1990er Jahren führte Dr. Morton erstmals die Sentinel-Lymphknotenbiopsie als ein präzises operatives Verfahren zur Detektion von metastasierten Lymphknoten bei der Behandlung von Melanomen ein. Dies stellte einen bedeutenden Fortschritt in der medizinischen Praxis dar und revolutionierte die Art und Weise, wie metastasierte Lymphknoten diagnostiziert wurden [27], [33]. Die Anwendung der SLNB bei Mammakarzinomen wurde dann von den Forschern Krag et al [10] und Ae et al [34] in den Jahren nach ihrer Einführung bei Melanomen durchgeführt. Diese Forschungsarbeiten legten den Grundstein für die Anwendung der SLNB -Technik bei der Diagnose von Brustkrebs [10], [33], [34].

Das Prinzip der SLNB basiert auf dem Einspritzen eines speziellen Markers in oder um das Tumorgewebe. Dieser Marker kann eine Farbstofflösung oder ein radioaktives Präparat sein [4], [34]. Nach der Injektion wandert der Marker entlang der Lymphbahnen zu den ersten regionalen Lymphknoten, die als Sentinel-Lymphknoten bezeichnet werden. Diese Lymphknoten werden als die wahrscheinlichsten Orte angesehen, an denen sich Metastasen zuerst ansammeln würden. Durch die Markierung dieser Sentinel-Lymphknoten können Chirurgen während einer Operation genau bestimmen, ob sich Krebszellen in den Lymphknoten ausgebreitet haben.

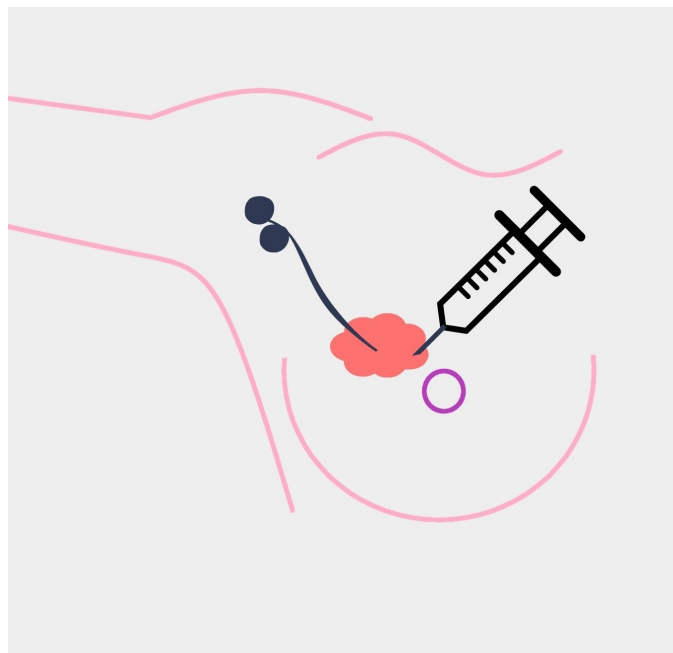


Abbildung 2.3: Schematische Darstellung der SLN Markierung

Die SLNB hat die Genauigkeit und Präzision bei der Diagnose von Brustkrebs und anderen Krebsarten erheblich verbessert und gleichzeitig die Notwendigkeit einer umfassenden Entfernung aller axillären Lymphknoten reduziert, was zu einer Verringerung

der damit verbundenen Nebenwirkungen geführt hat [4], [11], [35]. Diese innovative Technik hat dazu beigetragen, die Behandlung von Krebspatientinnen zu optimieren und ihre Lebensqualität zu verbessern [4], [11], [35]. Die SLNB hat sich heute als Standardverfahren etabliert und stellt eine sinnvolle Alternative zur ALND dar, insbesondere wenn der klinische und radiologische Lymphknotenstatus negativ ist [3], [6], [8]–[12].

Die ACOSOG Z0011-Studie [36] hat beeindruckende Ergebnisse geliefert, indem sie zeigte, dass bei Patientinnen mit primärem invasivem Mammakarzinom im T1 oder T2 Stadium, die weder tastbare Lymphknoten aufwiesen noch mehr als ein metastasierter Sentinel-Lymphknoten nachgewiesen wurde, die 10-Jahres-Überlebensrate mit SLNB vergleichbar mit der ALND war. Diese Erkenntnisse führten dazu, dass die Durchführung der ALND bei diesen Patientinnen nicht empfohlen wird. Die SLNB erweist sich als ebenso präzises Verfahren zur Beurteilung des Lymphknotenstatus wie die ALND, jedoch sind mit ihr weniger akute und chronische Komplikationen assoziiert. Dies macht sie zu einer attraktiven Option für viele Patientinnen [3], [9], [11].

Es wurde diskutiert, dass die Genauigkeit der SLNB nach einer PST beeinflusst sein könnte, da diese Therapie Veränderungen in den lymphatischen Wegen, Fettgewebnekrosen und die Bildung von Granulationsgewebe verursachen kann, was das Muster des Lymphabflusses verändern könnte [13], [14]. Es ist jedoch wichtig zu betonen, dass mehrere Studien gezeigt haben, dass die SLNB auch nach PST in Fällen mit klinisch negativem Lymphknotenstatus immer noch präzise ist. Dies unterstreicht die Nützlichkeit und Zuverlässigkeit der SLNB als diagnostisches Verfahren im Zusammenhang mit einer neoadjuvanten Chemotherapie.

Die Forschung zur Durchführbarkeit der SLNB nach PST ist gut etabliert und wurde in mehreren Studien eingehend untersucht [5], [7], [14], [37]–[40]. Die Gangelon-Studie von Classe et al [37] aus dem Jahr 2009 lieferte erste wichtige Erkenntnisse zu diesem Thema. In dieser multizentrischen prospektiven Studie wurde die Durchführbarkeit der SLNB bei Patientinnen mit großem operablem Brustkrebs nach PST untersucht, wobei festgestellt wurde, dass die Erkennungsrate, die Rate der falsch-negativen Ergebnisse und die Genauigkeit der SLNB vergleichbar mit denen bei frühem Brustkrebs ohne PST waren.

Weitere Unterstützung für die Präzision der SLNB nach PST bieten systematische Reviews wie die von Tan et al [40] aus dem Jahr 2011 und von Geng et al [38] aus dem Jahr 2016. Diese Reviews zeigten, dass die SLNB auch bei Patientinnen nach PST mit einem klinisch negativen Lymphknotenstatus oder nach Konversion von einem positiven zu einem negativen Status weiterhin präzise ist. Sie bestätigen die Nützlichkeit und Zuverlässigkeit der SLNB als diagnostisches Verfahren im Kontext der neoadjuvanten Chemotherapie.

Die aktuellen Forschungsergebnisse von Cipollo et al [5] aus dem Jahr 2023 sowie das Literaturreview von Ferrarazzo et al [7] aus demselben Jahr bestätigen die Bedeutung der Sentinel-Lymphknotenbiopsie als diagnostisches Instrument für die Beurteilung des Lymphknotenstatus bei Mammakarzinom, insbesondere nach PST. Diese Studien zeigen, dass die SLNB nach PST eine präzise Vorhersage der Lymphknotenpathologie

ermöglicht und somit weiterhin eine wichtige Rolle in der onkologischen Praxis spielt.

Insbesondere fand die Studie von Cipollo et al [5] heraus, dass bei einer signifikanten Anzahl von Patientinnen mit cN1-Erkrankung, die nach PST zu cN0 remittierten, drei oder mehr Sentinel-Lymphknoten identifiziert werden konnten. Dies unterstreicht die Durchführbarkeit und Genauigkeit der SLNB auch nach PST.

Die Ergebnisse dieser Studien zeigen, dass die SLNB ein sicheres Verfahren ist, das eine gute Prognose und niedrige Raten an falsch-negativen Ergebnisse (FNR) aufweist. Die Technik der TAD, die als Methode zur Minimierung des FNR vorgeschlagen wurde, zeigt jedoch keinen zusätzlichen prognostischen Vorteil gegenüber der alleinigen SLNB.

Insgesamt bestätigt die Literatur, dass die Sentinel-Lymphknotenbiopsie nach neoadjuvanter Chemotherapie eine zuverlässige und wichtige Rolle bei der Bewertung des Lymphknotenstatus und der Planung der weiteren Therapie bei Mammakarzinomen spielt [5], [7], [14], [37]–[40].

Die Verwendung des Radioisotops (TC) stellt bis heute, sowohl allein als auch in Kombination mit *Blue Dye* (BD), die traditionelle Standardmarkierung für die Sentinel-Lymphknotenbiopsie dar. Dieses Verfahren zeichnet sich durch eine hohe Detektionsrate und eine geringe falsch negative Rate aus, was es zu einer zuverlässigen Methode zur Identifizierung von Sentinel-Lymphknoten macht [3], [4], [9], [11], [35], [41].

### 2.3.2 Die Standardmarkierung der Sentinel-Lymphknoten Biopsie

Bei der Verwendung von TC wird das Radioisotop während des SLNB -Verfahrens durch eine Gamma-Sonde intraoperativ erkannt [3], [4], [9], [11], [35], [41].

Im Gegensatz dazu erfolgt die Identifikation der Sentinel-Lymphknoten bei der Verwendung von BD visuell, da sie sich aufgrund der blauen Verfärbung leicht erkennen lassen.

Es ist jedoch zu beachten, dass die alleinige Verwendung von BD eine niedrigere Detektionsrate aufweist als die duale Markierung mit TC und BD [3], [4], [9], [11], [35], [41]. Daher wird die Kombination beider Methoden in der Literatur empfohlen, um die Genauigkeit der SLNB zu maximieren [3], [4], [9], [11], [35], [41].

Trotz der Zuverlässigkeit der TC-Markierung gibt es einige Einschränkungen, die die Durchführung der SLNB begrenzen können. Zum einen setzt die Verwendung von TC als Radioisotop sowohl die Patientinnen als auch das medizinische Personal Strahlung aus [3], [4], [9], [11], [35], [41].

Darüber hinaus erfordert die Anwendung von TC die Zusammenarbeit mit einer nuklearmedizinischen Abteilung, die nicht in allen medizinischen Zentren verfügbar ist. Dies kann die Verfügbarkeit der SLNB einschränken. Zudem hat TC eine kurze Halbwertszeit von nur 6 Stunden, was die Terminplanung für die Operationen beeinflusst [3], [4], [9], [11], [35], [41].

Ein weiteres Problem besteht darin, dass TC aus Molybdenum-99 hergestellt wird, das nur in wenigen Reaktoren weltweit produziert wird. Dies kann zu Engpässen in der Verfügbarkeit von TC führen [3], [41].

Die Verwendung von BD als alleinige Markierungsoption weist einige Nachteile auf, darunter eine niedrigere Detektionsrate im Vergleich zu TC und ein erhöhtes Risiko für Hautprobleme wie permanente Hautimpressionen, Hautnekrosen und allergische Reaktionen, einschließlich anaphylaktischer Reaktionen [13], [41]–[43].

Daher sollte die Wahl der Markierungsmethode sorgfältig abgewogen werden, und die Entscheidung kann von individuellen Faktoren und den Ressourcen des medizinischen Zentrums abhängen. Daher erscheint die Suche nach alternativen Techniken zur Standardmarkierung der Sentinel-Lymphknoten sinnvoll.

### 2.3.3 Kontrastmittel-verstärkter Ultraschall (CEUS)

Kontrastmittel-verstärkter Ultraschall (CEUS) ist eine alternative Methode zur SLN-Markierung. Diese innovative Methode wurde erstmals von Goldberg et al [44] eingeführt und hat das Potenzial, die SLN-Biopsie zu verbessern.

Bei CEUS erfolgt die Markierung der Sentinel-Lymphknoten durch die Injektion von Mikrobubbles, die aus Schwefelhexafluorid-Mikrobubbles mit einem Durchmesser von etwa 2,5  $\mu\text{m}$  bestehen [45], [46]. Diese Mikrobubbles sind in der Lage, den Lymphknoten während einer Ultraschalluntersuchung sichtbar zu machen.

Ein Vorteil von CEUS ist, dass es im Gegensatz zur radiologischen Markierung mit TC keine Strahlenbelastung für die Patientinnen oder das medizinische Personal mit sich bringt. Dies ist ein wichtiger Aspekt in Bezug auf die Sicherheit des Verfahrens [33], [46].

Es ist jedoch zu beachten, dass CEUS eine etwas höhere falsch negative Rate im Vergleich zur TC-Methode aufweisen kann [15]. Das bedeutet, dass es in seltenen Fällen Sentinel-Lymphknoten möglicherweise nicht zuverlässig identifizieren kann. Außerdem gibt es bisher keine direkten Vergleichsstudien zwischen CEUS und der dualen Markierung durch TC und BD, sodass die genaue Überlegenheit dieser Methode noch nicht abschließend geklärt ist [15].

### 2.3.4 Indocyanine Green (ICG)

Das Indocyaningrün (ICG) ist ein seit 1950 in der Medizin verwendeter Farbstoff, der ursprünglich zur Überprüfung der Leberfunktion und der Herzleistung diente [47]. Die Entdeckung seiner fluoreszierenden Eigenschaften ermöglichte seine Anwendung in verschiedenen Bereichen der Chirurgie, einschließlich der SLN-Markierung [15], [47]. ICG wurde erstmals von Motomura et al [48] für die Anwendung beim Mammakarzinom vorgestellt, wobei die Markierung durch die Injektion dieses fluoreszierenden Farbstoffs erfolgte und die Nachverfolgung während der Operation mithilfe einer hochsensitiven Kamera erfolgte, die Nah-Infrarot (NIR)-Fluoreszenz erfasst [49].

ICG bietet den Vorteil einer hohen Detektionsrate und ermöglicht eine präzise Markierung des Lymphabflusses [15]. Ein interessanter Aspekt ist, dass die Lymphknoten nicht zwangsläufig grün gefärbt sein müssen, da es auf die NIR-Fluoreszenz ankommt, was die Genauigkeit der Identifikation erhöht [49].

Die Forschung von Akrida et al [47] aus dem Jahr 2023 hebt die vielversprechende Rolle von ICG als Alternative zur konventionellen SLN-Markierung hervor. Aktuelle Erkenntnisse deuten darauf hin, dass ICG eine höhere Detektionsrate im Vergleich zur alleinigen BD-Markierung aufweist und zumindest mit Radiotracer allein oder der dualen Standardmarkierung vergleichbare Ergebnisse liefert. Eine parallele Studie von Subramonain et al [50] aus demselben Jahr, die verschiedene SLN-Markierungstechniken untersuchte, bestätigte, dass die Anwendung von ICG vergleichbare Ergebnisse wie die Standardmarkierung erzielte.

Es gibt jedoch auch Einschränkungen bei der Verwendung von ICG, wie die kurze Halbwertszeit des NIR-Fluoreszenzsignals von etwa 30 Minuten, die die zeitliche Planung der Operation einschränken kann [41]. Zudem kann ICG bei Patientinnen mit Übergewicht oder dickem subkutanen Fettgewebe weniger effektiv sein. Außerdem sind besondere Lichtverhältnisse während der Operation erforderlich, um die Fluoreszenz zu erkennen [15]. Ein wesentlicher Nachteil der Anwendung von ICG-Fluoreszenz liegt in der Kontamination des Operationsfeldes, wenn lymphatische Gefäße beschädigt werden und fluoreszierende Signale abgeben [47]. Dadurch kann es zu einem Austritt von ICG in das umgebende Gewebe kommen, was die präzise Lokalisierung der Wächterlymphknoten beeinträchtigt [47].

### **2.3.5 Superparamagnetische Iron Oxide (SPIO)**

Die superparamagnetische Iron Oxide-Methode (SPIO) stellt eine vielversprechende und nicht-radioaktive Alternative zur dualen Standardmarkierung für die Sentinel-Lymphknoten-Biopsie dar, die verschiedene Vorteile bietet [51], [52].

### **2.3.6 Hintergrund von SPIO**

Superparamagnetische Eisenoxide haben eine lange Geschichte als intravenöses Kontrastmittel für die Magnetresonanztomographie (MRT) und werden zunehmend für ihre Vielseitigkeit in der medizinischen Bildgebung geschätzt [53], [54]. Die Verabreichung von SPIO erfolgt intravenös, wobei die Partikel allmählich aus den Venen in den interstitiellen Raum gelangen und von dort aus zu den Lymphknoten transportiert werden. Innerhalb dieser Lymphknoten werden die SPIO-Partikel von spezialisierten Immunzellen, den Makrophagen, phagozytiert und akkumuliert, was zu einer deutlichen Anreicherung im Lymphknoten führt [53].

Diese Partikel weisen einzigartige magnetische Eigenschaften auf, die ihre Anwendung in der MRT ermöglichen. Der sogenannte "Superparamagnetismus" beschreibt die Fähigkeit von Nanopartikeln, sich in einem äußeren Magnetfeld zu magnetisieren, aber ihre Magnetisierung in Abwesenheit dieses Feldes zu verlieren [53], [54]. Diese charakteristische Eigenschaft führt zu deutlichen Signalintensitätsänderungen in der MRT, die eine präzise Bildgebung ermöglichen [53], [54].

Vor mehr als 30 Jahren wurden SPIO erstmals von Shiozawa et al [55] als Marker für SLN beim Mammakarzinom eingesetzt. Diese wegweisende Studie legte den Grundstein

für die Anwendung von SPIO in der onkologischen Bildgebung und etablierte ihre Bedeutung in der Zukunft der Medizin. Die Verwendung von SPIO in der SLNB beruht auf ihrer spezifischen Interaktion mit den Makrophagen innerhalb der Lymphknoten [54]. Diese Immunzellen nehmen die SPIO-Nanopartikel durch Phagozytose auf, was zu einer zuverlässigen Markierung der SLN führt [53], [54].

Diese markierten Lymphknoten können dann genau lokalisiert und identifiziert werden, was wiederum eine präzise chirurgische Planung ermöglicht. Diese präzise Lokalisierung und Identifizierung der SLN sind von entscheidender Bedeutung für die Behandlung von Patienten mit Mammakarzinom, da sie eine zuverlässige Beurteilung des Lymphknotenstatus ermöglicht und somit die therapeutischen Entscheidungen beeinflusst [54], [56].

Verschiedene kommerzielle Produkte basieren auf SPIO, darunter Magtrace (Endomagnetics Limited, Cambridge, UK) und Sienna+ (Endomagnetics Limited) [56], [57]. Magtrace besteht aus Nanopartikeln mit einem Durchmesser von 60 Nanometern, die mit einer Dextran-Beschichtung versehen sind und daher eine dunkelbraune Färbung aufweisen [56], [57]. Sienna+ ist ein weiterer SPIO-basierter SLN-Marker, der vor der Injektion mit einer Kochsalzlösung verdünnt werden muss [56]. Diese Technik ermöglicht eine präzise Markierung und Lokalisierung von Sentinel-Lymphknoten, was in der onkologischen Diagnostik, insbesondere beim Mammakarzinom, von großer Bedeutung ist.

### 2.3.7 Anwendung von SPIO

Die SPIO-Methode wird durch die retroareoläre oder peritumorale Injektion von SPIO in die Lymphbahnen durchgeführt, die SPIO-Nanopartikel wandern innerhalb weniger Minuten durch den Lymphabfluss in die Sentinel-Lymphknoten und können intraoperativ mithilfe eines Magnetometer-Probennähers erkannt und entfernt werden. Die dunkelbraune Färbung ermöglicht zusätzlich die visuelle Lokalisation der Sentinel-Lymphknoten [56]–[58].

### 2.3.8 SPIO-induzierte MRT-Artefakte

Nach der Anwendung von SPIO in der SLNB entstehen in der MRT-Untersuchung der Brust Artefakte [59]–[61]. Diese Artefakte wurden in der Arbeit von Aribal et al [59] bei einer signifikanten Mehrheit der Patienten beobachtet und können die präzise Auswertung der MRT-Aufnahmen erheblich beeinträchtigen. Es ist daher von großer Bedeutung, die zugrunde liegenden Mechanismen und möglichen Lösungsansätze zu verstehen. Die Menge der Marker sowie die Lokalisation des Einspritzens spielen eine entscheidende Rolle bei der Entstehung dieser Artefakte. In der Studie von Christenhusz et al [60] wurde herausgefunden, dass die Verwendung einer geringeren intratumoralen Tracermenge von 0,1 ml im Vergleich zu einer 2-ml-Unterareolar-Dosis die Wahrscheinlichkeit von Artefakten erheblich verringert. Dieser Ansatz ermöglicht eine präzisere Darstellung der postoperativen Bruststrukturen auf MRT-Bildern. Daher ist es ratsam,

die Wahl der Markermenge sorgfältig zu berücksichtigen, um mögliche Artefakte in der Bildgebung zu minimieren und die diagnostische Genauigkeit bei Nachuntersuchungen zu optimieren.

### 2.3.9 SPIO-induzierte Hautverfärbung

In der Literatur wurden bereits Fälle von bräunlichen Hautverfärbungen nach der retroareolären Injektion von SPIO erwähnt, die länger als ein Jahr sichtbar blieben [11], [57], [58], [62]. Allerdings ergab eine Studie von Wärnberg et al [58], dass die Häufigkeit solcher Hautveränderungen geringer ausfällt, wenn SPIO tiefer, also peritumoral, injiziert wird. Die Wahl des Injektionsortes, retroareolär oder peritumoral, kann erhebliche Auswirkungen auf das Auftreten von Hautveränderungen haben. Bei der Anwendung von SPIO ist es daher wichtig, die Injektionsmethode sorgfältig zu planen und zu berücksichtigen, um mögliche langfristige Nebenwirkungen zu minimieren [58].

Im Brustzentrum der Technischen Universität München wird SPIO somit tief peritumoral injiziert, um mögliche Hautverfärbungen zu vermeiden. Diese Methode zielt darauf ab, eine gezielte Verteilung des SPIO um den Tumor sicherzustellen und somit sowohl die Detektion der Sentinel-Lymphknoten zu optimieren als auch mögliche ästhetische Beeinträchtigungen zu minimieren.

### 2.3.10 Vorteile der SPIO-Technik

Die Anwendung von SPIO bietet eine Vielzahl von Vorteilen im Bereich der SLNB, diese Vorteile sind in mehreren wissenschaftlichen Untersuchungen dokumentiert [3], [4], [11], [41], [56], [57]. Ein herausragender Aspekt der SPIO-Anwendung besteht in der relativ kurzen Vorbereitungszeit, die nur etwa 20 Minuten in Anspruch nimmt. [3] Nach der Injektion können die Lymphknoten, die mit SPIO markiert wurden, innerhalb weniger Minuten bis zu mehr als 30 Tagen nach der Injektion nachgewiesen werden, was eine äußerst flexible Planung für chirurgische Eingriffe ermöglicht [11], [57]. Diese Flexibilität ist besonders nützlich, da die Operationen oft im Voraus geplant werden müssen. Die Fähigkeit Lymphknoten über einen längeren Zeitraum zu detektieren erleichtert die Organisation medizinischer Abläufe erheblich. Ein weiterer bedeutender Vorteil von SPIO besteht darin, dass die Injektion direkt durch den Chirurgen selbst erfolgt. Dies eliminiert die Notwendigkeit einer Beteiligung einer nuklearmedizinischen Abteilung, was in der Regel den Verwaltungsaufwand und die Wartezeiten für die Patientinnen reduziert [3], [41], [56]. Darüber hinaus hat diese Praxis den entscheidenden Vorteil, die Strahlenexposition für die Patientinnen und das medizinische Personal zu verringern [3], [41], [56].

Ein weiterer wichtiger Aspekt ist, dass die SPIO-Injektion die Durchführung der SLNB in Kliniken ermöglicht, die keinen Zugang zu nuklearmedizinischen Einrichtungen haben unter anderem auch in Ländern, in denen Radioisotope schwer verfügbar sind [3], [41], [56]. Dies erweitert die Zugänglichkeit der SLNB und stellt sicher, dass die Methode in einer breiteren Palette von medizinischen Einrichtungen angewandt werden kann,



was insbesondere in abgelegenen Regionen oder in Ländern mit begrenzten Ressourcen von großer Bedeutung ist.

Insgesamt zeigt die Anwendung von SPIO in der SLNB eine erhebliche Verbesserung der Planung und Durchführung chirurgischer Eingriffe sowie eine Reduzierung der Strahlenexposition sowie eine erhöhte Zugänglichkeit [3], [4], [11], [41], [56], [57]. Dies trägt dazu bei die Qualität der medizinischen Versorgung zu steigern und die Patientinnenversorgung zu optimieren.

### 2.3.11 SPIO-Detektionsrate

Die Literatur zeigt, dass die Verwendung von SPIO in Bezug auf die Detektionsrate in der präoperativen Lymphknotendetektion mit den etablierten Standardmarkierungsmethoden vergleichbar ist [6], [13], [15], [30], [41], [62]. Die multizentrische Studie von Douek et al [6] erweist SPIO als eine durchführbare Markierung für SLNB, und die Identifikationsrate ist vergleichbar mit der Standardtechnik, dies bedeutet, dass die Anwendung der SPIO für SLNB in der Lage ist, Lymphknoten mit einer vergleichbaren Zuverlässigkeit zu identifizieren wie die herkömmliche Methode. Die Ergebnisse legen nahe, dass SPIO in der klinischen Anwendung als gleichwertige Alternative zur Standardmarkierung betrachtet werden kann, ohne dass die diagnostische Genauigkeit beeinträchtigt wird [6]. Die Publikation der multizentrischen SentiMag-Studie von Thill et al [41] konnte bestätigen, dass nicht nur die Anwendung von SPIO für die Markierung der SLN eine einfache und sichere Methode darstellt, sondern dass SPIO auch ähnliche Detektionsraten im Vergleich zur Verwendung des radioaktiven Standardverfahrens aufweist. Eine zusätzliche Metaanalyse, durchgeführt in 2019 von Mok et al [15], unterstreicht die überzeugende Leistung von SPIO in der SLNB. Die Ergebnisse dieser Analyse zeigen nicht nur eine bessere Detektionsrate von SPIO im Vergleich zur alleinigen Markierung mit BD, sondern auch eine vergleichbare Detektionsrate zur dualen Markierung mit TC und BD.

Das Literaturreview von Akrida et al [47] aus dem Jahr 2023 bestätigte weiterhin, dass SPIO eine Alternative zur Detektion von SLN darstellt. Im Vergleich zum Radiotracer sind die Kosten für das SPIO etwas niedriger. Die präoperative Verabreichung von SPIO kann Zeit und Kosten sparen [47].

Die aktuellste Metaanalyse von Pantiora et al [62], die die Verwendung von SPIO in der SLNB bei Mammakarzinomen untersuchte, hat überzeugend gezeigt, dass die Leistung von SPIO mit der Verwendung von TC in Kombination mit BD vergleichbar ist. Die präoperative Injektion von SPIO führt zu einer Steigerung der Detektionsrate und der Anzahl identifizierter Lymphknoten, ohne die Übereinstimmung der Ergebnisse zu beeinflussen [62]. Aufgrund dieser überzeugenden Vorteile wird die SPIO-Markierung der Sentinel-Lymphknoten als eine äußerst flexible und sichere Alternative zur dualen Standardmarkierung angesehen. Diese Erkenntnisse tragen dazu bei, die Präzision und Sicherheit dieser diagnostischen Methode zu erhöhen und eröffnen neue Perspektiven für die Anwendung von SPIO in der klinischen Praxis.

### 3 Zielsetzung und Relevanz der Arbeit

Das Ziel dieser Arbeit besteht darin, die Anwendung von zwei unterschiedlichen Techniken, nämlich der Superparamagnetischen Eisenoxidpartikel-Technik (SPIO) und der Technetium-99m-Technik (TC) zur Lokalisierung des Sentinel-Lymphknotens (SLNB) bei Patientinnen mit operablem Brustkrebs nach einer vorherigen primären systemischen Therapie zu untersuchen.

Das Mammakarzinom neigt dazu zunächst in den Lymphknoten und erst spät hämatogen zu metastasieren. Aus diesem Grund ist es äußerst wichtig, in den frühen Stadien des Brustkrebses den Lymphabfluss zu untersuchen [1], [2].

Die SLNB gilt aufgrund ihrer Präzision in der Detektion von Lymphknoten und der geringeren Inzidenz akuter sowie chronischer Komplikationen im Vergleich zur axillären Lymphknotendisektion als das Standardverfahren für das Lymphknoten-Staging. Dies ist insbesondere relevant in Situationen, in denen klinisch und bildgebend ein negativer Lymphknotenstatus vorliegt oder nach einer Konversion zum nodalnegativen Status infolge einer PST [3], [5]–[12].

Es ist jedoch zu beachten, dass bei Patientinnen, eine PST erhalten, die Genauigkeit der SLNB durch Veränderungen im Lymphabflussmuster beeinträchtigt werden kann. Diese Veränderungen können auf Faktoren wie Fibrose in den intramammären und axillären lymphatischen Wegen, Fettnekrose und die Neubildung von Granulationsgewebe zurückzuführen sein [13], [14].

Bisherige Studien haben jedoch gezeigt, dass die SLNB auch bei Patienten mit vorheriger PST und klinisch negativem Lymphknotenstatus oder nach einer Konversion vom nodal positiven zum nodalnegativen Status zuverlässig bleibt [7], [38], [40], [63].

Hier hat sich die TC-Markierung als eine wirksame Methode zur Lokalisierung der SLN erwiesen. Jedoch erfordert sie eine genaue Vorbereitung des TC, einschließlich der Menge und des Zeitpunkts der Injektion, und erfordert oft eine nuklearmedizinische Nachuntersuchung, was zusätzlichen Aufwand für die Patientinnen bedeutet [3], [4], [9], [11], [35], [41].

Die SPIO-Technik bietet im Vergleich dazu einige Vorteile. Sie kann unmittelbar vor der Operation unter Narkose oder bis zu 30 Tage vor dem Eingriff durch den Operateur selbst verabreicht werden. Diese Methode erfordert keine zusätzlichen Untersuchungen und ist länger andauernd [4], [11], [50], [56], [61].

Die zentrale Hypothese dieser Arbeit ist, dass die SPIO-Technik eine sinnvolle Alternative mit einer vergleichbaren Detektionsrate zur TC-Technik bei Brustkrebs nach primärer Chemotherapie darstellt. Nach der Datensammlung und Analyse der Ergebnisse wird es möglich sein, Aussagen zur Vergleichbarkeit beider Methoden zu treffen und ihre jeweiligen Vor- und Nachteile herauszuarbeiten.

## 4 Methoden

### 4.1 Studiendesign

Nach der Aufstellung der Hypothese, wurden die zu erhebenden Daten aus der Dokumentation angelegt. Der Zeitrahmen der retrospektiven Daten wurde von Mai 2019 bis Mai 2020 festgelegt. Daraufhin wurden die Patientinnen Frauenklinik des Klinikums rechts der Isar aus dem Zeitraum Mai 2020 - Februar 2022 ausgewählt. Die zu untersuchende Gruppe bildeten Patientinnen, welche an Brustkrebs erkrankt sind, eine primäre systemische Therapie bekommen haben und danach mittels SLNB operiert wurden.

Die Markierung der SLNB erfolgte mit der SPIO-Technik oder der TC-Technik, welche jeweils mit oder ohne Blaufärbung durchgeführt wurden.

Eine Exceltabelle wurde für jede Art der Markierung (SPIO und TC) erstellt. Jede Patientin erhielt eine individuelle ID.

Analysiert wurden:

- Detektionsrate: definiert sich durch den prozentualen Anteil an erfolgreicher Markierung und Resektion der SLN von den gesamten markierten Patientinnen)
- Alter zum Zeitpunkt der Operation
- BMI in kg/m<sup>2</sup>
- Tumorstatus: cT (TNM-Klassifikation[64])
- Histologie des Tumors
- Östrogen-Rezeptor-Status
- Her2neu-Status
- Grading
- Marker-Einspritz-Zeit
- Lymphknotenstatus vor Operation: cN (TNM-Klassifikation[64])
- Lymphknotenstatus nach Operation: ypN (TNM-Klassifikation[64])
- Anzahl der entfernten Lymphknoten
- Anzahl der SLN

- Art der Axillaoperation: Nur SLNB, SLNB mit ALND, SLNB mit TAD, SLNB mit Sampling)

Zur Datensammlung wurden aus der Patientinakte die Arztbriefe, der Pathologiebericht, der Operationsbericht, das Narkoseprotokoll und das perioperative Protokoll gesammelt.

Nach der kompletten Datenerhebung wurden die Daten mit SPSS ausgewertet. Eine Analyse folgt im Anschluss.

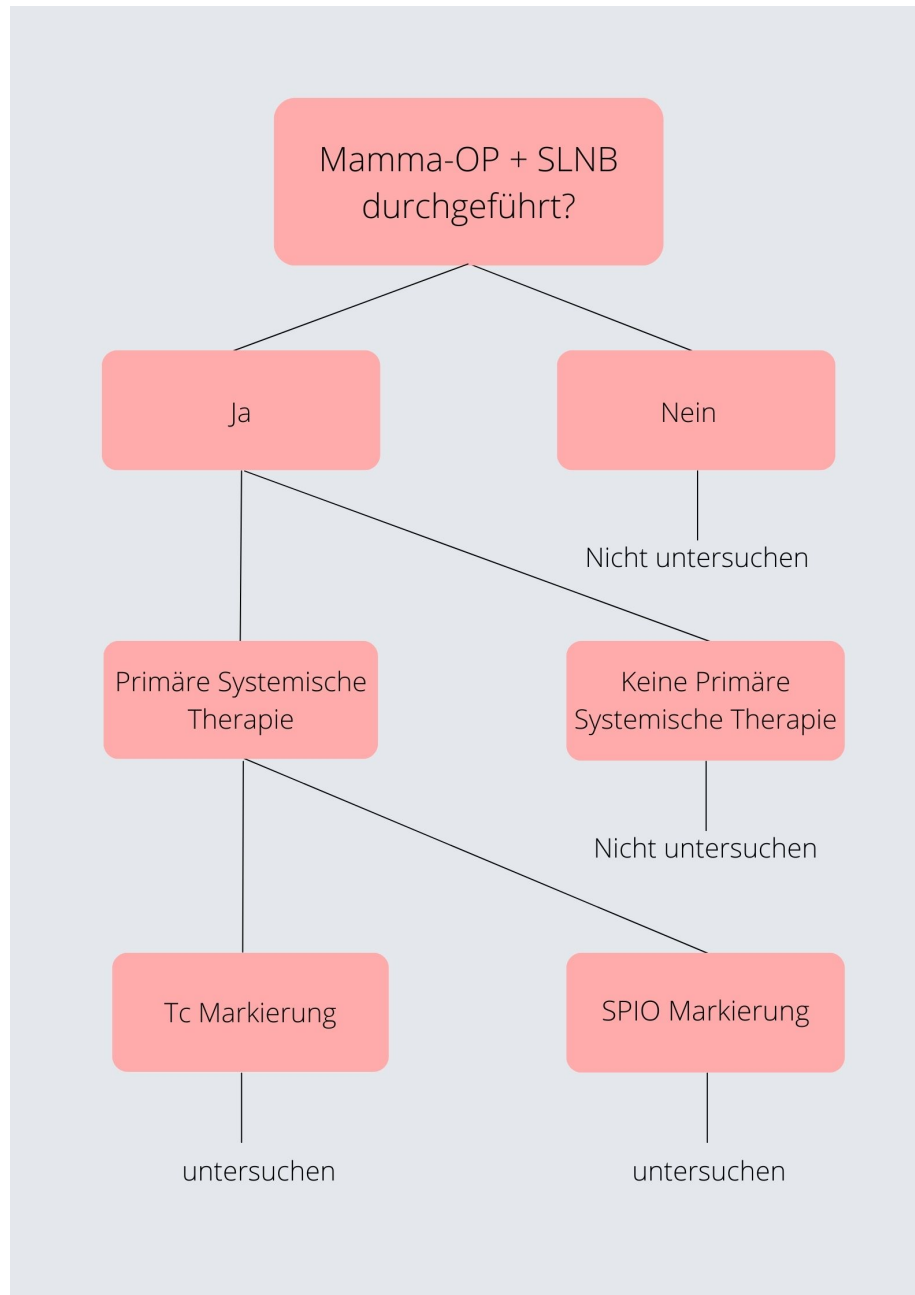


Abbildung 4.1: Schematische Darstellung für das Aufsuchen der Patientinnen

## 5 Statistische Auswertung und Ergebnisse

### 5.1 Basisdemografie

Nach der Sammlung der retrospektiv erhobenen Daten wurden insgesamt für beide Marker 98 Patientinnen analysiert, davon 56 Patientinnen mit SPIO und 42 Patientinnen mit TC markiert.

Die Tabellen wurden vervollständigt und angepasst. Anschließend erfolgte die statistische Auswertung durch SPSS [65].

Beide Gruppen wurden auf die Normalverteilung mit dem Kolmogorov–Smirnov Test geprüft. Zum einen wurden die kontinuierlichen Daten mit t-Test oder mit Mann-Whitney-U-Test getestet, andererseits wurden die kategorischen Daten mit Fischer-Test oder Pearson-Chi-Square-Test kontrolliert.

Der statistisch signifikante Unterschied wurde zwischen den beiden Gruppen bei einem p-Wert von weniger als 0,05 festgelegt.

#### 5.1.1 Alter und Body-Mass-Index

Tabelle 5.1: Patientinnen-Merkmalen der beiden Gruppen

|                   | SPIO            | Technetium      | P-Wert |
|-------------------|-----------------|-----------------|--------|
| Anzahl            | 56              | 42              |        |
| Geschlecht        | W: 100%         | W: 100%         |        |
| Alter (MW +/- SD) | 52,05 ± 14,735  | 56,12 ± 12,803  | 0,148  |
| BMI (MW +/- SD)   | 23,612 ± 3,6945 | 24,588 ± 4,7946 | 0,276  |

Das Alter betrug in der SPIO-Gruppe 52,05 Jahren +/- 14,735 Standardabweichung und in der TC Gruppe 56,12 Jahren +/- 12,803 Standardabweichung. Die Gruppen wurden mit dem Kolmogorov–Smirnov-Test auf Normalverteilung geprüft.

Anschließend wurden sie durch den t-Test kontrolliert und mit einem p-Wert von 0,148 als statistisch nicht signifikant unterschiedlich beurteilt.

Der Body-Mass-Index (BMI) berechnete sich in der SPIO-Gruppe mit einem Mittelwert von 23,612 kg/m<sup>2</sup> +/- 3,6945 Standardabweichung und in der TC Gruppe mit einem Mittelwert von 24,588 kg/m<sup>2</sup> +/- 4,7946 Standardabweichung.

In der Normalverteilung der Gruppen wurden die BMI-Werte beider Gruppen mit dem Kolmogorov–Smirnov-Test geprüft. Die BMI-Werte waren nicht normalverteilt. Aus

diesem Grund wurden zur Untersuchung der Vergleichbarkeit beide Gruppen mit dem Mann-Whitney-U-Test geprüft. Bei einem p-Wert von 0,46 ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen SPIO- und der TC-Gruppe.

### 5.1.2 Tumorstatus

Tabelle 5.2: Tumor-Merkmale der beiden Gruppen

|                                 | SPIO   | Technetium |
|---------------------------------|--------|------------|
| <b>Tumorstadium</b>             | N=56   | N=42       |
| Tumor                           |        |            |
| <b>cT Status</b>                |        |            |
| T1                              | 42,9 % | 47,6 %     |
| T2                              | 46,4 % | 42,9 %     |
| T3                              | 3,6 %  | 2,4 %      |
| T4                              | 3,6 %  | 0,0 %      |
| Nicht bekannt                   | 3,6 %  | 7,1 %      |
| <b>Östrogen-Rezeptor-Status</b> |        |            |
| Positiv                         | 64,3 % | 64,3 %     |
| Negativ                         | 28,6 % | 33,3 %     |
| Nicht bekannt                   | 7,1 %  | 2,4 %      |
| <b>Her2-neu-Status</b>          |        |            |
| Positiv                         | 28,6 % | 31,0 %     |
| Negativ                         | 62,5 % | 64,3 %     |
| Nicht bekannt                   | 8,9 %  | 4,8 %      |
| TNBC                            | 19,6 % | 23,8 %     |
| <b>Histologischer Typ</b>       |        |            |
| NST                             | 39,3 % | 38,1 %     |
| Invasiv-Lobulär                 | 3,6 %  | 2,4 %      |
| DCIS                            | 1,8 %  | 4,8 %      |
| Other                           | 32,1 % | 35,7 %     |
| Nicht bekannt                   | 23,2 % | 19,0 %     |
| <b>Grading</b>                  |        |            |
| G1                              | 3,6 %  | 4,8 %      |
| G2                              | 42,9 % | 35,7 %     |
| G3                              | 23,2 % | 40,5 %     |
| Nicht bekannt                   | 30,4 % | 19,0 %     |

### **cT-Status**

Der cT-Status beschreibt die präoperative klinische Tumorgroße mit einer Skala von 1 bis 4 (TNM-Klassifikation[64]). Die SPIO-Gruppe teilt sich auf in cT1 mit 42,9%, cT2 mit 46,4%, cT3 3,6% sowie cT4 mit 3,6%. 3,6% der Gruppe hatten keine bekannte Klassifikation. Die TC-Gruppe teilt sich auf in cT1 mit 47,6%, cT2 mit 42,9%, cT3 mit 2,4% sowie 0,0% bei cT4. 7,1% der Fälle waren unbekannt. Auf einen signifikanten Unterschied wurden beide Gruppen mit dem Fischer-Test geprüft und mit einen p-Wert von 0,783 ergab sich hier kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen.

### **Östrogen-Rezeptor-Status (ER)**

Bei einem ER-Status von 0% des untersuchten Gewebes wurde dieses als negativ beurteilt. Ab einem Wert von 1% wurde es als positiv gewertet. In der SPIO-Gruppe zeigten 16 Patientinnen einen negativen ER-Status sowie 36 Patientinnen einen positiven ER-Status. Bei 4 Patientinnen wurden keinen Angaben gemacht. In der TC-Gruppe zeigten 14 Patientinnen einen negativen ER-Status sowie 27 Patientinnen einen positiven ER-Status. Bei einer Patientin gab es keine Angabe. Der Fischer-Test zeigte bei einem p-Wert von 0,611 keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen.

### **HER2-Status**

In der SPIO-Gruppe zeigten sich 35 Patientinnen mit negativem Status sowie 16 Patientinnen mit positivem Status. Bei 5 Patientinnen war der Her2 Status unbekannt. Auf der anderen Seite erwiesen sich in der TC-Gruppe 27 Patientinnen als negativ und 13 Patientinnen als positiv. Bei 2 Patientinnen war der Her2 Status unbekannt. Der Fischer-Test zeigte bei einem p-Wert von 0,806 keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen.

### **5.1.3 Triple Negatives Mammakarzinom (TNBC)**

In der SPIO-Gruppe zeigten 11 Patientinnen die Diagnose TNBC. In der TC-Gruppe waren 10 Patientinnen mit TNBC diagnostiziert. Der Pearson-Chi-Quadrat-Test ergab bei einem p-Wert von 0,436 keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen.

### **5.1.4 Histologischer Typ**

In der SPIO-Gruppe waren 22 Patientinnen vom nicht speziellem Typ Mammakarzinom (NST), 2 Patientinnen vom invasiv-lobulärem Mammakarzinom, eine Patientin hatte ein DCIS und 18 Patientinnen hatten andere Mammakarzinome. Bei 13 Patientinnen konnte keine Information erhoben werden. Auf der anderen Seite wurden in der TC-Gruppe 16 Patientinnen mit NST, eine Patientin mit invasiv-lobulärem Mammakarzinom, 4 Patientinnen mit DCIS sowie 15 Patientinnen mit anderen Mammakarzinomtypen diagnostiziert. Bei 8 Patientinnen konnte keine Information gefunden werden. Der



Fischer-Test überprüfte die Vergleichbarkeit beider Gruppen. Mit einem p-Wert von 0,906 ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen.

### 5.1.5 Differenzierungsgrad (Grading-G)

Der Differenzierungsgrad wurde auf einer 3-Stufen-Skala von 1 bis 3 angegeben. In der SPIO-Gruppe wurden 2 Patientinnen mit Grad 1, 24 Patientinnen mit Grad 2 sowie 13 Patientinnen mit Grad 3 bewertet. Bei 17 Patientinnen fehlte der Differenzierungsgrad. In der TC-Gruppe zeigten 2 Patientinnen Grad 1, 15 Patientinnen Grad 2 sowie 17 Patientinnen Grad 3. Bei 8 Patientinnen fehlte der Differenzierungsgrad. Der Fischer-Test überprüfte die Vergleichbarkeit beider Gruppen. Mit einem p-Wert von 0,264 ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen.

### 5.1.6 Operationsart der Lymphknoten

Tabelle 5.3: Das operative Verfahren der beiden Gruppen

|                      | SPIO<br>(n=56) | Technetium<br>(n=42) |
|----------------------|----------------|----------------------|
| <b>Operationstyp</b> |                |                      |
| Nur SLNB             | 76,8 %         | 88,1 %               |
| SLNB+TAD             | 23,2%          | 9,5 %                |
| SLNB+Sampling        | 0,0%           | 2,4 %                |

43 Patientinnen der SPIO-Gruppe wurden nur mit SLNB operiert und bei 13 Patientinnen wurde im Anschluss zur SLNB die TAD durchgeführt. Auf der anderen Seite wurden in der TC Gruppe 37 Patientinnen nur mit SLNB behandelt, 4 Patientinnen wurden mit TAD im Anschluss zur SLNB operiert. Eine Patientin erhielt das LN-Sampling mit SLNB.

## 5.2 Lymphknotenstatus

Tabelle 5.4: Das Lymphknotenstatus der beiden Gruppen

|                         | SPIO<br>(n=56) | Technetium<br>(n=42) |
|-------------------------|----------------|----------------------|
| <b>Prä-OP N Status</b>  |                |                      |
| N0                      | 67,9 %         | 85,7 %               |
| N1                      | 12,5 %         | 7,1 %                |
| N2                      | 1,8 %          | 0,0 %                |
| Nx                      | 5,4 %          | 0,0 %                |
| N+                      | 8,9 %          | 0,0 %                |
| Nicht bekannt           | 3,6 %          | 7,1 %                |
| <b>Post-OP N Status</b> |                |                      |
| N0                      | 67,9 %         | 85,7 %               |
| N1                      | 30,4 %         | 14,3 %               |
| N2                      | 1,8 %          | 0,0 %                |

### 5.2.1 Lymphknotenstatus vor der Operation (cN)

In der SPIO-Gruppe zeigten sich 38 Patientinnen mit einem N0 Status, 7 Patientinnen mit einem N1 Status, eine Patientin mit einem N2 Status, 3 Patientinnen mit einem Nx Status sowie 5 Patientinnen mit einem N+ Status. Bei 2 Patientinnen war der präoperative N-Status nicht bekannt. Auf der anderen Seite erwiesen sich in der TC Gruppe 36 Patientinnen als N0 Status sowie 3 Patientinnen als N1 Status. Der N-Status war bei 3 Patientinnen unbekannt. Der Fischer-Test wurde durchgeführt, bei einem p-Wert von 0,089 ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen.

### 5.2.2 Lymphknotenstatus nach der Operation (ypN)

In der SPIO-Gruppe wurden 38 Patientinnen mit einem N0 Status, 17 Patientinnen mit einem N1 Status sowie eine Patientin mit einem N2 Status beobachtet. Die TC-Gruppe zeigte 36 Patientinnen mit einem N0 Status sowie 6 Patientinnen mit einem N1 Status. Zur Untersuchung der Vergleichbarkeit beider Gruppen wurde den Fischer-Test durchgeführt, bei einem p-Wert von 0,091 konnte kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen nachgewiesen werden.

### Anzahl der entfernten Lymphknoten

In der SPIO-Gruppe wurde die Anzahl der entfernten LK mit einem Median von 3 (1.Quartil=2, 3.Quartil=4) berechnet, bei einer Patientin wurde die Anzahl der entfernten LK nicht angegeben. Die TC-Gruppe zeigte ebenfalls einen Median Wert von 3

Tabelle 5.5: Anzahl der entfernten Lymphknoten sowie Anzahl der entfernten Sentinel-Lymphknoten der beiden Gruppen

|                                  | SPIO<br>(n=55) | Technetium<br>(n=42) |
|----------------------------------|----------------|----------------------|
| <b>Anzahl der entfernten LK</b>  |                |                      |
| Median (1.Quartil,3.Quartil)     | 3(2,4)         | 3(1,5)               |
| Minimum                          | 1              | 1                    |
| Maximum                          | 9              | 24                   |
| <b>Anzahl der entfernten SLN</b> |                |                      |
| Median (1.Quartil,3.Quartil)     | 3(1,4)         | 2(1,3)               |
| Minimum                          | 0              | 0                    |
| Maximum                          | 9              | 8                    |

(1.Quartil= 1, 3.Quartil=5). Im Mann-Whitney-U-Test war bei einem p-Wert von 0,279 kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen zu sehen.

#### Anzahl der entfernten Sentinel Lymphknoten

Die SPIO-Gruppe zeigte einen Median-Wert von 3 (1.Quartil=1, 3.Quartil=4) mit einer minimalen Anzahl der SLN von 0 und maximalen Anzahl von 9. Bei einer Patientin wurde die Anzahl der entfernten SLN nicht angegeben. In der TC-Gruppe wurde der Median der entfernten SLN mit einem Wert von 2 (1.Quartil=1, 3.Quartil=3) berechnet, die Gruppe zeigte eine minimale Anzahl der entfernten SLN von 0 und maximale Anzahl von 8. Der Mann-Whitney-U-Test wurde durchgeführt. Bei einem p-Wert von 0,303 ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

#### Blue Dye

In der Tc Gruppe (N=42) wurden 37 Patientinnen zusätzlich mit *Blue Dye* markiert, 31 davon war erfolgreich. 5 Patientinnen der Tc-Gruppe haben keine *Blue Dye* Markierung bekommen. 3 Patientinnen aus der SPIO-Gruppe erhielten die *Blue Dye* Markierung. Bei 2 Patientinnen davon hat die Markierung zur blauen Färbung der SLN geführt und in der anderen Patientin konnte die blaue Färbung nicht nachgewiesen werden.

#### Braune Färbung

SPIO-Markierung weist auf starke braune Farbe und hiermit zeigte sich die braune Färbung der SLN in SPIO-Gruppe bei 30 Patientinnen, bei 6 Patientinnen konnte keine braune Färbung nachgewiesen werden. Bei 20 Patientinnen fehlte die Angaben zur braunen Färbung der SLN.

Tabelle 5.6: Die Detektionsrate der Markierungen

|                       | SPIO<br>(n=56) | Technetium<br>(n=42) |
|-----------------------|----------------|----------------------|
| <b>Detektionsrate</b> | 96,4 %         | 92,9 %               |

### Detektionsrate

Die Detektionsrate und somit Erfolgsrate einer Markierung wurde in Relation zur gesamten Gruppen in Prozent angegeben. Die Detektionsrate der SPIO-Markierung betrug 96,4%, bei 54 von 56 Patientinnen wurden die SLN durch eine Sentimag Sonde detektiert. Auf der anderen Seite wurde die Detektionsrate der TC Markierung mit 92,9% berechnet. Bei 39 von 42 Patientinnen wurde die TC-Markierung erfolgreich detektiert. Zur Untersuchung der Detektionsrate beider Markierungen wurde der Pearson Chi-Square-Test durchgeführt. Bei einem p-Wert von 0,427 ergab sich kein signifikanter Unterschied in der Detektionsrate beider Gruppen.

### Salvagemethode

Bei nicht erfolgreicher Detektion der SLN wurden die LN durch die anderen Operationstechniken reseziert. In der SPIO-Gruppe wurde bei 2 Patientinnen kein SLN detektiert und anschließend jeweils einmal Sampling und einmal TAD durchgeführt. In der TC-Gruppe hatten 3 Patientinnen eine negative SLN-Detektion. Eine Patientin wurde mit TAD, eine Patientin mit Sampling sowie eine Patientin mit ALND nachoperiert.

### Marker Injektionszeit

Tabelle 5.7: Die Injektionszeit der Markierung in den beiden Gruppen

|                             | SPIO<br>(n=56) | Technetium<br>(n=42) |
|-----------------------------|----------------|----------------------|
| <b>Markerinjektionszeit</b> |                |                      |
| Weniger als 45 Min          | 26,8 %         | 0,0 %                |
| Mehr als 45 Min             | 14,3 %         | 7,1 %                |
| Ein Tag vor OP              | 46,4 %         | 92,9 %               |
| Zwei Tage vor OP            | 3,6 %          | 0,0 %                |
| Drei Tage vor OP            | 5,4 %          | 0,0 %                |
| Unbekannt                   | 3,6 %          | 0,0 %                |

39 Patientinnen der TC Gruppe wurden mit TC einen Tag vor der Operation markiert, die restlichen 3 Patientinnen wurden am Tag der Operation markiert. In der SPIO-Gruppe wurden 15 Patientinnen am Tag der OP aber weniger als 45 Minuten vor Beginn der OP, 8 Patientinnen am Tag der OP aber mehr als 45 Minuten vor OP-Beginn, 26

Patientinnen einen Tag vor OP, 2 Patientinnen zwei Tage vor OP sowie 3 Patientinnen drei Tage vor OP mit SPIO markiert. Bei zwei Patientinnen konnten keine Informationen gefunden werden.

### 5.3 Ergebnisse

Die Arbeit umfasste insgesamt 98 Patientinnen, die alle ein gesichertes Mammakarzinom und eine Vorbehandlung mit primärer systemischer Therapie hatten. Die Patientinnen wurden jeweils einer Gruppe zugeordnet, abhängig von der Markierungsmethode der Sentinel-Lymphknoten.

Nach der statistischen Analyse ergab sich zwischen den beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied in Alter, Body-Mass-Index (BMI), Tumorstatus und präoperativem Lymphknotenstatus. Somit waren die beiden Gruppen vergleichbar.

Der postoperative Lymphknotenstatus sowie die Anzahl der entfernten Lymphknoten und Sentinel Lymphknoten unterschieden sich nicht signifikant zwischen der SPIO-Gruppe und der TC-Gruppe, was darauf hindeutet, dass beide Gruppen vergleichbar sind.

Die Detektionsrate in der SPIO-Gruppe betrug 96,4%, während sie in der TC-Gruppe 92,9% betrug. Die statistische Analyse beider Gruppen ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen der SPIO-Gruppe und der TC-Gruppe, was die Hypothese bestätigte, dass die SPIO-Markierung eine gute Alternative zur TC-Markierung bei Mammakarzinomen nach primärer systemischer Therapie ist.

Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass die SPIO-Markierung eine präzise und flexible Alternative zur TC-Markierung bei der Sentinel Lymphknoten-Biopsie ist und in Krankenhäusern ohne nuklearmedizinische Abteilungen eine gute Option darstellen kann. Da SPIO-Partikel keine Strahlenbelastung verursachen, ist diese Technik auch für Patientinnen geeignet, die eine Strahlenbelastung vermeiden möchten.

## 6 Diskussion

Die Untersuchung in unserer Arbeit fokussierte sich auf zwei unterschiedliche Patientinnengruppen, die mit Mammakarzinom diagnostiziert wurden und zuvor eine primäre Chemotherapie erhielten. Anschließend unterzogen sich die Patientinnen einer operativen Therapie, die die Sentinel-Lymphknotenbiopsie einschloss. In diesen beiden Gruppen wurden die SLN entweder mit SPIO oder mit TC, gegebenenfalls in Kombination mit BD, markiert. Die Ergebnisse unserer Studie zeigen, dass in den vergleichbaren Gruppen die SPIO-Markierung eine leicht höhere Detektionsrate aufweist, nämlich 96,4% im Vergleich zu 92,9% bei der TC-Markierung. Dies deutet darauf hin, dass die Verwendung von SPIO als Markierungsmethode eine vielversprechende Alternative im Rahmen der neoadjuvanten Therapie bei Brustkrebs darstellt. Die höhere Detektionsrate unter Verwendung von SPIO könnte bedeutsam sein, da sie dazu beitragen kann, mehr Sentinel-Lymphknoten und potenzielle Metastasen zuverlässiger zu identifizieren, was in der klinischen Praxis von großer Bedeutung ist.

### 6.0.1 SPIO-Durchführbarkeit nach primärer systemischer Therapie

Selbst in Situationen mit primärer systemischer Therapie (PST) bleibt die Durchführbarkeit der Sentinel-Lymphknotenbiopsie (SLNB) von großer Bedeutung, wie in der Metaanalyse von Lin, Shi-Qian et al [63] hervorgehoben wurde. PST kann die Lymphknotenarchitektur verändern und die Identifikation von Sentinel-Lymphknoten erschweren, was Fragen zur Durchführbarkeit aufwirft. Trotz dieser Herausforderungen zeigt die Analyse, dass auf die SLNB nicht verzichtet werden sollte. Sie ist unverzichtbar, um wertvolle Informationen über das Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen zu erhalten, die wiederum die Therapieplanung und Prognoseabschätzung maßgeblich beeinflussen. Um die SLNB nach PST erfolgreich durchzuführen, sind eine sorgfältige Patientenauswahl und die Anwendung einer optimierten Operationstechnik von entscheidender Bedeutung. Diese Techniken tragen dazu bei, die Genauigkeit und Zuverlässigkeit der SLNB sicherzustellen. Dazu gehört die duale Markierung, bei der zwei verschiedene Markierungsmethoden kombiniert werden, um die Erkennung der Sentinel-Lymphknoten zu verbessern [63]. Des Weiteren wird empfohlen, mindestens drei Sentinel-Lymphknoten zu entnehmen, um die Wahrscheinlichkeit einer erfolgreichen Identifikation zu erhöhen [63].

Die jüngste Metaanalyse von Pantiora et al [62] bestätigt die Gleichwertigkeit der SPIO-Markierung im Vergleich zur TC-Markierung, unabhängig davon, ob *Blue Dye* verwendet wird oder nicht. SPIO erweist sich somit als eine geeignete Alternative zur herkömmlichen TC-Markierung. Diese Erkenntnisse sind von Bedeutung, da sie SPIO

als verlässliche Wahl bei der Markierung von Sentinel-Lymphknoten etablieren.

In der speziellen PST-Situation, in der die Lymphknotenarchitektur aufgrund der systemischen Therapie verändert sein kann, zeigen die Untersuchungen von Rubio et al [35] und Kurylcio et al [56], dass SPIO weiterhin eine zuverlässige Option darstellt. Diese Befunde unterstreichen die Praktikabilität und Sicherheit der SPIO-Markierung bei Brustkrebspatientinnen, die eine PST erhalten.

Die Studie von Yang, Jiqiao et al [66] hebt hervor, dass die Anwendung von SPIO-Markierung bei Patientinnen mit Mammakarzinom, die eine PST erhalten, eine präzisere Bestimmung des axillären Stagings ermöglicht. Gleichzeitig sind die Eingriffe weniger invasiv, was die klinische Anwendbarkeit von SPIO unterstreicht.

Die IMAGINE II-Studie von Giménez-Climent, Julia et al [13] bestätigt die Gleichwertigkeit von SPIO und TC in der PST-Einstellung. Dies legt nahe, dass SPIO eine zuverlässige Alternative zur TC-Markierung darstellt und unterstreicht die Genauigkeit und Praktikabilität von SPIO in anspruchsvollen klinischen Situationen.

Insgesamt zeigen diese Erkenntnisse, dass SPIO eine vielversprechende Wahl für die Markierung von Sentinel-Lymphknoten ist, sowohl in normalen als auch in PST-Situationen. Die Auswahl der geeigneten Markierungsmethode und die sorgfältige Patientenauswahl sind entscheidend, um die bestmöglichen Ergebnisse bei der SLNB zu erzielen und damit die Genauigkeit und Sicherheit dieser diagnostischen Methode zu steigern.

### 6.0.2 Flexibilität und Verfügbarkeit

Die Verwendung von SPIO in der SLNB bietet eine Reihe entscheidender Vorteile. Die kurze Vorbereitungszeit von etwa 20 Minuten und die Möglichkeit [3], Lymphknoten innerhalb weniger Minuten bis zu mehr als 30 Tagen nach der Injektion nachzuweisen, ermöglichen eine äußerst flexible Planung chirurgischer Eingriffe [11], [57]. SPIO kann direkt vom Chirurgen injiziert werden, wodurch die Beteiligung einer nuklearmedizinischen Abteilung entfällt und der Verwaltungsaufwand und die Wartezeiten reduziert werden. Gleichzeitig führt dies zu einer erheblichen Verringerung der Strahlenexposition für Patientinnen und medizinisches Personal [3], [41], [56]. Die Anwendung von SPIO erweitert die Zugänglichkeit der SLNB, insbesondere in Regionen ohne Zugang zu nuklearmedizinischen Einrichtungen oder in Ländern mit begrenzten Ressourcen [3], [41], [56].

Auf der anderen Seite weist die TC-Markierung einige Herausforderungen auf. Die Verwendung von Technetium-99m setzt Patientinnen und medizinisches Personal Strahlung aus und erfordert die Zusammenarbeit mit nuklearmedizinischen Abteilungen, die nicht überall verfügbar sind [3], [4], [9], [11], [35], [41]. Die kurze Halbwertszeit von TC und die begrenzte Verfügbarkeit von Molybdenum-99 stellen weitere Hindernisse dar [3], [4], [9], [11], [35], [41]. Die ausschließliche Verwendung von *Blue Dye* als Markierungsoption führt zu niedrigeren Detektionsraten im Vergleich zu TC.[41] Allerdings ist es mit permanenten Hautimpressionen, Hautnekrosen sowie allergischen Reaktionen bis hin zu anaphylaktischen Reaktionen verbunden [13], [41]–[43].



In Anbetracht dieser Herausforderungen erscheint SPIO als flexible und einfacher zugängliche Alternative zur Standardmarkierung, was sich positiv auf die Patientenversorgung auswirken kann.

### 6.0.3 Limitationen

In unserer Arbeit gab es einige Einschränkungen, die berücksichtigt werden sollten. Zum einen wurde die Studie nur in einem einzigen medizinischen Zentrum durchgeführt, was die externe Generalisierbarkeit der Ergebnisse einschränkt. Eine breitere Studienbasis in verschiedenen medizinischen Einrichtungen könnte die Robustheit unserer Ergebnisse weiter stärken.

Des Weiteren wurde die Studie an einer relativ kleinen Gruppe von Patientinnen durchgeführt, was die Stichprobengröße begrenzte. Obwohl unsere Arbeit hauptsächlich auf die Detektionsrate fokussierte, könnte eine umfangreichere Studie mit einer größeren Patientenkohorte zusätzliche Einsichten liefern und die Aussagekraft der Ergebnisse steigern.

Eine wichtige Limitation unserer Studie ist, dass wir uns hauptsächlich auf die Detektionsrate konzentrierten, ohne die Komplikationen im Zusammenhang mit SPIO, mögliche MRT-Artefakte und Hautverfärbungen proaktiv zu bewerten. Die Literatur [11], [57]–[62] weist auf diese potenziellen Probleme hin. Es wäre empfehlenswert, zukünftige Studien durchzuführen, die diese Aspekte genauer untersuchen, um ein umfassenderes Verständnis der SPIO-Markierung zu erlangen.

Schließlich könnte die subjektive Wahrnehmung der Patientinnen hinsichtlich des zeitlichen Unterschieds zwischen den beiden Markierungsmethoden einen wichtigen Einflussfaktor bei ihrer Entscheidung für eine bestimmte Markierungstechnik darstellen. Eine zukünftige Forschung könnte daher auch die Patientenperspektive in den Fokus rücken, um ihre Präferenzen und Erfahrungen besser zu verstehen.

Insgesamt sollten diese Einschränkungen bei der Interpretation unserer Ergebnisse berücksichtigt werden. Weitere Forschung auf diesem Gebiet ist notwendig, um unsere Ergebnisse zu validieren, zu erweitern und die potenziellen Komplikationen und Patientenpräferenzen genauer zu untersuchen. Dies würde dazu beitragen, ein umfassenderes Bild der Anwendung von SPIO in der SLNB zu zeichnen und mögliche Verbesserungen in diesem Bereich voranzutreiben.

## 7 Zusammenfassung

Die vorliegende Studie untersuchte zwei Gruppen von Patientinnen mit Mammakarzinom, die zuvor einer primären Chemotherapie unterzogen wurden und anschließend eine operative Therapie mit Sentinel-Lymphknotenbiopsie bekamen. In diesen Gruppen wurden die Sentinel-Lymphknoten entweder mit superparamagnetischen Eisenoxid-Nanopartikeln oder mit Technetium-99m allein oder mit *Blue Dye* markiert.

Die beiden Gruppen waren vergleichbar und zeigten keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich Alter, BMI, Tumorstadium und anderen relevanten Faktoren.

In der SPIO-Gruppe wurden ein Median von 3 (1. Quartil = 1, 3. Quartil = 4) detektierten Sentinel Lymph Nodes (SLN) mit einer Erfolgsrate von 96,4 (54 von 56 Patientinnen) verzeichnet, während in der Tc-Gruppe der Median bei 2 (1. Quartil = 1, 3. Quartil = 3) lag und die Erfolgsrate 92,9 (39 von 42 Patientinnen) betrug.

Die Durchführbarkeit der SLNB nach primärer systemischer Therapie (PST) bleibt entscheidend. Die SPIO-Markierung erweist sich auch in dieser Situation als zuverlässige Option. Untersuchungen belegen, dass SPIO eine präzise Bestimmung des axillären Stagings ermöglicht, selbst in PST-Situation, wo die Lymphknotenarchitektur durch die Therapie verändert sein kann [7], [13].

Flexibilität und Verfügbarkeit sind weitere Vorteile der SPIO-Markierung. Die kurze Vorbereitungszeit, flexible Nachweiszeiten der Lymphknoten und die Möglichkeit der direkten Injektion durch den Chirurgen ermöglichen eine flexible Planung chirurgischer Eingriffe. Im Gegensatz dazu sind bei der TC-Markierung Herausforderungen wie Strahlenexposition, Zusammenarbeit mit nuklearmedizinischen Abteilungen und begrenzte Verfügbarkeit von Molybdenum-99 zu beachten [3], [41], [56].

In Anbetracht dieser Herausforderungen ist SPIO als eine vielversprechende und flexible Alternative zur Standardmarkierung mit potenziellen Vorteilen für die Patientenversorgung und die Optimierung der Qualität der medizinischen Versorgung [67].

## 8 Prospektive und Ausblick

Die künftige Integration superparamagnetischer Eisenoxid-Nanopartikel in die Sentinel-Lymphknotenbiopsie eröffnet vielversprechende Perspektiven, insbesondere im Hinblick auf die Unabhängigkeit von nuklearmedizinischen Verfahren. Diese Entwicklung könnte einen revolutionären Schritt für kleinere bis mittelgroße Krankenhäuser und Regionen mit begrenztem Zugang zu radioaktiven Isotopen bedeuten. Krankenhäuser wie Gemeindekrankenhäuser, regionale Kliniken und medizinische Einrichtungen in ländlichen Gebieten könnten erheblich von der Einführung von SPIO in die SLNB profitieren, indem sie die Notwendigkeit einer nuklearmedizinischen Abteilung für diese spezifische diagnostische Maßnahme reduzieren [3], [41], [56].

In Regionen mit eingeschränktem Zugang zu Radioisotopen sowie bei begrenzter Verfügbarkeit von Molybdenum-99 weltweit, sei es aufgrund von logistischen Herausforderungen oder wirtschaftlichen Begrenzungen, könnte die Einführung von SPIO eine revolutionäre Veränderung darstellen. Dies betrifft nicht nur entwickelte Länder, sondern auch Schwellenländer und Regionen mit begrenzten Ressourcen im Gesundheitswesen [3], [41], [56].

Die Flexibilität, die durch die Integration von SPIO in die SLNB ermöglicht wird, geht jedoch über die Unabhängigkeit von nuklearmedizinischen Ressourcen hinaus. Die kurze Vorbereitungszeit von etwa 20 Minuten und die Fähigkeit, Sentinel-Lymphknoten innerhalb weniger Minuten bis zu mehreren Wochen nach der Injektion nachzuweisen, ermöglichen eine äußerst flexible Planung chirurgischer Eingriffe. Dies ist von entscheidender Bedeutung, um den Betrieb effizienter zu gestalten und Patientinnen zeitnah zu versorgen [11], [57].

Die Möglichkeit der Ambulantisierung der Brustoperationen durch den Einsatz von SPIO unterstreicht das transformative Potenzial dieser Technologie. Die zeitliche Anpassbarkeit der Operationstermine könnte nicht nur den stationären Aufenthalt verkürzen, sondern auch die Lebensqualität der Patientinnen signifikant verbessern. Diese Perspektive ist besonders vor dem Hintergrund der steigenden Bedeutung ambulanter Eingriffe und einer verstärkten Ausrichtung auf patientenzentrierte Pflege von herausragender Relevanz [16].

Insgesamt deutet die vielversprechende Zukunftsaussicht auf eine gesteigerte Ambulantisierung und Flexibilität in der Operationsplanung an, dass SPIO nicht nur die diagnostische Präzision steigern kann, sondern auch potenziell transformative Veränderungen in der klinischen Praxis herbeiführen wird. Es bleibt zu hoffen, dass weitere Forschungen und klinische Entwicklungen in diesem Bereich diesen vielversprechenden Weg weiter ausbauen werden, um eine nachhaltige Optimierung der Patientenversorgung zu erreichen.

# Abbildungsverzeichnis

|     |                                                                                        |    |
|-----|----------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 2.1 | Makroskopische Darstellung der Brust . . . . .                                         | 4  |
| 2.2 | Bild einer Brust, Markierung der häufigsten Lokalisierung des Mammakarzinoms . . . . . | 6  |
| 2.3 | Schematische Darstellung der SLN Markierung . . . . .                                  | 11 |
| 4.1 | Schematische Darstellung für das Aufsuchen der Patientinnen . . . . .                  | 22 |

## Tabellenverzeichnis

|     |                                                                                                                     |    |
|-----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 5.1 | Patientinnen-Merkmalen der beiden Gruppen . . . . .                                                                 | 23 |
| 5.2 | Tumor-Merkmale der beiden Gruppen . . . . .                                                                         | 24 |
| 5.3 | Das operative Verfahren der beiden Gruppen . . . . .                                                                | 26 |
| 5.4 | Das Lymphknotenstatus der beiden Gruppen . . . . .                                                                  | 27 |
| 5.5 | Anzahl der entfernten Lymphknoten sowie Anzahl der entfernten Sentinel-<br>Lymphknoten der beiden Gruppen . . . . . | 28 |
| 5.6 | Die Detektionsrate der Markierungen . . . . .                                                                       | 29 |
| 5.7 | Die Injektionszeit der Markierung in den beiden Gruppen . . . . .                                                   | 29 |

# Acronyms

**ALND** axilläre Lymphknotendisektion. 9, 10, 12

**BD** Blue Dye. 13–15, 18

**BET** bursterhaltende Operation. 7, 8

**BMI** Body-Mass-Index. 23, 31, 35

**CEUS** Kontrastmittel-verstärkter Ultraschall. iv, 14

**DCIS** duktale Carcinoma in Situ. 7, 24, 25

**ER** Östrogenrezeptor. 7, 25

**FNR** falsch-negativen Ergebnisse. 13

**G** Grading. iv, 26

**ICG** Indocyanine Green. iv, 14, 15

**LCIS** lobuläre Carcinoma in Situ. 7

**NIR** Nah-Infrarot. 14, 15

**NST** nicht speziellem Typ Mammakarzinom. 24, 25

**PR** Progesteronrezeptor. 7

**PST** primäre systemische Therapie. 8, 12, 13, 19, 32, 33, 35

**SLN** Sentinel-Lymphknoten. 1, 11, 15, 16, 18–20, 32, 35, 37

**SLNB** Sentinel-Lymphknotenbiopsie. 3, 11–13, 16–21, 26, 32–36

**SPIO** Superparamagnetische Iron Oxide. iv, v, 1–3, 15–20, 23–36

**TAD** Die gezielte axilläre Dissektion. 10, 13, 21, 26, 29

**TC** Technetium-99m. 1, 13, 14, 18–20, 23–29, 31–33, 35

**TNBC** triple-negative Mammakarzinom. iv, 7, 8, 24, 25

## Literatur

- [1] F. Erdmann, C. Spix, A. Katalinic, M. Christ, J. Folkerts, J. Hansmann, K. Kranzhöfer, B. Kunz, K. Manegold, A. Penzkofer u. a., „Krebs in Deutschland für 2017/2018“, 2021.
- [2] B. Uhl, *Gynäkologie und Geburtshilfe compact: alles für Station, Praxis und Facharztprüfung; 191 Tabellen*. Georg Thieme Verlag, 2010.
- [3] M. Ahmed, A. D. Purushotham und M. Douek, „Novel techniques for sentinel lymph node biopsy in breast cancer: a systematic review“, *The lancet oncology*, Jg. 15, Nr. 8, e351–e362, 2014.
- [4] I. T. Rubio, S. Korourian, C. Cowan, D. N. Krag, M. Colvert und V. S. Klimberg, „Sentinel lymph node biopsy for staging breast cancer“, *The American journal of surgery*, Jg. 176, Nr. 6, S. 532–537, 1998.
- [5] C. Cipolla, S. Vieni, E. D’AGATI, N. Grassi, P. Genova, G. Graceffa, P. Vigneri, V. Gebbia und M. R. Valerio, „Outcomes of Sentinel Lymph Node Biopsy for Patients With Node-positive Breast Cancer Treated With Neoadjuvant Chemotherapy“, *Anticancer Research*, Jg. 43, Nr. 10, S. 4643–4649, 2023.
- [6] M. Douek, J. Klaase, I. Monypenny, A. Kothari, K. Zechmeister, D. Brown, L. Wyld, P. Drew, H. Garmo, O. Agbaje u. a., „Sentinel node biopsy using a magnetic tracer versus standard technique: the SentiMAG Multicentre Trial“, *Annals of surgical oncology*, Jg. 21, S. 1237–1245, 2014.
- [7] G. Ferrarazzo, A. Nieri, E. Firpo, A. Rattaro, A. Mignone, F. Guasone, A. Manzara, G. Perniciaro und S. Spinaci, „The Role of Sentinel Lymph Node Biopsy in Breast Cancer Patients Who Become Clinically Node-Negative Following Neo-Adjuvant Chemotherapy: A Literature Review“, *Current Oncology*, Jg. 30, Nr. 10, S. 8703–8719, 2023.
- [8] A. Goldhirsch, W. C. Wood, A. S. Coates, R. D. Gelber, B. Thürlimann, H.-J. Senn u. a., „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“, *Annals of oncology*, Jg. 22, Nr. 8, S. 1736–1747, 2011.
- [9] D. N. Krag, S. J. Anderson, T. B. Julian, A. M. Brown, S. P. Harlow, J. P. Costantino, T. Ashikaga, D. L. Weaver, E. P. Mamounas, L. M. Jalovec u. a., „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“, *The lancet oncology*, Jg. 11, Nr. 10, S. 927–933, 2010.

- [10] D. N. Krag, D. L. Weaver, J. C. Alex und J. e. a. Fairbank, „Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe“, *Surgical oncology*, Jg. 2, Nr. 6, S. 335–340, 1993.
- [11] A. Lorek, Z. Stojčev, W. Zarębski, M. Kowalczyk und K. Szyluk, „Analysis of post-operative complications after 303 sentinel lymph node identification procedures using the SentiMag® method in breast cancer patients“, *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*, Jg. 25, S. 3154, 2019.
- [12] A. Lucci, L. M. McCall, P. D. Beitsch, P. W. Whitworth, D. S. Reintgen, P. W. Blumencranz, A. M. Leitch, S. Saha, K. K. Hunt und A. E. Giuliano, „Surgical complications associated with sentinel lymph node dissection (SLND) plus axillary lymph node dissection compared with SLND alone in the American College of Surgeons Oncology Group Trial Z0011“, *Journal of Clinical Oncology*, Jg. 25, Nr. 24, S. 3657–3663, 2007.
- [13] J. Giménez-Climent, C. Marín-Hernández, C. A. Fuster-Diana, J. A. Torró-Richart, J. Navarro-Cecilia u. a., „Sentinel lymph node biopsy in breast cancer after neoadjuvant therapy using a magnetic tracer versus standard technique: A multicentre comparative non-inferiority study (IMAGINE-II)“, *International Journal of Surgery Open*, Jg. 35, S. 100 404, 2021.
- [14] E. A. Newman, M. S. Sabel, A. V. Nees, A. Schott, K. M. Diehl, V. M. Cimmino, A. E. Chang, C. Kleer, D. F. Hayes und L. A. Newman, „Sentinel lymph node biopsy performed after neoadjuvant chemotherapy is accurate in patients with documented node-positive breast cancer at presentation“, *Annals of Surgical Oncology*, Jg. 14, S. 2946–2952, 2007.
- [15] C. Mok, S. Tan, Q. Zheng und L. Shi, „Network meta-analysis of novel and conventional sentinel lymph node biopsy techniques in breast cancer“, *BJS open*, Jg. 3, Nr. 4, S. 445–452, 2019.
- [16] B. Trombert, X. Gocko, C. Bouteille, C. Chauleur u. a., „Outpatient breast cancer surgery: Patient satisfaction study and the role of the attending physician“, *Gynecologie, obstetrique, fertilité & senologie*, Jg. 47, Nr. 9, S. 619–626, 2019.
- [17] R. Gätje, C. Eberle, C. Scholz, M. Lübke und C. Solbach, *Kurzlehrbuch Gynäkologie und Geburtshilfe*. Georg Thieme Verlag, 2015.
- [18] G. Aumüller, G. Aust, J. Engele, J. Kirsch, G. Maio, A. Mayerhofer, S. Mense, D. Reißig, J. Salvetter, W. Schmidt u. a., *Duale Reihe*, 2007.
- [19] T. L. Schwartz, „Axillary nodal staging in breast cancer: what have we learned?“, *Clinical & Experimental Metastasis*, S. 1–6, 2024.
- [20] M. Akram, M. Iqbal, M. Daniyal und A. U. Khan, „Awareness and current knowledge of breast cancer“, *Biological research*, Jg. 50, S. 1–23, 2017.
- [21] L. Onkologie, „Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung“, *Nachsorge des Mammakarzinoms Wesentliche Neuerungen durch die*, S. 32–45, 2018.



- [22] K. Barzaman, J. Karami, Z. Zarei, A. Hosseinzadeh, M. H. Kazemi, S. Moradi-Kalbolandi, E. Safari und L. Farahmand, „Breast cancer: Biology, biomarkers, and treatments“, *International immunopharmacology*, Jg. 84, S. 106–135, 2020.
- [23] C. Mueller, A. Haymond, J. B. Davis, A. Williams und V. Espina, „Protein biomarkers for subtyping breast cancer and implications for future research“, *Expert review of proteomics*, Jg. 15, Nr. 2, S. 131–152, 2018.
- [24] F. Yu, F. Quan, J. Xu, Y. Zhang, Y. Xie, J. Zhang, Y. Lan, H. Yuan, H. Zhang, S. Cheng u. a., „Breast cancer prognosis signature: linking risk stratification to disease subtypes“, *Briefings in bioinformatics*, Jg. 20, Nr. 6, S. 2130–2140, 2019.
- [25] L. Yin, J.-J. Duan, X.-W. Bian und S.-c. Yu, „Triple-negative breast cancer molecular subtyping and treatment progress“, *Breast Cancer Research*, Jg. 22, S. 1–13, 2020.
- [26] M. Thill, M. Friedrich, C. Kolberg-Liedtke, U.-S. Albert, M. Banys-Paluchowski, I. Bauerfeind, J.-U. Blohmer, W. Budach, P. Dall, E. M. Fallenbergh u. a., „AGO recommendations for the diagnosis and treatment of patients with locally advanced and metastatic breast cancer: update 2021“, *Breast Care*, Jg. 16, Nr. 3, S. 228–235, 2021.
- [27] F. Magnoni, V. Galimberti, G. Corso, M. Intra, V. Sacchini und P. Veronesi, „Axillary surgery in breast cancer: an updated historical perspective“, in *Seminars in oncology*, Elsevier, Bd. 47, 2020, S. 341–352.
- [28] N. Bromham, M. Schmidt-Hansen, M. Astin, E. Hasler und M. W. Reed, „Axillary treatment for operable primary breast cancer“, *Cochrane database of systematic reviews*, Nr. 1, 2017.
- [29] M. Blichert-Toft, „Axillary surgery in breast cancer management: background, incidence and extent of nodal spread, extent of surgery and accurate axillary staging, surgical procedures“, *Acta Oncologica*, Jg. 39, Nr. 3, S. 269–275, 2000.
- [30] A. E. Giuliano, K. K. Hunt, K. V. Ballman, P. D. Beitsch, P. W. Whitworth, P. W. Blumencranz, A. M. Leitch, S. Saha, L. M. McCall und M. Morrow, „Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial“, *Jama*, Jg. 305, Nr. 6, S. 569–575, 2011.
- [31] J. B. Kim und D. G. Lee, „Findings of lymphoscintigraphy and the severity of lymphedema according to the extent of axillary lymph node dissection“, *Asian Journal of Surgery*, Jg. 43, Nr. 1, S. 95–101, 2020.
- [32] G. H. Sakorafas, G. Peros, L. Cataliotti und G. Vlastos, „Lymphedema following axillary lymph node dissection for breast cancer“, *Surgical oncology*, Jg. 15, Nr. 3, S. 153–165, 2006.
- [33] M. Noguchi, M. Inokuchi, M. Noguchi, E. Morioka, Y. Ohno und T. Kurita, „Axillary surgery for breast cancer: past, present, and future“, *Breast Cancer*, Jg. 28, S. 9–15, 2021.

- [34] G. Ae, „Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer“, *Ann surg*, Jg. 220, S. 391–398, 1994.
- [35] I. Rubio, S. Diaz-Botero, A. Esgueva, R. Rodriguez, T. Cortadellas, O. Cordoba und M. Espinosa-Bravo, „The superparamagnetic iron oxide is equivalent to the Tc99 radiotracer method for identifying the sentinel lymph node in breast cancer“, *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*, Jg. 41, Nr. 1, S. 46–51, 2015.
- [36] A. E. Giuliano, K. V. Ballman, L. McCall, P. D. Beitsch, M. B. Brennan, P. R. Kelemen, D. W. Ollila, N. M. Hansen, P. W. Whitworth, P. W. Blumencranz u. a., „Effect of axillary dissection vs no axillary dissection on 10-year overall survival among women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: the ACOSOG Z0011 (Alliance) randomized clinical trial“, *Jama*, Jg. 318, Nr. 10, S. 918–926, 2017.
- [37] J.-M. Classe, V. Bordes, L. Champion, H. Mignotte, F. Dravet, J. Leveque, C. Sagan, P. F. Dupre, G. Body und S. Giard, „Sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy for advanced breast cancer: results of Ganglion Sentinelle et Chimiotherapie Neoadjuvante, a French prospective multicentric study“, *J Clin Oncol*, Jg. 27, Nr. 5, S. 726–732, 2009.
- [38] C. Geng, X. Chen, X. Pan und J. Li, „The feasibility and accuracy of sentinel lymph node biopsy in initially clinically node-negative breast cancer after neoadjuvant chemotherapy: a systematic review and meta-analysis“, *PloS one*, Jg. 11, Nr. 9, e0162605, 2016.
- [39] T. Kuehn, I. Bauerfeind, T. Fehm, B. Fleige, M. Hausschild, G. Helms, A. Lebeau, C. Liedtke, G. von Minckwitz, V. Nekljudova u. a., „Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): a prospective, multicentre cohort study“, *The lancet oncology*, Jg. 14, Nr. 7, S. 609–618, 2013.
- [40] V. K. Tan, B. K. Goh, S. Fook-Chong, L.-W. Khin, W.-K. Wong und W.-S. Yong, „The feasibility and accuracy of sentinel lymph node biopsy in clinically node-negative patients after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer—a systematic review and meta-analysis“, *Journal of surgical oncology*, Jg. 104, Nr. 1, S. 97–103, 2011.
- [41] M. Thill, A. Kurylcio, R. Welter, V. van Haasteren, B. Grosse, G. Berclaz, W. Polkowski und N. Hauser, „The Central-European SentiMag study: sentinel lymph node biopsy with superparamagnetic iron oxide (SPIO) vs. radioisotope“, *The breast*, Jg. 23, Nr. 2, S. 175–179, 2014.
- [42] L. Barthelmes, A. Goyal, R. G. Newcombe, F. McNeill, R. E. Mansel u. a., „Adverse reactions to patent blue V dye—The NEW START and ALMANAC experience“, *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*, Jg. 36, Nr. 4, S. 399–403, 2010.
- [43] P.-S. He, F. Li, G.-H. Li, C. Guo und T.-J. Chen, „The combination of blue dye and radioisotope versus radioisotope alone during sentinel lymph node biopsy for breast cancer: a systematic review“, *BMC cancer*, Jg. 16, S. 1–12, 2016.

- [44] B. B. Goldberg, D. A. Merton, J.-B. Liu, M. Thakur, G. F. Murphy, L. Needleman, A. Tornes und F. Forsberg, „Sentinel lymph nodes in a swine model with melanoma: contrast-enhanced lymphatic US“, *Radiology*, Jg. 230, Nr. 3, S. 727–734, 2004.
- [45] K. Cox, A. Sever, S. Jones, J. Weeks, P. Mills, H. Devalia, D. Fish und P. Jones, „Validation of a technique using microbubbles and contrast enhanced ultrasound (CEUS) to biopsy sentinel lymph nodes (SLN) in pre-operative breast cancer patients with a normal grey-scale axillary ultrasound“, *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*, Jg. 39, Nr. 7, S. 760–765, 2013.
- [46] J. Zhao, J. Zhang, Q.-L. Zhu, Y.-X. Jiang, Q. Sun, Y.-D. Zhou, M.-Q. Wang, Z.-L. Meng und X.-X. Mao, „The value of contrast-enhanced ultrasound for sentinel lymph node identification and characterisation in pre-operative breast cancer patients: a prospective study“, *European Radiology*, Jg. 28, S. 1654–1661, 2018.
- [47] I. Akrida, N. V. Michalopoulos, M. Lagadinou, M. Papadoliopoulou, I. Maroulis und F. Mulita, „An Updated Review on the Emerging Role of Indocyanine Green (ICG) as a Sentinel Lymph Node Tracer in Breast Cancer“, *Cancers*, Jg. 15, Nr. 24, S. 5755, 2023.
- [48] K. Motomura, H. Inaji, Y. Komoike, T. Kasugai, S. Noguchi und H. Koyama, „Sentinel node biopsy guided by indocyanin green dye in breast cancer patients“, *Japanese Journal of Clinical Oncology*, Jg. 29, Nr. 12, S. 604–607, 1999.
- [49] J. Guo, H. Yang, S. Wang, Y. Cao, M. Liu, F. Xie, P. Liu, B. Zhou, F. Tong, L. Cheng u. a., „Comparison of sentinel lymph node biopsy guided by indocyanine green, blue dye, and their combination in breast cancer patients: a prospective cohort study“, *World journal of surgical oncology*, Jg. 15, S. 1–7, 2017.
- [50] S. Subramonian, S. Chopra und R. Vidya, „New Alternative Techniques for Sentinel Lymph Node Biopsy“, *Medicina*, Jg. 59, Nr. 12, S. 2077, 2023.
- [51] K. Motomura, H. Inaji, Y. Komoike, Y. Hasegawa, T. Kasugai, S. Noguchi und H. Koyama, „Combination technique is superior to dye alone in identification of the sentinel node in breast cancer patients“, *Journal of surgical oncology*, Jg. 76, Nr. 2, S. 95–99, 2001.
- [52] Z. Radovanovic, A. Golubovic, A. Plzak, B. Stojiljkovic und D. Radovanovic, „Blue dye versus combined blue dye—radioactive tracer technique in detection of sentinel lymph node in breast cancer“, *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*, Jg. 30, Nr. 9, S. 913–917, 2004.
- [53] K. Kimura, N. Tanigawa, M. Matsuki, T. Nohara, M. Iwamoto, K. Sumiyoshi, S. Tanaka, Y. Takahashi und Y. Narumi, „High-resolution MR lymphography using ultrasmall superparamagnetic iron oxide (USPIO) in the evaluation of axillary lymph nodes in patients with early stage breast cancer: preliminary results“, *Breast cancer*, Jg. 17, S. 241–246, 2010.

- [54] R. Weissleder, G. Elizondo, J. Wittenberg, C. Rabito, H. Bengele und L. Josephson, „Ultrasmall superparamagnetic iron oxide: characterization of a new class of contrast agents for MR imaging.“, *Radiology*, Jg. 175, Nr. 2, S. 489–493, 1990.
- [55] M. Shiozawa, A. T. Lefor, Y. Hozumi, K. Kurihara, N. Sata, Y. Yasuda und M. Kusakabe, „Sentinel lymph node biopsy in patients with breast cancer using superparamagnetic iron oxide and a magnetometer“, *Breast Cancer*, Jg. 20, S. 223–229, 2013.
- [56] A. Kurylcio, Z. Pelc, M. Skórzewska, K. Rawicz-Pruszyński, R. Mlak, K. Gęca, K. Sędłak, P. Kurylcio, T. Małecka-Massalska und W. Polkowski, „Superparamagnetic iron oxide for identifying sentinel lymph node in breast cancer after neoadjuvant chemotherapy: feasibility study“, *Journal of Clinical Medicine*, Jg. 10, Nr. 14, S. 3149, 2021.
- [57] V. Man, T. T. Wong, M. Co, D. Suen und A. Kwong, „Sentinel lymph node biopsy in early breast cancer: magnetic tracer as the only localizing agent“, *World journal of surgery*, Jg. 43, S. 1991–1996, 2019.
- [58] F. Wärnberg, E. Stigberg, C. Obondo, H. Olofsson, S. Abdsaleh, M. Wärnberg und A. Karakatsanis, „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“, *Annals of Surgical Oncology*, Jg. 26, S. 1247–1253, 2019.
- [59] E. Aribal, L. Çelik, C. Yilmaz, C. Demirkiran und D. C. Guner, „Effects of iron oxide particles on MRI and mammography in breast cancer patients after a sentinel lymph node biopsy with paramagnetic tracers“, *Clinical Imaging*, Jg. 75, S. 22–26, 2021.
- [60] A. Christenhusz, J. J. Pouw, F. F. Simonis, M. Douek, M. Ahmed, J. M. Klaase, A. E. Dassen, C. A. Klazen, M. C. van der Schaaf, B. Ten Haken u. a., „Breast MRI in patients after breast conserving surgery with sentinel node procedure using a superparamagnetic tracer“, *European radiology experimental*, Jg. 6, Nr. 1, S. 3, 2022.
- [61] A. Karakatsanis, C. Obondo, S. Abdsaleh, A.-F. Hersi, S. Eriksson und F. Wärnberg, „Optimisation of breast MRI compatibility after sentinel node biopsy with paramagnetic tracers“, *European Journal of Surgical Oncology*, Jg. 44, Nr. 5, S. 731–732, 2018.
- [62] E. Pantiora, M. K. Tasoulis, A. Valachis, S. Eriksson, T. Kühn, A. Karakatsanis und I. T. Rubio, „Evolution and refinement of magnetically guided sentinel lymph node detection in breast cancer: meta-analysis“, *British Journal of Surgery*, Jg. 110, Nr. 4, S. 410–419, 2023.
- [63] S.-Q. Lin, N.-P. Vo, Y.-C. Yen und K.-W. Tam, „Outcomes of sentinel node biopsy for women with breast cancer after neoadjuvant therapy: systematic review and meta-analysis of real-world data“, *Annals of Surgical Oncology*, Jg. 29, Nr. 5, S. 3038–3049, 2022.

- [64] H.-P. Sinn, B. Helmchen und C. Wittekind, „TNM-klassifikation beim mammarkarzinom“, *Der Pathologe*, Jg. 31, Nr. 5, S. 361–366, 2010.
- [65] I. Statistics, „IBM Corp. Released 2021. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 28.0. Armonk, NY: IBM Corp“, *Google Search*, 2021.
- [66] J. Yang, T. He, Y. Wu, Z. Fu, Q. Lv, S. Lu, X. Wang, H. Li, J. Wang und J. Chen, „Nanoparticle-assisted axillary staging: an alternative approach after neoadjuvant chemotherapy in patients with pretreatment node-positive breast cancers“, *Breast Cancer Research and Treatment*, Jg. 192, Nr. 3, S. 573–582, 2022.
- [67] A. B. Committee, *Diagnosis and Treatment of Patients with Primary and Metastatic Breast Cancer. Recommendations 2024*, accessed: YYYY-MM-DD, 2024. Adresse: <http://www.agoonline.de>.