

Aus der Klinik für Gynäkologie mit Brustzentrum
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Der Einsatz von superparamagnetischen Nanopartikeln in der
Diagnostik und Therapie des Mammakarzinoms mit besonderem
Fokus auf das axilläre Staging**

**The use of superparamagnetic nanoparticles in the diagnosis and
therapy of breast cancer with special focus on axillary staging**

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Sina Shams

aus Stuttgart

Datum der Promotion: 03.03.2023

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	5
Abstract	7
Abstrakt	9
1. Einleitung	11
1.1 Die Wächterlymphknotenbiopsie	11
1.1.1 Minimierung der Falsch-Negativ-Rate bei Sentinel Node Biopsien	13
1.1.2 Sentinel Node Biopsie nach neoadjuvanter Chemotherapie	13
1.1.3 Verzicht auf eine Sentinel Node Biopsie	15
1.2 Techniken der Sentinel Node Biopsie bei Brustkrebs	16
1.2.1 Technetium ⁹⁹ und Blue Dye	16
1.2.2 SPIO als Sentinelmarkierungssubstanz	17
1.2.3 Indocyaningrün	20
1.2.4 Ultraschall und kontrastverstärkter Ultraschall	21
1.2.5 Rituximab	22
2. Methoden	23
2.1 Studiendesign	23
2.2 Endpunkte	24
2.3 Präoperative Tracerinjektion	24
2.4 Schmerzevaluation	26
2.5 Intraoperativer Ablauf	26
2.6 Statistische Analyse und Datenerfassung	28
2.7 Wirtschaftliche Analyse	28
3. Ergebnisse	30

3.1 Studienkohorte	30
3.2 Präoperativer Ablauf	30
3.3 Intraoperativer Ablauf	31
3.4 Schmerzniveaus	32
3.5 Ökonomische Auswertung	32
3.5.1 DRG-System	32
3.5.2 Vergütung	33
3.5.3 Auswirkungen auf die Liegedauer	34
4. Diskussion	35
4.1 Wesentliche Ergebnisse der Studie	35
4.2 Vorteile durch die Nutzung von SPIO	35
4.2.1 Bewertung von SPIO als Tracer für die Sentinel Node Biopsie	35
4.2.2 Erhöhte Flexibilität im klinischen Alltag	37
4.2.3 Verzicht auf Radioaktivität	40
4.3 Intraoperatives Setting	41
4.4 Nachteile und mögliche Komplikationen bei der Verwendung von SPIO	42
4.4.1 Kontraindikationen für die Verwendung von Magtrace®	42
4.4.2 Detektionsschwierigkeiten bei erhöhtem BMI	43
4.4.3 Verfärbung der Injektionsstelle	43
4.4.4 Eingeschränkte Durchführbarkeit von Magnetresonanztomografien	43
4.4.5 Lösungsansätze für die Komplikationen nach der Verwendung von Magtrace®	44
4.5 Vergütung und Liegedauer	45
4.5.1 Finanzielle Aspekte bei der Verwendung von Magtrace®	45

4.5.2 Kostenersparnisse durch verkürzte Liegedauern	47
4.6 Weitere Verwendungsmöglichkeiten von SPIO	47
4.6.1 SPIO als Kontrastmittel für MRT-Aufnahmen	47
4.6.2 SPIO in der Therapie des DCIS	49
4.7 Limitationen der Studie	50
4.8 Ausblick	50
4.9 Zusammenfassung	50
5. Anhänge	52
6. Referenzen	61
7. Eidesstattliche Versicherung	80
8. Anteilserklärung	82
9. Publikationen mit Journal Summary List	84
10. Lebenslauf	99
11. Publikationsliste	100
12. Danksagung	101

Abkürzungsverzeichnis

ACR	American College of Radiology
AGO	Arbeitsgemeinschaft gynäkologische Onkologie
BI-RADS	Breast Imaging Reporting and Data System
BMI	Body-Mass-Index
BRCA	Breast Cancer
CD20	Cluster of Differentiation 20
CEUS	Contrast Enhanced Ultrasound
CMI	Case Mix Index
DCIS	Duktales Carcinoma in situ
DGGG	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
DRG	Diagnosis Related Groups
EMA	European Medicines Agency
EUSOBI	European Society of Breast Imaging
FDA	Food and Drug Administration
FNR	Falsch-Negativ-Rate
G-DRG	German Diagnosis Related Groups
HER-2	Human epidermal growth factor receptor 2
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
ICG	Indocyaningrün
InEK	Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus
IQA	Interquartilsabstand
IQR	Interquartile range
MBq	Megabecquerel
MRT	Magnetresonanztomografie
mSv	Millisievert

NSABP B-32	National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) trial B-32
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
PREM	Patient Reported Experience Measures
QUIPS	Qualitätsverbesserung in der postoperativen Schmerztherapie
SD	Standard deviation
SLN	Sentinel Lymph Node
SLNB	Sentinel Lymph Node Biopsie
SNB	Sentinel Lymph Biopsie
SPIO	Superparamagnetic iron oxide
Tc ⁹⁹	Technetium ⁹⁹

Abstract

Background: Radioactive sentinel lymph node biopsy using technetium⁹⁹ (Tc⁹⁹), as a tracer, is an established procedure in breast cancer surgery. Nevertheless, sentinel lymph node biopsy itself and the use of technetium⁹⁹ for this purpose are questioned. On one hand, it is postulated whether less invasive procedures or the omission of sentinel lymph node biopsy would be justified from the oncological point of view. On the other hand, the use of technetium⁹⁹ comes with limitations. The injection of Tc⁹⁹ complicates the timing of the preoperative marking procedure, which significantly affects and impedes the planning of the surgical schedule, which may reduce patient comfort and ultimately increase overall cost. In addition, its radioactivity requires special handling, and the usage is subject to stringent regulatory requirements.

Methods: In our study, we compared a total of 59 patients who were assigned to the control arm, sentinel lymph node biopsy with Tc⁹⁹, or the study arm, sentinel lymph node biopsy with the iron-based tracer Magtrace[®], according to the choice of the surgeon. All patients underwent breast cancer surgery, either mastectomy or breast-conserving procedures, with sentinel lymph node biopsy, because of invasive breast cancer. Overall, 29 patients were treated with Tc⁹⁹ and 30 with Magtrace[®]. Primary endpoints were the duration of the preoperative marking process and the duration of the sentinel lymph node biopsy from initial probe usage to final salvage of the sentinel lymph node.

Secondary endpoints were patient pain level, reimbursement, and length of stay.

Results: In terms of time, preoperative marking was significantly shorter in the Magtrace[®] group, with patients spending an average of 5.4 (SD 1.3) minutes on the preoperative pathway, whereas patients in the control group spent a mean time of 82 (SD 20) minutes ($p < 0.0001$).

The median duration of the sentinel lymph node extirpation was shorter, but not significantly, in the Magtrace[®] group compared to the technetium⁹⁹ group (Magtrace[®]: 5 (3-15) minutes versus Tc⁹⁹: 10 (7-15) minutes; $p = 0.151$).

The compensation and the pain levels of the patients remained unchanged.

The length of stay was similar between the two groups (Magtrace[®]: 4 (IQA 3-7) days versus Tc⁹⁹: 4 (IQA 3-5) days; $p = 0.683$).

Conclusion: We have shown that the use of Magtrace[®] can shorten the preoperative marking process.

Despite using a new system, neither the duration of the surgery, the reimbursement and the patient pain levels were affected negatively.

In summary, the usage of Magtrace® can simplify the preoperative marking process for everyone involved, especially for patients and the treatment team. Furthermore, it could lead to cost reduction and improve patient comfort.

Abstrakt

Hintergrund: Die radioaktive Wächterlymphknotenbiopsie mit Technetium⁹⁹ (Tc⁹⁹) als Tracer ist ein etabliertes Verfahren in der onkologischen Brustchirurgie. Dennoch werden die Wächterlymphknotenbiopsie selbst, als auch die Verwendung von Technetium⁹⁹ hierfür hinterfragt. Einerseits wird postuliert, ob nicht weniger invasive Verfahren oder gar der Verzicht auf eine Wächterlymphknotenbiopsie onkologisch vertretbar wären. Andererseits ist die Verwendung von Technetium⁹⁹ problembehaftet. Die präoperative Injektion von Tc⁹⁹ kann die zeitlichen Abläufe komplizieren, und somit die Planung des Operationsprogramms negativ beeinflussen, was wiederum zu einer Erhöhung der Gesamtkosten und zur Reduktion des Patientenkomforts führen kann. Darüber hinaus erfordert die Radioaktivität von Tc⁹⁹ eine besondere Handhabung und die Verwendung unterliegt strengen gesetzlichen Regulierungen.

Methoden: In unserer Studie verglichen wir insgesamt 59 Patientinnen, welche nach Auswahl des Chirurgen oder der Chirurgin dem Kontrollarm oder dem Studienarm der Studie zugeteilt worden sind. In der Kontrollgruppe wurden 29 Patientinnen mit Tc⁹⁹ behandelt und in der Interventionsgruppe 30 Patientinnen mit Magtrace[®]. Alle Patientinnen wurden im Rahmen der Therapie eines invasiven Mammakarzinoms chirurgisch-onkologisch behandelt. Bei allen 59 Betroffenen wurde entweder eine Mastektomie oder ein brusterhaltendes Verfahren durchgeführt. Die operative Therapie der Mamma wurde zudem immer durch eine Wächterlymphknotenbiopsie komplettiert.

Primäre Endpunkte waren die Dauer des präoperativen Markierungsprozesses und die Dauer der Wächterlymphknotenbiopsie von erstmaliger Inbetriebnahme der Sonde bis zur endgültigen Bergung des Wächterlymphknotens.

Sekundäre Endpunkte waren das Patientenschmerzniveau, die Vergütung und die Liegedauer der Patientinnen.

Ergebnisse: Die präoperative Markierung war im Magtrace[®]-Arm signifikant kürzer. Die Patientinnen, der Interventionsgruppe, verbrachten durchschnittlich 5,4 (SD 1,3) Minuten auf dem präoperativen Behandlungspfad, wohingegen die Patientinnen der Kontrollgruppe im Mittel 82 (SD 20) Minuten aufwenden mussten ($p < 0.0001$). Die mediane Dauer der Wächterlymphknoten-Exstirpation war in der Magtrace[®]-Gruppe nicht signifikant kürzer als in der Technetium⁹⁹-Gruppe (Magtrace[®]: 5 (3–15) Minuten versus Tc⁹⁹: 10 (7–15) Minuten; $p=0.151$).

Die Schmerzniveaus der Patientinnen und die letztendliche Vergütung blieben unverändert.

Die Liegedauer verhielt sich zwischen den beiden Gruppen ähnlich (Magtrace[®]: 4 (IQA 3–7) Tage versus Tc⁹⁹: 4 (IQA 3–5) Tage; $p=0.683$).

Konklusion: In unserer Studie konnten wir zeigen, dass die Verwendung von Magtrace[®] den präoperativen Markierungsprozess verkürzt.

Zudem werden trotz der Verwendung des neuen Systems weder die Operationsdauer noch die Vergütung, als auch die Patientenschmerzniveaus negativ beeinflusst. In Zusammenschau aller Ergebnisse kann die Nutzung des magnetischen Tracers den präoperativen Markierungsprozess für Patientinnen und Therapeut*innen vereinfachen, zu einer Kostenersparnis führen und zur Verbesserung des Patientenkomforts beitragen.

1. Einleitung

Das Ziel dieser Arbeit ist die Evaluation einer eisenbasierten Sentinellymphknotenmarkierungssubstanz (Magtrace®) bei Brustkrebspatientinnen bezüglich des präoperativen Behandlungspfads, der operativen Dauer, der Vergütung und des Patientenkomforts. Im Fokus steht hierbei, ob der präoperative Markierungsprozess durch den Einsatz von Magtrace® vereinfacht und verkürzt wird.

1.1 Die Wächterlymphknotenbiopsie

Die Therapie des Mammakarzinoms befindet sich im stetigen Wandel. Sowohl die systemische als auch die chirurgische Behandlung unterliefen weitreichenden Änderungen. So ist heutzutage die radikale Mastektomie nach Halsted und Rotter fast vollständig durch die einfache Mastektomie ersetzt worden. Beziehungsweise wird, wann immer möglich, eine brusterhaltende Therapie mit Tumorentfernung in sano durchgeführt (3, 4). Die Abnahme der Radikalität der Therapie betrifft nicht nur die Brust, sondern auch die axilläre Therapie. Historisch gesehen, beziehungsweise bis zur Veröffentlichung der Studienergebnisse der ACOSOG Z0011-Studie, diente die volle axilläre Lymphadenektomie (ALND) bei positivem Lymphknotenbefall als Methode der Wahl zur Verlängerung des Überlebens der Patientinnen, zur lokoregionären Kontrolle der Tumorprogression und als Staging-Methode (5-7). Das radikale Vorgehen dieser Prozedur führt bei einer Vielzahl von Patientinnen jedoch zu kurz- und langfristigen Komplikationen, wie Lymphödemen, Hyp- und Parästhesien und einer eingeschränkten und schmerzhaften Mobilität des Oberarms (8-11). Dies steigerte die Morbidität und schränkte die Lebensqualität erheblich ein (11, 12). Zudem kam es wegen des bestehenden Lymphödems zur Stigmatisierung der Patientinnen (13). Die phänotypische Auffälligkeit führt zu einer weiteren zusätzlichen Reduktion der Lebensqualität (14).

Abgesehen von den Folgekomplikationen einer vollen axillären Lymphknotendisektion ist in Betracht zu ziehen, dass durch spezifische Früherkennungsprogramme wie dem flächendeckenden Mammografie-Screening die Rate an nodal positiven Patientinnen, welche von einer ALND profitieren, zunehmend rückläufig ist (15).

Daher war die Weiterentwicklung der chirurgischen Therapie der Axilla zwingend notwendig, um die Komplikationsrate, bei gleichbleibendem Gesamtüberleben und ähnlicher Falsch-Negativ-Rate (FNR), zu minimieren. So wurde aus der Therapie des

frühen malignen Melanoms (16) die Sentinel Node Biopsie (SNB) oder die Wächterlymphknotenbiopsie als Staging-Methode adaptiert (17-19).

Dem zu Grunde liegt die Annahme, dass die axillären Lymphknoten einen Hauptteil aller vier Quadranten der Brust lymphatisch drainieren und sich potentiell metastatische Tumorzellen aus der Brust in die axillären Lymphknoten absetzen können (20-22).

Die Wächterlymphknotenbiopsie erwies sich in mehreren großen randomisierten Studien als äquivalent zu der vollen axillären Dissektion in der Therapie des frühen Mammakarzinoms (5). Die Äquivalenz bezieht sich auf das Gesamtüberleben, das tumorfreie Überleben und auf das Auftreten von lokalen Rezidiven. Zudem ist die Rate an Komplikationen nach einer SNB geringer als nach einer vollen axillären Dissektion (5, 7).

Daher hat sich die Wächterlymphknotenbiopsie als Standard bei allen Patientinnen mit operablem invasivem Mammakarzinom und klinisch und sonografisch unauffälligen Lymphknoten in der Axilla (cN0) durchgesetzt (4, 23-25).

Zudem kann bei einer reinen Mikrometastasierung und bei Patientinnen nach brusterhaltender Operation mit pT1-2 Tumoren, adjuvanter Tangentialbestrahlung und einem oder zwei befallenen Sentinel-Lymphknoten auf eine Axilladissektion verzichtet werden (7, 24-27). Bei reiner Mikrometastasierung kann darüber hinaus von einer Radiotherapie der Axilla abgesehen werden. (4, 7, 26).

Hierbei spielt das axilläre Staging eine fundamentale Rolle, denn nicht nur das postoperative Therapieregime, sondern auch die Prognose der betroffenen Patientinnen ist abhängig von dem jeweiligen Nodalstatus. Somit ist ein positiver Nodalstatus ein wichtiger, aber auch ein negativer Prognosefaktor für die jeweilige Patientin (28-34).

Die Wächterlymphknotenbiopsie ist daher ein zentraler Bestandteil der Therapie und Diagnostik und eine etablierte Staging-Methode für das frühe Mammakarzinom (35-37).

In den letzten Jahren wurde in Frage gestellt, wie die Prozedur der SNB durchgeführt werden sollte, um die Falsch-Negativ-Rate weiter zu minimieren. Darüber hinaus wird untersucht, ob in spezifischen Konstellationen Alternativen zur operativen Therapie der Axilla vorzuziehen wären.

1.1.1 Minimierung der Falsch-Negativ-Rate bei Sentinel Node Biopsien

Die Minimierung der Falsch-Negativ-Rate der Wächterlymphknotenbiopsie im Rahmen der Diagnostik des invasiven Mammakarzinoms ist von immenser Bedeutung, da es bei einer Fehleinschätzung des axillären Lymphknotenstatus zu einem „Understaging“ und infolgedessen zu einer erhöhten Rate an Rezidiven kommen kann (38).

Von besonderem Interesse ist die optimale Anzahl von zu entfernenden Sentinel Lymphknoten. In der NSABP B-32-Studie konnte gezeigt werden, dass bei Patientinnen mit operablem Brustkrebs und klinisch unauffälligem axillären Lymphknotenstatus die Entfernung von zwei statt eines Lymphknotens die Falsch-Negativ-Rate fast halbierte, von 17,7 % auf 10 % (39). Zudem reduzierte sich die Falsch-Negativ-Rate weiter mit einer ansteigenden Anzahl an entfernten Sentinel Lymphknoten (39). Die Reduktion der Falsch-Negativ-Rate durch eine höhere Anzahl an entfernten Wächterlymphknoten wurde auch in weiteren Studien belegt (40-43). Dies betrifft auch Patientinnen, welche nach einer neoadjuvanten Chemotherapie eine Remission der axillären Lymphknoten aufwiesen (44-46).

Die Sentina-Studie und ACOSOG Z1071-Studie legen dar, dass nach axillärer Tumorremission die duale Markierung mit Technetium⁹⁹ und Blue Dye die Detektionsrate erhöht und die Falsch-Negativ-Rate senkt (44, 47, 48). In der Sentina-Studie konnte gezeigt werden, dass nach axillärer Tumorremission die Detektionsrate bei dualer Markierung bei 87,8 % (144/164) lag, wohingegen bei alleiniger Markierung mit Technetium⁹⁹ die Detektionsrate bei 77,4 % (301/389) lag. Zudem halbierte sich die Falsch-Negativ-Rate fast von 16,0 % (23/144) auf 8,6 % (6/70), wenn Patientinnen nach axillärer Remission mit einer dualen Markierung behandelt wurden. Das genauere Vorgehen bei initial befallenen Lymphknoten wird im Folgenden genauer beleuchtet.

1.1.2 Sentinel Node Biopsie nach neoadjuvanter Chemotherapie

Die neoadjuvante systemische Therapie wird zunehmend für Patientinnen mit operablem Brustkrebs genutzt (49). Hinsichtlich des Gesamtüberlebens unterscheidet sich die neoadjuvante systemische Therapie nicht von der adjuvanten, dennoch kann eine neoadjuvante Therapie die Rate von brusterhaltenden Operationen erhöhen (50-52). In diesem Zusammenhang stellt sich die Frage, wann die Wächterlymphknotenbiopsie durchgeführt werden sollte.

Wenn Patientinnen zu Beginn einen klinisch negativen nodalen Status aufzeigen, sollte die SNB nach der primären systemischen Therapie durchgeführt werden (46, 53, 54). Zudem wurde beobachtet, dass nach neoadjuvanter Systemtherapie die Rate an nodalen Metastasen im Vergleich zur adjuvanten Systemtherapie sinkt (46, 55, 56).

Falls Patientinnen zu Beginn einen nodalen Status von cN1, gesichert durch Nadelbiopsie, aufweisen und unter neoadjuvanter Therapie eine Komplettremission stattfindet, wird trotzdem empfohlen, eine Axilladisektion durchzuführen, da in solch einem Szenario die Falsch-Negativ-Rate nach SNB hoch ist (4, 44, 45, 57). Die FNR kann in solchen Konstellationen durch Dual-Tracing, die Kombination aus Technetium⁹⁹ und Blue Dye, und durch die Entnahme von mindestens drei Lymphknoten verbessert werden (44, 45, 57).

Laut Mamtani et al. führt eine neoadjuvante Chemotherapie bei initial nodal positiven Patientinnen zur Vermeidung einer Axilladisektion und der damit verbundenen Morbidität bei 48 % der Betroffenen (58).

Demgegenüber steht die Durchführung einer „Targeted Axillary Dissection“ (TAD) bei initial nodal positiven Patientinnen. Hierbei wird der befallene Lymphknoten vor der neoadjuvanten Chemotherapie mit einem Clip oder radioaktivem beziehungsweise magnetischem Seed markiert. Nach Abschluss der primären systemischen Therapie wird der zuvor markierte suspekten Lymphknoten entfernt. Dies kann mit einer SNB kombiniert werden (59). Die Kombination aus TAD und SNB zeigt sich als vielversprechend mit hohen Identifikationsraten, niedrigen Falsch-Negativ-Raten und gute Methode für das axilläre Staging nach neoadjuvanter Chemotherapie (60, 61). So zeigt eine Studie aus dem MD Anderson Cancer Center, dass die Kombination aus SNB und radioaktiver Clipmarkierung von suspekten Lymphknoten die FNR auf 2 % senken kann. Wohingegen in der gleichen Studie die alleinige SNB (10 %) oder TAD (4,2 %) höhere Falsch-Negativ-Raten aufweisen (59).

Dennoch herrscht einerseits ein Mangel an prospektiven Daten und andererseits eine Diskrepanz zwischen den Studien (60, 62, 63). Zusätzlich muss evaluiert werden, welche Lokalisierungsprozedur am besten für das Verfahren einer TAD geeignet ist (64).

Um abschließend zu klären, welche axilläre Staging-Prozedur nach systemischer neoadjuvanter Therapie bei initial befallenen Lymphknoten am effektivsten ist, wird derzeit die AXSANA-Studie durchgeführt (65).

1.1.3 Verzicht auf eine Sentinel Node Biopsie

Bei Patientinnen mit initial klinisch unauffälligen axillären Lymphknoten wird darüber hinaus diskutiert, ob auf die SNB gänzlich verzichtet werden kann. Dem zugrunde liegt die Rationale, dass eine Vielzahl der Patientinnen aus verschiedenen Gründen nicht von der axillären Stagingprozedur profitieren würden. Einerseits liegen bei einem großen Teil dieser Patientinnen keine Lymphknotenmetastasen vor (5, 66, 67). Als Zahlenbeispiel dient die randomisierten NSABP B-32 Phase 3-Studie. Insgesamt 71,1 % (3986/5611) der Patientinnen wurden mit einem negativem Sentinel Node diagnostiziert (5). Dabei kam es bei dieser Patientengruppe zu 22 regionalen Lymphknotenrezidiven. Dies betrifft 0,6 % aller Patientinnen aus dieser Subgruppe (5). Andererseits kommt es auch nach der minimal invasiven SNB zu postoperativen Einschränkungen. Darüber hinaus zeigten Studien aus der Zeit vor dem routinemäßigen Einsatz der SNB keinen Unterschied im Gesamtüberleben zwischen Patientinnen, die eine volle axillären Dissektion erhielten und Patientinnen, die keine operative Therapie der Axilla erhielten (67, 68). Jedoch steigt bei einem Verzicht der axillären Chirurgie die Rate an lokoregionären Rezidiven (69). Zusätzlich wird beschrieben und argumentiert, dass befallene Lymphknoten nicht metastasieren und Fernmetastasen direkt aus dem Tumor entstammen (67, 70, 71). Dem gegenüber steht, dass der Lymphknotenstatus allein als prognostischer Faktor angesehen wird und essentiell für die Planung der System- und Radiotherapie ist (4, 67, 72-75). Auch die prognostische Sicherheit steigt, wenn die biologischen Tumoreigenschaften mit histopathologischen Kriterien, wie dem Nodalstatus, kombiniert werden (76, 77).

Um zu klären, ob auf die Sentinel Node Biopsie bei bestimmten Patientengruppen verzichtet werden kann und nur eine Beobachtung mit klinischer Untersuchung und Sonografie der Axilla sich als ausreichend erweist, werden derzeit drei groß angelegte Studien durchgeführt (78-80).

Da die Lebenserwartung steigt, die meisten Patientinnen sich mit einer klinisch unauffälligen Axilla vorstellen (79, 81) und keine Evidenz vorliegt, um auf die Wächterlymphknotenbiopsie zu verzichten, ist und bleibt die SNB derzeit ein Hauptpfeiler der Therapie und Diagnostik des nicht metastasierten Mammakarzinoms. Gegenwärtig kann die SNB durch kein alternatives Verfahren für das axilläre Staging, wie zum Beispiel einer SPIO-unterstützten magnetresonanztomographischen Untersuchung (82), ersetzt werden.

Dennoch kann auf die axilläre chirurgische Therapie bei älteren Patientinnen mit klinisch unauffälliger Axilla, hormonrezeptorpositiven Tumoren, erheblichen Komorbiditäten und einer geringen Lebenserwartung verzichtet werden (214-216). Um Klarheit zu schaffen, ob in gewissen Konstellationen auf die SNB verzichtet werden kann, wird gegenwärtig die INSEMA-Studie durchgeführt (67). Hier wird untersucht, ob bei Patientinnen mit T1-2 Tumoren und sonografisch oder bioptisch unauffälligem axillärem Lymphknotenstatus auf eine chirurgische Therapie der Axilla, im Sinne einer SNB, verzichtet werden kann (79).

1.2 Techniken der Sentinel Node Biopsie bei Brustkrebs

1.2.1 Technetium⁹⁹ und Blue Dye

Für die Sentinel Node Biopsie stehen verschiedene Markierungssubstanzen zur Verfügung. Die am häufigsten benutzte Methode zur Darstellung der axillären Lymphknoten ist die Markierung mit Technetium⁹⁹ (Tc⁹⁹) (83).

Technetium⁹⁹ kann zusätzlich im Rahmen einer dualen Markierung mit Patentblau kombiniert werden. Dennoch ist die Nutzung problembehaftet. Bei Blue Dye handelt es sich entweder um Patentblau oder Methylenblau. In der Literatur wird oft von Isosulfanblau berichtet. Isosulfanblau ist ein Strukturisomer von Patentblau.

Strukturisomere weisen die gleiche Summenformel auf, aber unterscheiden sich in der Zusammensetzung und der Abfolge der einzelnen Atome (84). Die alleinige Nutzung von Blue Dye zeigt niedrige Detektionsraten und hohe Falsch-Negativ-Raten (38, 85). Darüber hinaus birgt die Verwendung von Blue Dye Risiken. Beide Tracer können blaue Hautverfärbungen an der Einstichstelle verursachen (86-88). Methylenblau kann zu Hautnekrosen und strukturellen Veränderungen des Parenchyms führen (89-91). Dahingegen kann Patentblau bei circa einem Prozent der Patientinnen eine anaphylaktische Reaktion auslösen (92). Die alleinige Verwendung von Blue Dye als Tracer wird nicht empfohlen (93).

Zwar zeigt das Dual-Tracing, die Kombination von Technetium⁹⁹ und Blue Dye, hohe Detektionsraten und niedrige Falsch-Negativ-Raten, dennoch ist der wirkliche zusätzliche Nutzen von Blue Dye umstritten (38, 85, 94-97). Deswegen sollte die duale Markierung Patientinnen, welche sich initial einer neoadjuvanten Chemotherapie unterziehen, vorbehalten sein, da die Falsch-Negativ-Rate durch die Verwendung beider Tracer sinkt (44, 45, 95, 98).

Die alleinige Verwendung von Tc⁹⁹ erweist sich als zuverlässig mit hohen Detektionsraten und niedrigen Falsch-Negativ-Raten (98-101), jedoch hat die Verwendung des radioaktiven Tracers Nachteile. Abgesehen von der radioaktiven Strahlung, der die Patientinnen und das medizinische Personal ausgesetzt sind, müssen die besonders vorsichtige Handhabung der Markierungssubstanz, zusätzliche Schulungen und gesetzliche Bestimmungen beachtet werden. Zudem wurde von einem Mangel an Tc⁹⁹ berichtet (102, 103). Klinisch relevanter ist jedoch die kurze Halbwertszeit von circa sechs Stunden und die Abhängigkeit von nuklearmedizinischen Einrichtungen. Dies kann einerseits zu Schwierigkeiten in der Planung von Operationen führen. Andererseits müssen Patientinnen präoperativ einen zusätzlichen Behandlungspfad durchlaufen.

Die Summe dieser Aspekte führte dazu, dass die Entwicklung von nicht-radioaktiven Alternativen vorangetrieben wurde, welche eine erhöhte Planungsflexibilität bieten und den Patientenkomfort steigern sollten. In diese Kategorie fallen das superparamagnetische Eisenoxid (SPIO) und fluoreszierende Indocyaningrün (ICG). Der axilläre Lymphknotenstatus kann zudem mit sonografischen Methoden evaluiert werden. Experimentelle Ansätze versuchen die Kombination aus Rituximab und ICG beziehungsweise Technetium⁹⁹ zu etablieren.

1.2.2 SPIO als Sentinelmarkierungssubstanz

Erstmals beschrieben Shiozawa et al. die Durchführung einer magnetischen Sentinel Node Biopsie mit Resovist[®]. Bei Resovist[®] handelt es sich um leberspezifisches Kontrastmittel für MRT-Aufnahmen (104). Die Autor*innen verwendeten ein selbst konstruiertes Magnetometer für die Detektion (105).

Generell handelt es sich bei SPIO um magnetische Nanopartikel, ummantelt von einer hydrodynamischen Hülle, mit einer Größe von circa 50 Nanometern (106). Das in unserer Studie näher untersuchte Magtrace[®], wie auch sein Vorgänger Sienna+, besteht aus einer rostfarbenen Lösung, welche aus circa 60 Nanometer großen, von Dextran umhüllten, Eisenoxidpartikeln zusammengesetzt ist (107). SPIO (z. B.: Magtrace[®]; Endomagnetics, Cambridge, Vereinigtes Königreich Großbritannien und Nordirland) ist als Tracer für die Wächterlymphknotenbiopsie bei Brustkrebs von der European Medicines Agency (EMA) oder der U.S. Food and Drug Administration (FDA) zugelassen und wird weltweit verwendet.

Dieser Tracer kann in einer Zeitspanne von sieben Tagen bis zu 20 Minuten präoperativ injiziert werden (82). Intraoperativ werden SPIO-Partikel mit einer Sonde beziehungsweise einem Magnetometer detektiert, welches vergleichbar mit einer herkömmlichen Gammasonde ist, die zur Detektion von Tc^{99} verwendet wird. In den meisten Fällen, vor allem wenn die magnetische Lösung ein bis drei Tage präoperativ verabreicht wird, verfärben sich die Lymphknoten bräunlich. Dies unterstützt die Detektion des Sentinel Lymph Nodes (SLN) optisch (108, 109). Darüber hinaus kann der magnetische Tracer auch als Kontrastmittel für magnetresonanztomographische Aufnahmen genutzt werden (110, 111). Die Verwendung von SPIO kann die Probleme, welche mit der Nutzung von Tc^{99} assoziiert sind, deutlich reduzieren und im Fall der Radioaktivität sogar vermeiden. Parallel dazu erlaubt der Einsatz des magnetischen Tracers erhöhte Planungsflexibilität von Operationen, das Vermeiden von weiteren präoperativen Prozeduren, eine Reduktion des Patientendiskomforts und Verhinderung von Verzögerungen im präoperativen als auch im operativen Bereich (112-114). Nach der Erstbeschreibung von SPIO als Tracer für die Wächterlymphknotenbiopsie wurde in einer Vielzahl von Publikationen die Wirksamkeit von SPIO als Substanz für die Sentinel Node Biopsie nachgewiesen (99, 107-109, 115-118). Dennoch stuft die Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) e.V., eine selbständige Gemeinschaft der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) und der Deutschen Krebsgesellschaft e.V., SPIO für die Sentinel Node Biopsie nur mit einem +/- ein. Dahingegen wird die Verwendung von Technetium⁹⁹ mit einem ++ bewertet. Die Alteration der Bewertungen entsteht aus einem Mangel von Evidenz durch randomisierte Kontrollstudien (119). Dennoch beweisen Metaanalysen die nicht-Inferiorität von SPIO als Sentinelmarkierungssubstanz. Dies spiegelt sich in hohen Detektionsraten und niedrigen Falsch-Negativ-Raten wider (85, 99, 107, 120, 121). Die hohen Detektionsraten von SPIO im Rahmen der Sentinel Node Biopsie zeigen sich in einer Vielzahl von Äquivalenzstudien, in welchen die Patientinnen simultan mit SPIO, als auch mit einem radioaktiven Tracer, eventuell auch in Kombination mit Blue Dye, behandelt worden sind. Somit dienten die Patientinnen gleichzeitig als Studiengruppe sowie als Kontrollgruppe (108, 109, 115-117, 122, 123). Exemplarisch werden die Nordic SentiMag Study und die Central-European SentiMag Study dargestellt.

Die multizentrische Nordic SentiMag Study aus Skandinavien mit 206 Patientinnen untersuchte die Detektionsrate von SPIO im Vergleich zur dualen Markierung mit Technetium⁹⁹ und Blaufärbung. In die Studie wurden Patientinnen mit invasivem Mammakarzinom oder duktalem Carcinoma in situ mit geplanter Sentinel Node Biopsie eingeschlossen. Den Patientinnen wurden die drei Tracer sequentiell verabreicht. Als primären Endpunkt wählten die Autor*innen die Detektionsrate pro Fall und definierten eine 93 % Detektionsrate als untere Grenze, um die nicht-Inferiorität von SPIO zu bestätigen. Die Detektionsrate mit SPIO lag bei 97,6 % (201/206) und mit Technetium⁹⁹-Blue Dye bei 97,1 % (200/206) ($p=0.76$) (107).

Die Central-European SentiMag Study legte, ähnlich wie die Nordic SentiMag Study, die Detektionsrate pro Fall als primären Endpunkt fest. In dieser multizentrischen und multinationalen Studie wurde SPIO mit Technetium⁹⁹ als Tracer für die Wächterlymphknotenbiopsie verglichen. Eingeschlossen wurden insgesamt 150 Patientinnen mit invasivem Mammakarzinom oder duktalem Carcinoma in situ mit geplanter Sentinel Node Biopsie. Den Patientinnen wurden beide Tracer sequentiell verabreicht. Als Bestehensgrenze für eine nicht-Inferiorität von SPIO wurde von den Autor*innen eine Mindestdetektionsrate von 92 % festgelegt. Die Datenanalyse der Autor*innen zeigt eine Detektionsrate von 98 % (147/150; CI 94,8–99,4 %; $p=0.0017$) mit SPIO und 97,3 % (146/150; CI 93,9–99,1 %; $p=0.0060$) mit Technetium⁹⁹ (99).

Darüber hinaus berichtet die Arbeitsgruppe der Nordic Sentimag Study über die Nutzung von SPIO als alleinigen Tracer für die Sentinel Node Biopsie.

Die schwedische nicht-randomisierte Monos-Studie war zweiarmig aufgebaut. Der Studienarm wurde mit SPIO behandelt, wohingegen der Kontrollarm mit Technetium⁹⁹ und Blue Dye behandelt wurde. Falls im Kontrollarm präoperativ kein magnetisches Signal festgestellt werden konnte, wurde zusätzlich Blue Dye in die Brust injiziert. In die Studie wurden 338 Patientinnen mit invasivem Mammakarzinom oder duktalem Carcinoma in situ mit geplanter Sentinel Node Biopsie eingeschlossen. Die Anzahl der Patientinnen mit Studienarm betrug 183 und im Kontrollarm 155. Primäres Ziel der Studie war der Vergleich der Detektionsraten zwischen den beiden Tracern. Die Detektionsrate in der Studiengruppe betrug 95,6 % und in der Kontrollgruppe 96,9 % ($p=0.537$) (124).

1.2.3 Indocyaningrün

Erstmals wurde die Verwendung von fluoreszierendem Indocyaningrün (ICG) als Tracer für die Wächterlymphknotenbiopsie von Motomura et al. beschrieben (125). Ähnlich wie Technetium⁹⁹ und SPIO wird ICG subareolär oder intradermal injiziert. Es muss jedoch intraoperativ appliziert werden, da es eine kurze Halbwertszeit von drei bis vier Minuten aufweist (126). Für die Detektion ist keine Sonde notwendig. Der Farbstoff wird in Echtzeit durch eine Nahinfrarotkamera visualisiert. Besonders vorteilhaft ist die intraoperative Darstellung von lymphatischen Gefäßen und Lymphknoten ohne die Notwendigkeit einer Dissektion. Darüber hinaus können sich die Lymphknoten grün anfärben (85). Das System zeigt hohe Detektionsraten und niedrige Falsch-Negativ-Raten (127-129). Dennoch zeigt diese Technik Nachteile. ICG ist als Tracer für die Wächterlymphknotenbiopsie bei Brustkrebs weder von der European Medicines Agency (EMA) noch von der U.S. Food and Drug Administration (FDA) zugelassen und kann daher nur in klinischen Studien verwendet werden. Zudem muss nach der Injektion von ICG die Migrationsdauer des Tracers abgewartet werden. Diese liegt zwischen drei und 30 Minuten (130, 131). Unklarheiten bestehen darüber hinaus über das zu verabreichende Volumen und die dazugehörige Konzentration von ICG (128). Zusätzlich erschwert ein hoher BMI die Detektion erheblich, sodass die Bergung des SLN deutlich eingeschränkt wird (85, 131-133). Dies stellt ein Problem einer zunehmenden übergewichtigen Bevölkerung dar (134). Nach Inzision eines Lymphgefäßes kann es zum Austritt des Farbstoffes kommen. Der Ausfluss des Farbstoffes führt wiederum zu einem Leuchten, welches Strukturen überdeckt und somit die Detektion erschwert (85, 131, 135). Des Weiteren muss während der Nutzung des Kamerasystems das Licht des Operationsaals ausgeschaltet werden (85). Nicht zu vernachlässigen sind die Anschaffungskosten der Nahinfrarotkamera. Laut Goyal kostet das Photodynamic Eye (PDE; Hamamatsu Photonics, Hamamatsu, Japan) 50.000,00 € und eine Dosis ICG pro Patientin 25,00 € (130). Dennoch können auch andere Infrarotkamarasysteme verwendet werden, so auch dafür geeignete Laparoskopiesysteme (136). Am Beispiel des Campus Mitte der Charité kann so eine Synergie zwischen plastischer und onkologischer Mammakarzinomtherapie genutzt werden, denn das gynäkologische Operationsteam besitzt ein Nahinfrarotkamarasystem mit welchem nach plastischer Rekonstruktion die Perfusion der Haut mittels ICG überprüft werden kann (137).

ICG zeigt hohe Detektionsraten und niedrige Falsch-Negativ-Raten und erweist sich als Alternative zu Technetium⁹⁹. Dennoch ist ICG für die Verwendung als Tracer für die Wächterlymphknotenbiopsie weder von der EMA noch von der FDA zugelassen (131) und die AGO bewertet ICG, wie SPIO, mit einem +/-, da es an Evidenz aus großen randomisierten Studien fehlt (93, 127, 138).

1.2.4 Ultraschall und kontrastverstärkter Ultraschall

Die sonografische Untersuchung der Axilla ist im Allgemeinen eine kostengünstige, strahlungsfreie und schnelle Methode, um den axillären Lymphknotenstatus zu überprüfen. So empfiehlt die „European Society of Breast Imaging“ (EUSOBI) die Durchführung einer axillären Sonografie für eine Vielzahl von Indikationen (139). Die axilläre Sonografie zeigt hohe Detektionsraten für auffällige Lymphknoten, kann aber kaum Mikrometastasen detektieren (140). So zeigt sie eine hohe Spezifität, aber eine niedrige Sensitivität (141).

Zudem kann mit der einfachen Sonografie nicht zwischen Wächterlymphknoten und weiteren Lymphknoten unterschieden werden (140). Um dies zu ermöglichen ist die Verwendung von „contrast-enhanced ultrasound“ (CEUS; Deutsch: kontrastverstärkter Ultraschall) notwendig. Hierbei wird den Patientinnen eine Dispersion aus Phospholipid-stabilisierten Mikrobläschen, die Schwefelhexafluorid enthalten, periareolär und subdermal injiziert. Daraufhin können Lymphgefäße nachverfolgt und somit die Lymphknoten mittels Sonografie dargestellt werden. Nach sicherer Darstellung der Sentinel Nodes wird dieser markiert und kann in der darauffolgenden Operation entfernt werden (128, 140). Die Markierung des Wächterlymphknotens kann mittels Draht, Hautmarkierung, Clip, Seed oder Farbmarkierung durchgeführt werden (140). Die Markierung kann auch durch eine Nadelbiopsie ersetzt werden (142). Dies könnte potentiell die Durchführung einer operativen Wächterlymphknotenbiopsie verhindern (143).

Abgesehen von der Identifikation des Sentinel Nodes können eventuell durch die Musterung des Lymphknoten, nach Kontrastmittelgabe, metastatische Lymphknoten durch den Einsatz von CEUS detektiert werden (144).

Insgesamt herrscht Unklarheit über die genaue Detektionsrate; diese schwankt zwischen 70 % und 100 % (140). Zusätzlich gibt es kaum Angaben zur Falsch-Negativ-Rate. Nur eine Studie berichtet von einer Falsch-Negativ-Rate von 26,7 % (4/15) (145).

Zusammenfassend bedarf es hier weiterer großer randomisierter Studien, um Klarheit über die Detektionsrate, Falsch-Negativ-Rate, Spezifität und Sensitivität zu schaffen (128, 140, 145, 146).

1.2.5 Rituximab

Experimentelle Studien untersuchten die Verwendung von Rituximab, welches an ICG beziehungsweise Technetium⁹⁹ gebunden und als Tracer für die Sentinel Node Biopsie genutzt wurde. Rituximab ist ein chimärer (humaner/muriner) monoklonaler Antikörper, der an das CD20-Oberflächenantigen (Cluster of Differentiation 20) von Lymphozyten bindet (147). Dahinter steht die Idee, dass bei idealer Dosis einzig der Wächterlymphknoten markiert wird und keiner der nachgeschalteten Lymphknoten (147). Je nach zusätzlichem Tracer wird der Sentinel Node mittels Gammasonde oder Nahinfrarotkamera detektiert. Die Kombination aus Rituximab und ICG wurde bisher nur im Mausmodell untersucht, wohingegen die Kombination von Rituximab und Technetium⁹⁹ bei Patientinnen eingesetzt wurde. Die Ergebnisse dieser Studien zeigen einerseits hohe Detektionsraten und niedrige Falsch-Negativ-Raten und andererseits eine vergleichbare Rate von axillären Rezidiven wie die der NSABP B-32-Studie von Krag et al. (5, 148-150).

Dennoch ergeben sich bei der Verwendung von radioaktiv markiertem Rituximab dieselben Probleme wie bei der Verwendung von Technetium⁹⁹, welche man durch den Einsatz von alternativen Tracern, wie SPIO und ICG, umgehen wollte.

Daher bleibt es abzuwarten, ob weitere Forschungsgruppen den Einsatz von Rituximab mit ICG oder sogar mit SPIO untersuchen.

Nach unserem derzeitigen Wissenstand wurde bisher kaum untersucht, wie die Nutzung von SPIO an Stelle von Technetium⁹⁹ den klinischen Ablauf und die Behandlungskosten beeinflusst. Zudem werden Studien aus der Patientenperspektive immer wichtiger (151). Daher war es das Vorhaben dieser Studie, neben der Auswirkung durch die Nutzung des magnetischen Tracers auf den prä- und intraoperativen Ablauf und der Auswirkung auf die Vergütung im Rahmen des deutschen Gesundheitssystems auch den Patientendiskomfort zu evaluieren.

2. Methoden

2.1 Studiendesign

Zwischen Mai 2019 und Januar 2020 wurde alle Patientinnen, die wegen einer operativen Mammakarzinomtherapie im Brustzentrum der Charité Campus Mitte vorstellig wurden, die Teilnahme an der „Charité PRO Magtrace[®]“-Studie angeboten. Eingeschlossen wurden Patientinnen, bei welchen eine Mastektomie oder ein brusterhaltendes Verfahren mit Wächterlymphknotenbiopsie geplant war.

Ausschlusskriterien waren metastasierte und die Brustwand infiltrierende Mammakarzinome (cT4, cN1-3 und cM1), nicht einwilligungsfähige Patientinnen, Alter unter 40 Jahren oder dass eine bekannte BRCA 1/2 Mutation vorlag.

Wenn die Brustdichte der Patientinnen größer gleich Level C war; entsprechend der fünften Edition des ACR BI-RADS (American College of Radiology Breast Imaging-Reporting and Data System) (152, 153), oder eine hohe Wahrscheinlichkeit für ein Brust-MRT (Magnetresonanztomografie) in den nächsten fünf Jahren vorlag, wurden die Patientinnen ebenfalls nicht mit in die Studie aufgenommen.

Aufgrund der Zusammensetzung des magnetischen Tracers mussten alle Patientinnen mit einer bekannten Hämochromatose, oder einer Hypersensibilität gegenüber Eisenoxid und/oder Dextranverbindungen ausgeschlossen werden.

Die Teilnahme von Patientinnen mit einem Metallimplantat im Operationsgebiet (Brust oder Axilla) war zudem nicht gestattet, da dadurch die Detektion beeinträchtigt wird.

Insgesamt wurden 61 Patientinnen rekrutiert, von welchen zwei ausgeschlossen wurden. Eine Patientin unterschritt die Altersgrenze. Die zweite Patientin wurde mit Technetium⁹⁹ behandelt, obwohl sie der Magtrace[®]-Gruppe zugeteilt war und wurde deswegen ausgeschlossen. Daher wurden insgesamt 59 Patientinnen gleichermaßen in je zwei Gruppen aufgeteilt. Die Patientinnen wurden entweder der Studiengruppe (Wächterlymphknotenbiopsie mit dem magnetischen Tracer Magtrace[®] (Endomagnetics, Cambridge, Vereinigtes Königreich Großbritannien und Nordirland)) oder der Kontrollgruppe (konventionelle Wächterlymphknotenbiopsie mit dem radioaktiven Tracer Technetium⁹⁹) zugewiesen. Die Entscheidung über die Gruppenzuordnung erfolgte durch die behandelnden Chirurg*innen in Einverständnis mit der Patientin. Der Ablauf der Studie und die Gruppenzuordnung wird aus Diagramm 1 ersichtlich.

Die Studie wurde von der Ethikkommission der Charité – Universitätsmedizin Berlin geprüft und genehmigt. Alle Studienteilnehmerinnen wurden durch eine*n ärztliche*n Mitarbeiter*in des Brustzentrums aufgeklärt, erhielten vor einer endgültigen Entscheidung eine Patientenaufklärung und bestätigten die Teilnahme an der Studie schriftlich.

2.2 Endpunkte

Die primären Endpunkte der Studie waren die Dauer des präoperativen Markierungsprozesses und die Dauer der Wächterlymphknotenbiopsie beginnend mit der erstmaligen Inbetriebnahme der Sonde bis zur endgültigen Extraktion des Wächterlymphknotens.

Sekundäre Endpunkte waren die Auswertungen der Patientenschmerzniveaus, die Vergütung und die Liegedauer der Patientinnen.

2.3 Präoperative Tracerinjektion

Während der präoperativen ambulanten Vorstellung im Brustzentrum wurde den Patientinnen des Studienarms zwei Milliliter des magnetischen Tracers (Magtrace®, Endomagetics, Cambridge, Vereinigtes Königreich Großbritannien und Nordirland) appliziert. Nach zweimaliger Desinfektion der Haut wurde in allen 30 Fällen der Tracer interstitiell perimammilär in den äußeren oberen Quadranten der betroffenen Brust injiziert. Fünf Patientinnen erhielten die Injektion drei Tage präoperativ und 23 weitere Patientinnen einen Tag vor der Operation. Bei zwei Patientinnen wurde die Markierungsprozedur intraoperativ durchgeführt. Die Zeitmessung begann mit dem Entkleiden der Patientin und wurde gestoppt, sobald die Patientin wieder bekleidet war. Parallel zum Entkleiden der Patientinnen wurde die Injektion des magnetischen Tracers vorbereitet. Bei intraoperativen Injektionen begann die Zeitmessung mit der Vorbereitung der Injektion und endete mit der Entfernung der Nadel aus der betroffenen Brust. Intraoperativ wurde der magnetische Tracer nach Einleitung und Freigabe durch die Anästhesie injiziert. Abgesehen von der Gesamtdauer der Injektion wurden auch die einzelnen Zeitabschnitte der Injektionsvorbereitung, der Injektion selbst und der Injektionsnachbereitung gemessen.

Der Kontrollgruppe wurde entweder 40 MBq oder 180 MBq des Tc⁹⁹ (Tc-99m-NanoHSA, Rotop, Dresden, Sachsen, Deutschland) subkutan an vier periareolären einander gegenüber liegenden Injektionsstellen appliziert. Zuvor wurde die Haut

zweimalig desinfiziert. 40 MBq wurden verabreicht, wenn die Markierungsprozedur am selben Tag erfolgte wie die Operation, wohingegen 180 MBq injiziert wurden, wenn die Lokalisierungsprozedur einen Tag präoperativ stattfand. Direkt nach der Injektion wurden alle Patientinnen aufgefordert, ihre Brust in Richtung der Axilla für fünf Minuten zu massieren. Alle Injektion des radioaktiven Pharmakons fanden in der Klinik für Nuklearmedizin statt. Nach den internen Richtlinien wurde nach der Injektion des radioaktiven Tc^{99} eine Lymphszintigrafie zur Darstellung der abfließenden Lymphgefäße und Lymphknoten durchgeführt.

17 Patientinnen erhielten die Injektion von Tc^{99} am Tag der Operation und bei 12 Patientinnen wurde Technetium⁹⁹ einen Tag präoperativ verabreicht.

Falls nach fünfminütiger Massage in der Lymphszintigrafie keine Strukturen darstellbar waren, wurden die Patientinnen gebeten, die Brust nochmals zu massieren. Falls dies nicht zielführend war, wurden weitere 40 beziehungsweise 140 MBq Tc^{99} injiziert. Nach einer Reinjektion wurde keine weitere Lymphszintigrafie durchgeführt. Drei Patientinnen unterliefen einer Reinjektion.

Die Zeitmessung der konventionellen Lymphknotenmarkierung begann, sobald die Patientinnen die gynäkologische Station 107b des Bettenhochhauses der Charité Campus Mitte oder das Brustzentrum an diesem Campus verließen, um in die Klinik für Nuklearmedizin zu gelangen und stoppte, sobald die Patientinnen zurück an ihrem Ausgangsort ankamen. Dabei wurden der Hin- und Rückweg zur beziehungsweise von der Klinik für Nuklearmedizin, die Wartezeit vor und nach der Injektion, die Vorbereitungszeit für die Injektion, die Injektionsdauer und die anschließende Dauer der Lymphszintigrafie separat voneinander gemessen.

Bei 17 Patientinnen wurde die Prozedur am Tag der Operation durchgeführt und bei zwölf weiteren Patientinnen einen Tag präoperativ.

Alle Studienteilnehmerinnen wurden bei den präoperativen Markierungsprozeduren von einem Mitglied der Arbeitsgruppe Karsten-Speiser begleitet. Zudem wurde von diesem Mitglied die Zeit gemessen. Die Dauer der Prozeduren wurde mit der Stoppuhrapplikation eines iPhone 8 (Apple, Cupertino, Kalifornien, Vereinigte Staaten von Amerika) gemessen.

Dokumentiert wurden die Messpunkte mit einem eigens für die Studie erstellten Injektionsprotokoll.

2.4 Schmerzevaluation

Alle Patientinnen wurden unmittelbar vor und nach der Injektion des jeweiligen Tracers mit dem „QUIPS“ (= „Qualitätsverbesserung in der postoperativen Schmerztherapie“) -Schmerzfragebogen befragt. Der Fragebogen nutzt entweder numerische Analogskalen (von 1 bis 10) oder dichotome Antwortmöglichkeiten und besteht aus 16 standardisierten Fragen, welche nicht nur den akuten und chronischen Schmerz befragen, sondern auch Fragen über schmerzbedingte Einschränkungen und über medikamentöse als auch nicht-medikamentöse Schmerztherapie stellen. Da der Fragebogen auch akute Schmerzzustände abfragt, eignet er sich für invasive Prozeduren, die mit Schmerzen verbunden sind. Die erste Befragung der Patientinnen diente als Ausgangslage (Baseline). Um eine Änderung festzustellen, wurden die Patientinnen ein zweites Mal nach der Injektion befragt. Die Differenz zwischen zweiter Befragung und erster Befragung diente als Grundlage für die statistische Analyse.

Der hier verwendete Schmerzfragebogen wurde im Rahmen des QUIPS-Projekts des Universitätsklinikums Jena unter der Leitung von Prof. Dr. med. Winfried Meißner entwickelt. Das interdisziplinäre Projekt dient zur Verbesserung der Akutschmerztherapie in operativen Zentren und Krankenhäusern (154).

2.5 Intraoperativer Ablauf

57 von 59 Patientinnen erhielten entweder eine brusterhaltende Operation oder eine Mastektomie. Eine Patientin erhielt eine bilaterale Mastektomie und eine weitere Patientin nur eine Wächterlymphknotenbiopsie.

Insgesamt waren fünf verschiedene Chirurg*innen an der Studie beteiligt, welche alle mehrjährige Erfahrung in der Senologie besaßen.

Nach anästhesiologischer Einleitung, Abdeckung und Desinfektion wurde bei jeder Patientin die Einstichstelle der Tracerinjektion mit der jeweiligen Sonde, welche mit sterilen Abdeckungen überzogen wurden, untersucht, um zu prüfen, ob die jeweilige Sonde den dazu passenden Tracer detektieren kann.

Der magnetische Tracer Magtrace® wurde mit der Sentimag® Gen2-Sonde (Endomagnetics, Cambridge, Vereinigtes Königreich Großbritannien und Nordirland) und das radioaktive Technetium⁹⁹ mit dem Gamma Finder® II (W.O.M. WORLD OF MEDICINE GmbH, Berlin, Deutschland) detektiert. Bei allen 59

Studienteilnehmerinnen war dieser Test positiv, was bedeutet, dass in allen Fällen die Sonden über den Injektionsstellen ein starkes Signal anzeigten.

Die Zeitmessung der gesamten Operation begann mit dem ersten Schnitt, unabhängig davon, ob zuerst die Wächterlymphknotenbiopsie oder die Tumorresektion durchgeführt wurde und endete mit der letzten Hautnaht.

Die Dauer der Wächterlymphknotenbiopsie begann mit der ersten und endgültigen Nutzung der jeweiligen Sonde für die Biopsie und endete mit der Extraktion des Wächterlymphknotens. Die Sentimag® Gen2-Sonde musste vor der Nutzung kalibriert werden, wohingegen der Gamma Finder® II direkt einsatzbereit war. Die Dauer der Kalibrierung wurde mit gemessen. Während der Verwendung der Sentimag® Gen2-Sonde muss das herkömmliche Instrumentarium aus Edelstahl durch einen geeigneten Ersatz ausgetauscht werden. Hierfür wurden Instrumente aus Plastik verwendet. Dies ist deshalb zwingend notwendig, da sonst die Detektionsqualität des Magnetometers erheblich eingeschränkt wird. Hier kamen Plastikinstrumente von Aesculap (Tuttlingen, Deutschland) aus der SUSI®-Reihe zum Einsatz.

Der Wächterlymphknoten war definiert als der Lymphknoten mit dem höchsten ex vivo Signal. Nach der Entfernung überprüften die Operateur*innen das Signal ex vivo und untersuchten die Axilla auf weitere Signale. Falls in der Axilla das Restsignal größer gleich 10 % als das Signal des zuvor entfernten Lymphknotens ex vivo war, wurde die axilläre Prozedur fortgesetzt.

Bei allen 29 Patientinnen der Kontrollgruppe wurde nur ein Lymphknoten entfernt, wohingegen bei neun Fällen in der Studiengruppe mehr als ein Lymphknoten entfernt wurde. Bei zwei Patientinnen in der Studiengruppe wurde die SNB nach der Entfernung von fünf beziehungsweise sieben Lymphknoten, trotz axillärem Restsignal, welches größer als 10 % war, abgebrochen.

Die intraoperative Zeitmessung wurde von einem Mitglied der AG Karsten-Speiser durchgeführt, welches nicht an der Operation selbst beteiligt war und somit unabhängig und präzise die Zeit messen konnte. Dafür wurde die Stoppuhrapplikation eines iPhone 8 (Apple, Cupertino, Kalifornien, Vereinigte Staaten von Amerika) benutzt.

Die Messpunkte wurden mit einem eigens für die Studie erstellten OP-Protokoll dokumentiert.

2.6 Statistische Analyse und Datenerfassung

Klinische und pathologische Charakteristika aus den internen elektronischen Patientenakten (SAP, SAP SE, Walldorf, Deutschland) wurden in MS Excel 2016 (Microsoft, Redmond, Washington, Vereinigte Staaten von Amerika) gesammelt und mit SPSS Version 26.0 (IBM, Armonk, New York, Vereinigte Staaten von Amerika) statistisch analysiert.

Alle Patientendaten wurden pseudonymisiert und durch eine sechsstellige Identifikationsnummer vermerkt. Auf die verschlüsselten Daten haben nur autorisierte Mitglieder der Arbeitsgruppe Karsten-Speiser Zugriff.

Falls Patientinnen eine bilaterale Operation erhielten, wurden alle Datenpunkte außer das Alter, der Body-Mass-Index (BMI) und die Auswertung der Schmerzfragebögen als zwei verschiedene Fälle betrachtet. Dies wurde deshalb so gehandhabt, da die Therapie der jeweiligen betroffenen Brüste als unabhängig genug voneinander angesehen wurde. Abgesehen davon wurde die Dauer der Injektion separat, also für jede Brust einzeln, gemessen. Die Dauer für das Ent- und Bekleiden sowie der Weg zur nuklearmedizinischen Behandlung und zurück wurden in solchen Fällen doppelt gezählt.

Kolmogorov-Smirnov- und Shapiro-Wilk-Tests wurden durchgeführt, um die Daten auf Normalverteilung zu prüfen. Je nach Verteilung werden die Daten als Median (Interquartilenabstand, IQA) oder als Mittelwert (\pm Standardabweichung, SD) angegeben. Abhängig von der Verteilung wurden für kontinuierliche Datensätze der Mann-Whitney-U-Test oder der Zweistichproben-t-Test angewandt, wohingegen für kategoriale Daten der Chi-Quadrat-Test oder der Exakter-Fisher-Test verwendet wurde.

Ein p-Wert kleiner gleich 0.05 wurde als statistisch signifikant angesehen.

2.7 Wirtschaftliche Analyse

Alle 59 Patientinnen wurden für die chirurgische Therapie des Mammakarzinoms stationär aufgenommen und blieben über Nacht in der Klinik.

In Deutschland wird die stationäre Behandlung mit Fallpauschalen vergütet. Diese basieren auf dem G-DRG-System (German-Diagnosis-Related-Groups).

Um den Einfluss der zwei verschiedenen Markierungsmöglichkeiten auf Unterschiede in der Vergütung zu evaluieren, müssen die final zugeteilten DRGs der beiden Arme miteinander verglichen werden.

Alle Fälle wurden nach dem G-DRG 2019 gruppiert, auch wenn die Patientinnen im Jahr 2020 operiert worden sind. Dies beruht auf der jährlichen Anpassung des G-DRG-Systems (155). In der Technetium⁹⁹-Gruppe wurden alle 29 Patientinnen (100 %) 2019 operiert, wohingegen in der Magtrace[®]-Gruppe fünf der 30 Patientinnen (16,7 %) 2020 operiert wurden.

3. Ergebnisse

3.1 Studienkohorte

Insgesamt wurden die Daten von 59 Patientinnen analysiert. 30 Patientinnen der Studiengruppe wurden mit Magtrace® behandelt, wohingegen 29 Patientinnen mit dem konventionellen radioaktiven Technetium⁹⁹ therapiert worden sind.

Eine Übersicht der klinischen und histopathologischen Charakteristika der Kohorte ist in Tabelle 1 sichtbar.

Das Durchschnittsalter des Studienarms zum Zeitpunkt der Operation betrug 60,9 (SD 11,1) Jahre und das des Kontrollarms 62,6 (SD 13,3) Jahre ($p=0.594$). Das Tumorstadium, der Lymphknotenstatus, das Grading der Tumore, der HER-2-Status der Tumore, der histopathologische Typ, die Seite der betroffenen Brust, ob eine neoadjuvante Therapie durchgeführt wurde und ob ein begleitendes DCIS (duktales Carcinoma in situ) vorlag unterschied sich zwischen den beiden Gruppen nicht signifikant.

Allerdings zeigten sich signifikante Unterschiede im BMI (Body-Mass-Index; kg/m^2), welcher in der Magtrace®-Gruppe geringfügig höher war als im Vergleich zur Tc⁹⁹-Gruppe (Magtrace®: $24,8 \text{ kg}/\text{m}^2$ (IQA $22,9 \text{ kg}/\text{m}^2$ – $29,3 \text{ kg}/\text{m}^2$)); Tc⁹⁹: $23,1 \text{ kg}/\text{m}^2$ ($20,7 \text{ kg}/\text{m}^2$ – $25,5 \text{ kg}/\text{m}^2$), $p=0.028$). Zudem waren alle Tumore der Studiengruppe Östrogen-Rezeptor positiv, wohingegen nur 73,9 % der Karzinome der Kontrollgruppe einen positiven Östrogenrezeptorstatus aufwiesen (Magtrace®: 26/26 (100 %); Tc⁹⁹: 17/26 (73,9 %) $p=0.007$).

3.2 Präoperativer Ablauf

Unterschiede bezüglich der präoperativen Markierungsprozeduren sind in Tabelle 2 dargestellt. Die durchschnittliche Zeit, die Patientinnen für die präoperative Lokalisierungsprozedur aufbringen mussten, unterschied sich signifikant ($p<0.0001$).

So musste die Studiengruppe durchschnittlich 5,4 (SD 1,3) Minuten und die Kontrollgruppe 82 (SD 20) Minuten für den Markierungsprozess aufwenden.

Auch wenn die Zeit für die Lymphszintigrafie herausgerechnet wurde, verweilen die Patientinnen der Kontrollgruppe signifikant länger auf dem präoperativen Pfad (54,4 (SD 13,6) Minuten; $p<0.0001$) als die Studiengruppe. Bei der alleinigen Betrachtung der Injektionsdauer zeigte sich eine durchschnittliche Injektionszeit der Tracer in der Kontrollgruppe von 47 Sekunden und 68 Sekunden in der Studiengruppe (Tc⁹⁹: 47

Sekunden (IQA 41–74 Sekunden); Magtrace®: 68 Sekunden (IQA 48–101 Sekunden); $p=0.129$).

3.3 Intraoperativer Ablauf

Unterschiede in den operativen Verfahrensweisen und in den zeitlichen Umfängen der operativen Prozeduren sind in Tabelle 2 dargestellt. Insgesamt war bei 27 von 30 Patientinnen in der Studiengruppe und bei 26 von 29 Patientinnen der Kontrollgruppe die Sentinel Node Biopsie erfolgreich (Magtrace®: 90 %; Tc⁹⁹: 89,6 %; $p=1.000$). Die Anzahl der entfernten Lymphknoten variiert stark. Zwar wurde im Median bei beiden Gruppen ein Lymphknoten entfernt, doch die Spannweiten unterscheiden sich signifikant (Magtrace®: 1–7; Tc⁹⁹: 1–1; $p<0.0001$). Pro Patientin wurde in der Kontrollgruppe ein Lymphknoten entfernt. In der Studiengruppe wurde bei 21 Patientinnen ein Lymphknoten entfernt. Bei zwei Patientinnen wurden zwei Lymphknoten extrahiert und bei zwei weiteren drei Lymphknoten. Insgesamt vier Lymphknoten wurden bei zwei Patientinnen geborgen, bei einer Patientin fünf. Einer Patientin wurden insgesamt sieben Lymphknoten entnommen.

Die Dauer bis zur Entfernung des Wächterlymphknotens war in der SPIO-Gruppe nicht signifikant kürzer als in der Technetium⁹⁹-Gruppe (Magtrace®: 5 (3–15) Minuten versus Tc⁹⁹: 10 (7–15) Minuten; $p=0.151$). Auch die Dauer der gesamten axillären Prozedur, welche die Entnahme weiterer Lymphknoten, die nicht als SLN definiert waren, beinhaltete, war in der Studiengruppe geringfügig, aber nicht signifikant, kürzer (Magtrace®: 9 (4–15) Minuten versus Tc⁹⁹: 10 (7–15) Minuten; $p=0.412$). Die jeweilige Gesamtdauer der operativen Therapie, also Tumorsektion und Wächterlymphknotenbiopsie, unterschied sich nicht signifikant (Magtrace®: 74 (58–99) versus Tc⁹⁹: 71 (56–87) Minuten; $p=0.891$).

In 20 Fällen waren die Lymphknoten durch die Nutzung von Magtrace® braun gefärbt.

In der SPIO-Gruppe wurden 18 Patientinnen brusterhaltend operiert und in der Technetium⁹⁹-Gruppe 22. Die restlichen 12 Patientinnen der Studiengruppe wurden mastektomiert, wohingegen sich nur sechs Patientinnen in der Kontrollgruppe einer Mastektomie unterzogen und eine Patientin in dieser Gruppe nur eine Wächterlymphknotenbiopsie erhielt. Eine Patientin im Magtrace®-Arm unterzog sich einer bilateralen Mastektomie.

Die Wächterlymphknotenbiopsie wurde in 31 Fällen durch den Brustschnitt durchgeführt (Magtrace®: 19; Tc⁹⁹: 12) und in 28 weiteren Fällen durch einen zusätzlichen axillären Schnitt (Magtrace®: 11; Tc⁹⁹: 17).

3.4 Schmerzniveaus

Bezüglich der wahrgenommenen Schmerzen vor und nach der Markierungsprozedur konnten keine relevanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden. Das mediane Schmerzlevel nach der Injektion des Tracers betrug in der Technetium⁹⁹-Gruppe 0 (0–1), wohingegen die Patientinnen der Magtrace®-Gruppe keine Schmerzen nach der Injektion angaben (0).

Nach der präoperativen Markierungsprozedur kam es in keiner der Gruppen zu Einschränkungen der Mobilität oder Atmung. Keine der Patientinnen gab Müdigkeit, Übelkeit, Schwindel oder eine Beeinträchtigung der Stimmung an.

Die Gruppen unterscheiden sich jedoch signifikant in der Anzahl der beantworteten Schmerzfragebögen (Magtrace®: 22 (73,3 %) versus Tc⁹⁹: 28 (96,5 %); p=0.026). Zwei Patientinnen der Studiengruppe konnten bezüglich der Schmerzen nicht befragt werden, da die Injektion des magnetischen Tracers intraoperativ und somit nach anästhesiologischer Einleitung stattfand.

3.5 Ökonomische Auswertung

3.5.1 DRG-System

Als Grundlage für das seit 2004 eingeführte G-DRG-System (German-Diagnosis Related Groups), diente das australische System (156). Hierbei handelt es sich um ein prospektives Zahlungssystem, über das medizinische Leistungen in Krankenhäusern abgerechnet werden (157). Dies bedeutet, dass die Vergütung unabhängig von der tatsächlich erbrachten Leistung auf einer festgelegten Summe basiert. So erhalten Kliniken einen festen Betrag, der sich aus der stationären Aufnahme und der zugrundeliegenden DRG ergibt. Hierbei bildet die internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (englisch: „International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems“ (ICD)) die Grundlage für die Gruppierung und Codierung von Hauptdiagnosen und relevanten Nebendiagnosen, wohingegen Behandlungen und Prozeduren mit dem Operationen- und Prozedurenschlüssel (OPS) codiert werden (158).

In diesem Zusammenhang muss der Case Mix Index (CMI; Synonym: Fallschwere-Index) erläutert werden. Dieser beschreibt die durchschnittliche Schwere beziehungsweise klinische Komplexität der Patientenfälle. Der CMI soll den gesamten Ressourcenaufwand widerspiegeln (159). Der Index stellt den Mittelwert der Durchschnittsverhältnisse dar, wobei ein Wert größer 1 durchschnittliche komplexere Patientenfälle abbildet und ein Wert kleiner 1 simplere Fälle. Damit ermöglicht ein CMI über eins eine höhere durchschnittliche Vergütung (160). Kliniken erhalten einen festgelegten Betrag für jede DRG. Diese Summe soll alle aufgewendeten Ressourcen abbilden und die Kosten decken. Theoretisch sollen Überschüsse aus weniger komplexen Fällen die zusätzlichen Kosten von komplexeren Fällen ausbalancieren.

Zusätzlich beeinflusst die Verweildauer von Patientinnen die Vergütung.

Unterschreiten Patientinnen die untere Grenzverweildauer kommt es zu Abschlägen der Fallpauschale, wohingegen beim Überschreiten der oberen Grenzverweildauer ein Zuschlag pro Tag auf die Fallpauschale aufsummiert wird. Dieser Zuschlag ist kaum kostendeckend. Damit soll eine übermäßige Verweildauer ohne Indikation verhindert werden.

3.5.2 Vergütung

In unserer Studie unterschieden sich die jeweiligen DRGs signifikant zwischen den beiden Gruppen. Im Magtrace[®]-Arm zeigte sich eine höhere Vergütung bei höherem CMI. Eine Analyse der ICD- und OPS-Codes, welche der DRG zugrunde liegen, zeigte, dass der Unterschied in den DRGs zwischen den beiden Gruppen nicht abhängig von der Methodik der Wächterlymphknotenbiopsie, sondern von der jeweiligen gewählten Operationsmethode der Brust (Mastektomie versus brusterhaltende Operation) ist.

Die Verwendung von Magtrace[®] generierte keinen weiteren OPS-Code, wohingegen die konventionelle Markierung mit Technetium⁹⁹ einen zusätzlichen OPS-Code erzeugte. Dieser entstand durch die Klinik für Nuklearmedizin am Campus Charité Mitte. Um Veränderungen zwischen den Gruppen festzustellen, musste allen Magtrace[®]-Fällen der gleiche OPS-Code hinzugefügt werden. Dies führte dennoch zu keiner Änderung der DRGs in der Magtrace[®]-Gruppe. Daraus lässt sich ableiten, dass die Verwendung von Magtrace[®] als Markierungssubstanz für die Sentinel Node

Biopsie die DRG nicht verändert und die Vergütung somit hauptsächlich von der durchgeführten Tumoroperation der Brust abhängig war.

3.5.3 Auswirkungen auf die Liegedauer

Patientinnen wurden einen Tag präoperativ stationär aufgenommen, wenn diese entweder eine lange Anreise zur Klinik hatten oder eine herabgesetzte altersbedingte Belastbarkeit, im Sinne eines Frailty-Syndroms (161), bestand. Im Magtrace®-Arm gab es insgesamt neun präoperative Tage und in der Tc⁹⁹-Gruppe zwölf präoperative Tage (p=0.589).

Die mediane Liegedauer in der Magtrace®-Gruppe betrug 4 (IQA 3–7) Tage, respektive 4 (IQA 3–5) Tage in der Technetium⁹⁹-Gruppe (p=0.683). Da die DRGs zwischen den beiden Gruppen eine große Abweichung aufzeigten, bedingt durch die unterschiedlichen Tumoroperationen, wurde die Liegedauer mit der InEK-Benchmark (InEK: Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus) zwischen den beiden Gruppen verglichen. Die InEK-Benchmark gibt die durchschnittliche Liegedauer eines Patienten oder einer Patientin während der Behandlung in Deutschland an. Diese Verweildauer errechnet sich aus einer Stichprobe aller Patientinnen in Deutschland, die zwei Jahre zuvor in derselben DRG behandelt worden sind. Nach Berechnung der InEK-Benchmark zeigte sich eine durchschnittliche Liegedauer von 92 % in der Magtrace®-Gruppe und 94 % in der Technetium⁹⁹-Gruppe. Dies bedeutet, dass die Patientinnen der Magtrace®-Gruppe das Krankenhaus zu 8 % schneller verlassen konnten und die Patientinnen in der Technetium⁹⁹-Gruppe 6 % schneller als vergleichbare Patientinnen im Rest von Deutschland.

4. Diskussion

4.1 Wesentliche Ergebnisse der Studie

Das Ziel unserer Studie war es zu überprüfen, ob der Einsatz von Magtrace® als Tracer für die Wächterlymphknotenbiopsie den präoperativen Markierungsprozess und die Dauer der Sentinel Node Biopsie verkürzt. Zusätzlich sollte in Erfahrung gebracht werden, ob die Verwendung von Magtrace® Einfluss auf die Vergütung und den Patientenkomfort nimmt.

Die durchgeführte Studie konnte zeigen, dass sich der präoperative Markierungsprozess signifikant verkürzt. Die Patientinnen in der Magtrace®-Gruppe verbrachten im Durchschnitt 5,4 (SD 1,3) Minuten auf dem präoperativen Behandlungspfad, wohingegen die durchschnittliche Behandlungsdauer der Technetium⁹⁹-Gruppe 82 (SD 20) Minuten betrug ($p < 0.0001$). Auch nach Subtraktion der Dauer für die Lymphszintigrafie nach Tc⁹⁹-Injektion zur Darstellung der anreichernden Lymphknoten, verbringen die Patientinnen in der Technetium⁹⁹-Gruppe deutlich länger auf dem präoperativen Behandlungspfad (54,4 (SD 13,6) Minuten; $p < 0.0001$). Die Dauer der Sentinel Node Biopsie war in der Magtrace®-Gruppe kürzer, jedoch nicht signifikant. Die Gesamtdauer der Operationen, die Schmerzlevels der Patientinnen und die Liegedauer unterschieden sich zwischen den beiden Gruppen kaum. Zudem änderte der Einsatz von Magtrace® die Vergütung basierend auf dem G-DRG-System nicht.

4.2 Vorteile durch die Nutzung von SPIO

4.2.1 Bewertung von SPIO als Tracer für die Sentinel Node Biopsie

Die AGO bewertet SPIO als Tracer für die Wächterlymphknotenbiopsie mit einem +/-, wo hingegen Technetium⁹⁹ als Tracer mit ++ bewertet ist. Diese Abweichung ergibt sich aus dem Mangel an randomisierten Kontrollstudien von SPIO (93).

Leider wurde diesbezüglich die geplante randomisierte kontrollierte MAGSTAR-Studie vor Beginn der Durchführung abgebrochen. Die Arbeitsgruppe aus London wollte die magnetische Wächterlymphknotenbiopsie mit der dualen Markierung mit Technetium⁹⁹ und Blue Dye vergleichen (162).

Bei den meisten durchgeführten Studien zur Nutzung von SPIO als Tracer handelt es sich um Äquivalenzstudien, in welchen die Patientinnen sowohl als Studien-, als auch als Kontrollgruppe dienten (99, 107-109, 115, 117, 123, 124).

Darüber hinaus berichtet eine Studie über die Nutzung von SPIO als Tracer im Vergleich zur dualen Markierung (1, 124). Die schwedische nicht-randomisierte Monos-Studie berichtet über die Nutzung von SPIO als alleinigen Tracer. Die an zwei Krankenhäusern durchgeführte Studie bestand aus dem Studienarm, welcher mit SPIO behandelt wurde, wohingegen der Kontrollarm mit Technetium⁹⁹ und Blue Dye behandelt wurde. Falls im Kontrollarm präoperativ kein magnetisches Signal festgestellt werden konnte, wurde zusätzlich Blue Dye in die Brust injiziert. Dies war in 92 (50 %; 92/183) Prozeduren der Fall. In die Studie wurden 338 Patientinnen mit invasivem Mammakarzinom oder duktalem Carcinoma in situ mit geplanter Sentinel Node Biopsie eingeschlossen. Die Anzahl der Patientinnen mit Studienarm betrug 183 und im Kontrollarm 155. In der endgültigen Analyse wurden im Studienarm 182 Patientinnen und 183 Prozeduren evaluiert und im Kontrollarm 155 Patientinnen und 159 Prozeduren.

Primäres Ziel der Studie war der Vergleich der Detektionsraten zwischen den beiden Tracern. Die Detektionsrate pro Patientin mit der Verwendung von Blue Dye betrug in der Studiengruppe 95,6 % (175/183) und in der Kontrollgruppe 96,9 % (154/159; $p=0.537$) (124). Der spezifischere Vergleich der Detektionsraten von den Tracern ohne die Verwendung von Blue Dye zeigt eine Detektionsrate pro Patientin von 93,4 % (171/183) in der SPIO-Gruppe und 95,6 % (152/159; $p=0.629$) in der Technetium⁹⁹-Gruppe. Zudem berichten die Autoren und Autorinnen, dass es keinen Unterschied bezüglich der Detektion von tumorbefallenen Lymphknoten gab (SPIO mit Blue Dye: 24/26 versus Technetium⁹⁹ mit Blue Dye: 27/30; $p=1.000$; SPIO ohne Blue Dye: 24/26 versus Technetium⁹⁹ ohne Blue Dye: 25/30, $p=0.431$).

Abgesehen hiervon berichtet eine Arbeitsgruppe aus Hong Kong über eine retrospektive Datenauswertung von über 333 magnetisch durchgeführten Sentinel Node Biopsien. Im Gegensatz zur Monos-Studie wurden die Patientinnen nur mit SPIO behandelt. Die Autor*innen berichten über eine Erfolgsrate von 98,8 % (329/333). Dabei wurden insgesamt 1514 Wächterlymphknoten entnommen (118). Beide Arbeitsgruppen schlussfolgern, dass SPIO als Tracer für die Sentinel Node Biopsie eine Alternative zum herkömmlichen Technetium⁹⁹ sein kann (118, 124). Die Autor*innen einer Netzwerkmetaanalyse, welche verschiedene Möglichkeiten der Wächterlymphknotenmarkierung verglichen, berichten über eine Detektionsrate von 97,4 % (95 % CI 96,3–98,6) für SPIO und eine Falsch-Negativ-Rate von 4,0 % (95 % CI 1,9–6,1). Die angegebenen Werte werden durch eine weitere Metaanalyse aus

Großbritannien bestätigt. Die Autoren und Autorinnen verglichen in dieser Metaanalyse insgesamt sieben Äquivalenzstudien. Die magnetischen Sentinel Node Biopsien waren in dieser Metaanalyse in insgesamt 1089 von 1122 Prozeduren (97,1 %) erfolgreich. Die Falsch-Negativ-Rate beträgt 8,4 %. Die Autor*innen geben die Falsch-Negativ-Rate als Quotient an. Im Zähler stehen die durch die jeweilige Methode nicht entdeckten tumorbehafteten Lymphknoten, wohingegen im Nenner alle tumorbehafteten Lymphknoten stehen, die mittels Wächterlymphknotenbiopsie entdeckt wurden.

In gänzlicher Zusammenschau der verfügbaren Literatur in Kombination mit unserer Studie zeigt SPIO hohe Detektionsraten und niedrige Falsch-Negativ-Raten (1, 85, 121).

Im Vergleich zu unserer Studie zeigen sich in den Äquivalenzstudien, der Monos-Studie, der retrospektiven Datenauswertung aus Hong Kong und den Metaanalysen höhere Detektionsraten bei der Verwendung von SPIO für die Wächterlymphknotenbiopsie. Im Studienarm unserer Studie war die Sentinel Node Biopsie in 27 von 30 Fällen erfolgreich. Somit zeigte sich eine Detektionsrate von 90 % (1).

Wie bereits erwähnt, stuft die AGO, wegen des Fehlens von randomisierten Kontrollstudien trotz der guten vorgestellten Studienergebnisse, SPIO als Tracer für die Sentinel Node Biopsie mit einem +/- ein. Der Mangel an randomisierten Kontrollstudien ist wahrscheinlich darin begründet, dass durch die sehr hohen Detektionsraten von Technetium⁹⁹, eventuell auch in Kombination mit Blue Dye, eine sehr hohe Fallzahl notwendig wäre, um die Überlegenheit von SPIO darzustellen (124). So berichtet die Arbeitsgruppe der Monos-Studie über die Notwendigkeit einer Fallzahl von 32.290 Patientinnen bei 80 % statistischer Power und $p < 0.05$, wenn die Detektionsraten von Technetium⁹⁹ bei 97,1 % und die für SPIO bei 97,6 % liegen würden (124). Im Vergleich dazu wurde insgesamt 362 mal die Diagnose bösartige Neubildung der Brustdrüse der Mamma (ICD-10-Code 50) in der Klinik für Gynäkologie mit Brustzentrum am Campus Mitte der Charité registriert (163).

4.2.2 Erhöhte Flexibilität im klinischen Alltag

Die Grundlage für die Vereinfachung des Behandlungsablaufes liegt an den Eigenschaften des magnetischen Tracers. Die Nutzung unterliegt, im Gegensatz zum radioaktiven Tracer, keinen bestimmten Regulationen, bedarf also keinen

bestimmten weiteren Vorsichtsmaßnahmen und keiner zusätzlichen Weiterbildung. Einzig muss Magtrace® zwischen +2 °C und +30 °C ohne Temperaturschwankungen gelagert werden (164). Hinzu kommt die vollständige Unabhängigkeit von nuklearmedizinischen Einrichtungen, Personal und Lieferketten, welche die komplexe Herstellung und Lieferung von Tc⁹⁹ betreffen. Die stärkste Auswirkung auf die klinische Routine hat der lange Zeitrahmen, in dem der magnetische Tracer injiziert werden kann. Magtrace® kann in einem Zeitraum von 20 Minuten bis zu sieben Tagen präoperativ appliziert werden.

Durch den Einsatz von SPIO als Markierungssubstanz reduziert sich nicht nur der Arbeitsaufwand vor der Operation im Sinne einer massiven Zeitersparnis, sondern es kommt auch zur Simplifizierung des präoperativen Ablaufes und gesteigerter Planungsfreiheit des operativen Ablaufes (165). So verbrachte die Magtrace®-Gruppe im Durchschnitt 5,4 (SD 1,3) Minuten auf dem präoperativen Behandlungspfad, wohingegen die Technetium⁹⁹-Gruppe hier 82 (SD 20) Minuten verweilte. Abgesehen davon müssen Patientinnen nicht mehr den zusätzlichen Behandlungspfad der Nuklearmedizin durchlaufen, sondern könnten bei ihrer Vorstellung im Brustzentrum oder gar intraoperativ mit dem magnetischen Tracer behandelt werden. In Bezug auf die intraoperative Injektion von SPIO muss erwähnt werden, dass mehrere Publikationen zeigen, dass eine intraoperative Markierung mit Technetium⁹⁹ möglich ist (112, 166-168). Auch in Deutschland gab es Versuche mit intraoperativen Tc⁹⁹-Markierungen, allerdings in der Therapie des Vulvakarzinoms (169). Dennoch sind beim Umgang mit radioaktiven Materialien im Operationsaal weitere Vorkehrungsmaßnahmen notwendig, welche den intraoperativen Prozess verkomplizieren und eventuell verlängern (170, 171). Zudem besteht in solchen Abläufen eine Abhängigkeit von nuklearmedizinischen Einrichtungen.

Durch den Verzicht auf zusätzliche präoperative Behandlungen wird einerseits der Patientenkomfort erhöht und andererseits der operative Ablauf gesichert, da es nicht mehr zu Verzögerungen durch vorgeschaltete Prozeduren vor der Operation kommen kann.

Der lange Injektionszeitraum erhöht auch die Flexibilität in der Operationsplanung. Durch den langen zeitlichen Rahmen für eine Injektion von Magtrace® kann auch nach Sonn- und Feiertagen, beziehungsweise an Tagen ohne nuklearmedizinische Betreuung, die erste Operationsposition mit einer Sentinel Node Biopsie besetzt werden. Zudem können Operationstermine, solange sie noch im Rahmen des

Injektionszeitraumes sind, verschoben werden. Dies ermöglicht kurzfristige Änderungen und ein schnelles Reagieren auf unvorhersehbare Ereignisse, wie zum Beispiel auf Verschiebungen im Operationsplan durch Notfälle. Mit der herkömmlichen radioaktiven Methode wäre eine Reinjektion notwendig. Der lange Injektionszeitraum könnte die Behandlung vor allem für ältere Patientinnen mit einer langen Anreise beziehungsweise Patientinnen aus ländlichen Regionen mit einer Unterversorgung an medizinischen Einrichtungen vereinfachen, da hier auf unnötige Konsultationen, präoperative stationäre Aufnahmen oder Lymphszintigrafie verzichtet werden kann (1).

Der Mehrwert von Lymphszintigrafie für die Sentinel Node Biopsie ist umstritten, da gezeigt wurde, dass der Wissenszuwachs durch die visuelle Darstellung die Effektivität der Wächterlymphknotenbiopsie kaum beeinflusst (172).

Die Prozessoptimierung des präoperativen Settings kann weiter gesteigert werden, indem, im Falle eines nicht palpablen Brusttumors, auf eine radiografische Drahtmarkierung des Tumors verzichtet wird. Anstelle dessen kann unter sonografischer Kontrolle im Brustzentrum selbst bei der präoperativen Vorstellung der Patientin ein radioaktiver beziehungsweise magnetischer Seed platziert werden (113, 114, 173, 174). Die Durchführbarkeit einer dualen magnetischen Markierung mit einem magnetischen Seed, Magseed® und Magtrace® wurde bereits beschrieben und auch an unserer Klinik durchgeführt (175). Schließlich kann der Einsatz von magnetischen Markierungsmodalitäten zu einem einzeitigen Ablauf im präoperativen Behandlungspfad (Abbildung 2) führen. Hierbei werden alle notwendigen präoperativen Maßnahmen in einem Krankenhausbesuch erledigt. Dies reduziert weitere Krankenhausbesuche und in unserem Fall eine beziehungsweise zwei weitere präoperative Behandlungstermine. Insgesamt scheinen Patientinnen den einzeitigen präoperativen Ablauf zu präferieren (176).

Des Weiteren wird angenommen, dass nach Wächterlymphknotenbiopsie mit Magtrace® bei Patientinnen mit cT1-2 Tumoren eine adjuvante Strahlentherapie erfolgen kann, ohne, dass eine erhöhte bestrahlungsbedingte Toxizität und Unverträglichkeit, im Sinne einer Radiodermatitis oder strahlungsinduzierte Fibrose, besteht (177, 178). Dennoch wurde hier nur eine Datenauswertung ohne Kontrollgruppe vorgenommen. Um die Schlussfolgerung der Autor*innen zu bestätigen, dass die Radiotherapie nach Wächterlymphknotenbiopsie mit Magtrace®

keine erhöhte Toxizität aufweist, müsste dies mit einer Kontrollgruppe verglichen werden (177, 178).

In der von uns durchgeführten Studie wurden keine Unterschiede zwischen den beiden Gruppen bezüglich der Schmerzauswertung festgestellt. Dennoch ist davon auszugehen, dass die präoperative Injektion von Magtrace[®] keine zusätzliche Belastung für die Patientinnen darstellt. Es ist anzunehmen, dass dadurch der Patientenkomfort gesteigert werden könnte, da keine weitere Behandlung in einer weiteren Einrichtung notwendig ist, die im Durchschnitt in unserer Studie 82 Minuten dauerte (179).

4.2.3 Verzicht auf Radioaktivität

Abgesehen von der Reduktion des organisatorischen Aufwandes durch den Einsatz von SPIO, kann zusätzlich auf Radioaktivität verzichtet werden. Dies vermindert nicht nur die Strahlenexposition für die Behandelten, sondern auch für die Therapeut*innen und Mitarbeiter*innen, die Kontakt zu den Patientinnen beziehungsweise dem exzidierten Gewebe haben. Dennoch sind nach Injektion des radioaktiven Tracers keine gesonderten Schutzmaßnahmen notwendig(180).

Trotzdem ist die Strahlenbelastung, der die Patientinnen nach der Injektion von Technetium⁹⁹ für die Sentinel Node Biopsie ausgesetzt sind, je nach Injektionsmodus gleich beziehungsweise bis zu viermal so hoch wie der eines Transatlantikfluges (Technetium⁹⁹: 0,2 mSv versus Transatlantikflug: 0,05 mSv) (181-183).

So wurde berichtet, dass nach durchschnittlich 333 Wächterlymphknotenbiopsien der Grenzwert für die effektive Dosis zum Schutz von Einzelpersonen in der Bevölkerung von einem Millisievert überschritten wurde. Dennoch führen Kimura et al. an, dass die intraoperative Dosis variieren und somit der Grenzwert der jährlichen effektiven Dosis mit einer geringeren Anzahl an Operation erreicht werden kann (184, 185).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die intraoperative Strahlung für das Personal minimal ist (180, 186). Allerdings sollte die Anzahl der Operation für Schwangere begrenzt sein und unter 100 Prozeduren liegen (184, 187-189).

Eine Vielzahl der Patientinnen aus unserer Studie befürwortet den Verzicht auf Radioaktivität.

4.3 Intraoperatives Setting

Obwohl die magnetische Wächterlymphknotenbiopsie neu in der Klinik für Gynäkologie mit Brustzentrum am Campus Charité Mitte etabliert wurde, gelang eine sehr schnelle Adaptation. Dies zeigt sich in unserer Studie vor allem darin, dass die Dauer für die Exstirpation des Sentinel Nodes mit SPIO kürzer war, wenn auch nicht signifikant (Magtrace®: 5 (3–15) Minuten versus Technetium⁹⁹: 10 (7–15) Minuten; $p=0.151$). Dies gilt auch für die Dauer der gesamten axillären Prozedur, was die Exstirpation von weiteren Lymphknoten beinhaltete (Magtrace®: 9 (4–15) Minuten versus Technetium⁹⁹: 10 (7–15) Minuten; $p=0.412$). Vor jeder Detektion muss die Sentimag® Gen2-Sonde auf das in der Umgebung herrschende Magnetfeld neu kalibriert werden. Zudem muss während der Nutzung der Sentimag® Gen2-Sonde auf metallische Operationsinstrumente verzichtet werden, da diese die Detektion erheblich beeinträchtigen. Anstatt der herkömmlichen Metallinstrumente werden Plastikinstrumente verwendet. Trotz des jeweiligen Pausierens der Operation und des Wechsels der Instrumente, dauert die Wächterlymphknotenbiopsie mit SPIO nicht länger, sondern ist diese sogar kürzer. Der schnellen Adaptation liegt eine steile Lernkurve zu Grunde. Diese ergibt sich hauptsächlich daraus, dass die Nutzung der Sentimag® Gen2-Sonde ähnlich der der Gammasonde ist. Zusätzlich unterstützt die Braunverfärbung der Lymphknoten die Prozedur visuell und vereinfacht den Vorgang (Abbildung 1) (109, 115, 116). Eventuell könnte die Verfärbung, wie bei der Verwendung von Blue Dye, für unerfahrene Operateur*innen von Nutzen sein und das operative Verfahren vereinfachen (95, 190). Weitere Institutionen berichten ebenfalls über steile Lernkurven (107, 191). Trotz der kürzeren Dauer für die axilläre Prozedur wurden in der Magtrace®-Gruppe mehr Lymphknoten entfernt (Magtrace®: 1 (1–7) Lymphknoten versus Technetium⁹⁹: 1 (1–1) Lymphknoten). Dies ist auch in der Literatur beschrieben (99, 107, 109, 115, 116, 192). Die genaue Zahl der zu entfernenden Sentinel-Lymphknoten ist umstritten. Die Literatur legt nahe, dass der zusätzliche Wissensgewinn durch die Entfernung von mehr als vier oder fünf Lymphknoten nur marginal ist (41, 43, 193-195).

Eine Vielzahl von Studien zeigt, dass mit der Verwendung von SPIO geringfügig mehr maligne Lymphknoten entdeckt werden, als wenn Technetium⁹⁹ als Tracer verwendet wird (99, 107, 109, 116, 123). Dazu muss erwähnt werden, dass in unserer Studie bei insgesamt zwei von sieben Patientinnen mit pathohistologischem Nachweis von Lymphknotenmetastasen die magnetische

Wächterlymphknotenbiopsie keine Detektion ermöglichte. Beide Patientinnen, bei denen die magnetische Markierungsmöglichkeit versagte, waren über 75 Jahre alt und hatten einen erhöhten BMI von über 29 kg/m². In der pathohistologischen Untersuchung zeigte sich bei beiden das Tumorstadium T2 und der Lymphknotenstatus pN1. Die Patientencharakteristika korrelieren mit denen aus der „Central-European SentiMag study“ von Thill et al., bei welchen sowohl die radioaktive als auch die magnetische Markierung versagte (99).

Um die Migration des magnetischen Tracers nach intraoperativen Injektionen zu verbessern, wurde vorgeschlagen, die Injektionsstelle an der Brust in Richtung der Axilla mit einem Neodym-Magneten zu überfahren. Die Autor*innen zeigten, dass nach Anwendung dieser Methode ein besseres axilläres Signal festzustellen war, dennoch kam es trotz dieser Anwendung zu keiner Verkürzung der Dauer von SPIO-Injektion bis zur Entfernung des Sentinel Nodes. Zudem gibt es in dieser Studie keine Kontrollgruppe, da die vier Gruppen sich in der Dauer der Anwendung und in der genauen Ausführung der Methode unterscheiden (196).

4.4 Nachteile und mögliche Komplikationen bei der Verwendung von SPIO

4.4.1 Kontraindikationen für die Verwendung von Magtrace®

Die Verwendung von Magtrace® für die Sentinel Node Biopsie ist kontraindiziert, wenn Patientinnen unter einer Unverträglichkeit beziehungsweise Allergie gegenüber Eisen- oder Dextranverbindungen oder Hämochromatose leiden. Zudem kann eine magnetische Wächterlymphknotenbiopsie nicht durchgeführt werden, wenn im Operationsgebiet metallische Geräte, wie ein Herzschrittmacher oder Gelenkprothesen, implantiert sind.

Es ist es von immenser Bedeutung die angeführten Kontraindikationen anamnestisch zu eruieren, da somit unnötige Folgekomplikationen verhindert werden können. Denn ähnlich wie bei Technetium⁹⁹ und Blue Dye kann es zu anaphylaktischen Reaktionen kommen (197-199). In der von uns durchgeführten Studie kam es zu einer anaphylaktischen Reaktion nach der Injektion von SPIO, welche folgenlos therapiert werden konnte.

4.4.2 Detektionsschwierigkeiten bei erhöhtem BMI

Die Detektion mit SPIO kann bei übergewichtigen Patientinnen erschwert sein, da das Signal mit zunehmender Tiefe abgeschwächt wird (130). Im Kontrast dazu steht, dass die Dauer der Wächterlymphknotenbiopsie in unserer Studie in der Magtrace[®]-Gruppe kürzer war, obwohl die Magtrace[®]-Gruppe durchschnittlich einen höheren BMI aufwies, als die Tc⁹⁹-Gruppe.

4.4.3 Verfärbung der Injektionsstelle

Nach der Injektion von Magtrace[®] kann es zu bräunlichen Verfärbungen an der Einstichstelle kommen. Dies kann zur Beeinträchtigung des kosmetischen Outcomes führen, was die Lebensqualität der Betroffenen potentiell negativ beeinflusst (200). Die Vermeidung von bräunlichen Stellen ist daher essentiell, da die Verfärbungen über 36 Monate anhalten können (107, 201). Die Flecken verblassen allerdings im Laufe der Zeit und Patientinnen beschreiben die Läsionen als nicht störend. Dies wurde in verschiedenen Studien im Rahmen der Nachsorge, bei welchen der Verlauf der Verfärbung überwacht wurde, gezeigt (107, 124, 201, 202).

Die bräunlichen Hautverfärbungen wurden in unserer Studie nicht explizit erfasst, dennoch berichten einige Patientinnen bei der Wiedervorstellung im Brustzentrum über anhaltende bräunliche Läsionen an der Injektionsstelle. Eine Auswertung der Häufigkeiten von Hautverfärbungen im Zusammenhang mit dem Einsatz von Magtrace[®] ist aktuell in Durchführung im Brustzentrum der Charité.

4.4.4 Eingeschränkte Durchführbarkeit von Magnetresonanztomografien

Abgesehen von der möglichen Reduktion der Ästhetik führt die Akkumulation der verbleibenden SPIO-Partikel zu Schwierigkeiten bei der Durchführung von Magnetresonanztomografien der Brust. Hier kommt es zur Ausbildung von Artefakten, da ferromagnetische Objekte zu einer starken Inhomogenität in Magnetfeldern führen. Folge davon sind Verzerrungen und lokale Intensitätsverluste in der Umgebung der verbleibenden Eisenoxidpartikel. Dabei kann es nicht nur zur Einschränkung der Befundbarkeit kommen, sondern teilweise auch zur unmöglichen Interpretation der Aufnahmen. Letzteres wurde in einer Fallstudie mit einer Patientin, welche eine brusterhaltende Therapie erhielt, gezeigt. Hier waren MRT-Aufnahmen der Brust nach sechs und zwölf Monaten, wenn diese mit einer magnetischen Flussdichte von 3 Tesla aufgenommen wurden, nicht interpretierbar (203). Nach 18

Monaten sind alle Aufnahmen, auch die zuvor nicht befundbaren, zwar noch artefaktlastig, aber interpretierbar (203). Es ist jedoch auch beschrieben, dass bei Patientinnen nach einer brusterhaltenden Operation nach durchschnittlich 40 Monaten die Aufnahmequalität eingeschränkt und die Inhalte nur unzureichend interpretierbar waren (204). Dies stellt ein besonderes Problem für Patientinnen mit erblichem Brustkrebs dar (205). In einer Fallstudie wurde dargelegt, dass Artefakte in einer Mammografieaufnahme, ausgelöst durch SPIO-Residuen, einen Tumor nachahmten. In diesem speziellen Fall war eine MRT-Aufnahme zur Klärung notwendig (206). In einer weiteren Fallstudie waren Artefakte in der nativen MRT-Aufnahme sichtbar, welche durch SPIO ausgelöst worden waren und einen Tumor maskierten. Erst nach intravenöser Gabe von gadoliniumhaltigem Kontrastmittel konnte dieser demaskiert werden (207).

Besonders betroffen wären hiervon Patientinnen mit einer BRCA-Mutation, symptomatische Patientinnen nach onkoplastischer Brustrekonstruktion oder Patientinnen, bei welchen eine MRT-Aufnahme zur endgültigen Diagnosestellung notwendig ist (208, 209). Um dieses Problem in unserer Studie von Beginn an zu verhindern, schlossen wir alle Patientinnen mit einer bekannten BRCA 1 oder 2 Mutation von der Studienteilnahme aus.

Da hier die Evidenz- und Studienlage sehr dünn ist, ist weitere Forschung notwendig. Besonders interessant zu beleuchten wäre, wie und in welcher Geschwindigkeit SPIO-Partikel degradieren und welche MRT-Aufnahmeprotokolle Artefakte durch SPIO-Reste minimieren.

Weitere Erkenntnisse über die Durchführbarkeit von MRT-Aufnahmen nach Sentinel Node Biopsie mit Eisenoxid sollte die angekündigte Studie von Karakatsanis et al. „POSTMAG MRI“ bringen (210).

4.4.5 Lösungsansätze für die Komplikationen nach der Verwendung von Magtrace®

Um beide Probleme, die Braunfärbung der Haut und die Artefaktbildung, zu reduzieren, wurde postuliert, dass eine geringere Dosis als die herkömmliche Dosis von 2 Millilitern Magtrace® die Problematik reduzieren könnte (207). Hierzu wurden kürzlich zwei Studien veröffentlicht, welche beide bestätigen, dass eine Dosis von einem Milliliter Magtrace® die Rate von Braunverfärbungen, bei gleichbleibender, teils besserer Detektionsrate, reduziert (211, 212). Abgesehen davon wurde

beschrieben, dass das Auftreten und die Intensität von Verfärbungen mit tiefen peritumoralen Injektionen reduziert werden kann und diese zudem im Laufe der Zeit schneller verblassen als bei retroareolären Injektionen (124, 210, 213).

Aus unserer klinischen Erfahrung zeigt sich, dass das tiefe und sehr langsame Injizieren des Tracers das Auftreten von Verfärbungen reduziert. Auch bei der peritumoralen Injektion bleibt die Detektionsrate sehr hoch, vergleichbar mit der retroareolären Injektion (213). Theoretisch verbleibt nach Exzision des Tumors bei peritumoralen Injektionen nur noch ein kleiner Teil der zuvor applizierten Menge des magnetischen Tracers, was wiederum das Auftreten von postoperativen Artefakten minimieren könnte (210). Dieser Ansatz wird in der „POSTMAG MRI“-Studie untersucht (210).

Zusammenfassend sollte sich eine Dosis von einem Milliliter Magtrace® gepaart mit einer peritumoralen langsamen Injektion als vorteilhaft erweisen. Weitere Studien zu einer eventuellen Dosisreduktion wären aufschlussreich, um optimale Bedingungen für Patientinnen und Therapeut*innen zu ermöglichen.

4.5 Vergütung und Liegedauer

4.5.1 Finanzielle Aspekte bei der Verwendung von Magtrace®

Die Analyse der Vergütung nach dem DRG-System ergab in unserer Studie einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Dieser beruht jedoch nicht auf dem Einsatz von Magtrace® als Sentinelmarkierungssubstanz, sondern ergibt sich aus den durchgeführten Operationsmethoden (Mastektomie versus brusterhaltende Verfahren). Die Verwendung von Magtrace® ändert jedoch die zugrunde liegende DRG für die Vergütung nicht.

Für jede Technetium^{99m}-Markierung wurden im Jahr 2019 360,00 € von der Klinik für Nuklearmedizin am Campus Charité Mitte veranschlagt (1). Diese beinhalteten die Kosten für das medizinische Personal, Material, Infrastruktur und Verwaltung. Nicht einberechnet sind die Kosten für eine Gammasonde von circa 15.000 € (130).

Demgegenüber stehen die Injektionskosten für zwei Milliliter Magtrace®. Diese setzen sich aus den Kosten von 250,00 € für zwei Milliliter Magtrace® und den Personalkosten zusammen, welche sich aus der durchschnittlichen Dauer der Injektion und dem durchschnittlichen Gehalt eines Arztes beziehungsweise einer Ärztin nach Tarifvertrag ergeben (Tabelle 3). Darüber hinaus müssen die Anschaffungskosten für die Sentimag® Gen2-Sonde und von Magtrace® bedacht

werden. Die Preise für die Sonde und Magtrace[®] selbst sind verhandlungsabhängig und unterscheiden sich daher zwischen Kliniken. Laut Goyal kostet die Sentimag[®] Gen2-Sonde 25.000,00 € und eine Dosis Magtrace[®] pro Patientin (zwei Milliliter) 250,00 € (130). Rechnerisch führt dies zu einer Kostensenkung von 110,00 € pro Fall, wenn die Injektionskosten nicht beachtet werden. Die Kostenreduzierung durch den Einsatz von Magtrace[®] deckt somit den Anschaffungspreis der Sentimag[®] Gen2-Sonde nach 227 durchgeführten Wächterlymphknotenbiopsien. Eine Dosis von einem Milliliter, welche sich bezüglich der Detektionsrate auch als effektiv erwies (211, 212), könnte den Preis pro Patientin weiter reduzieren. Bei dieser Dosis würde man im Vergleich zu Technetium⁹⁹ 235,00 € pro Prozedur sparen und die Kosten für die Sentimag[®] Gen2-Sonde wären nach 107 durchgeführten Wächterlymphknotenbiopsien beglichen. Daran anknüpfend sind weiterführende Studien von Interesse, die eine sukzessive Reduktion der Dosis überprüfen würden. Folglich könnte sich eine zusätzliche Kostenersparnis ergeben und die potentiellen Nachteile einer Magtrace[®]-Injektion könnten weiter minimiert werden.

Zusätzlich kann die Injektion von SPIO delegiert werden und intraoperativ nach der anästhesiologischen Einleitung, aber vor dem sterilen Abwaschen, verabreicht werden. Dies führt zur Prozessoptimierung und massiven Reduktion der Schmerzwahrnehmung bei Patientinnen. In Anbetracht der intraoperativen Injektion müssen mögliche Zusatzkosten in Betracht gezogen werden, da nach der Injektion mindestens 20 Minuten vergehen müssen, bevor mit der Prozedur begonnen werden kann (124). Am Campus Mitte der Charité würde dies, bei durchschnittlich ungefähr 20,00 € Operationssaalkosten pro Minute (Stand 2019), die Kosten um circa 400,00 € erhöhen. Inkludiert sind die Kosten für die Anästhesie, die Pflege- und Funktionsdienste sowie für die Infrastrukturkosten. Nicht inkludiert sind die Kosten für die Operateur*innen. Beispielhaft erhöht die Wartezeit insgesamt die Kosten um 426,61 €, wenn die Operateur*innen ein*e Oberärzt*in ab dem 4. Jahr und ein*e Assistenzärzt*in ab dem 2. Jahr sind. In Tabelle 4 sind die Kosten der 20-minütigen Wartezeit, für jede ärztliche Gehaltsstufe, abgebildet (2). Zusätzlich zur Wartezeit für die Migration des Tracers müssen die Zeiten für Injektionsvor- und -nachbereitung sowie die Injektionsdauer berücksichtigt werden. Unterdessen kann in einer optimalen Umgebung die Injektionsvorbereitung während der anästhesiologischen Einleitung, die Injektion selbst direkt nach Freigabe durch die Anästhesie und die

Nachbereitung während des sterilen Abwaschens der Patientin durchgeführt werden. Damit kommt es zur optimalen Ausnutzung und Minimierung der Leerlaufzeiten.

4.5.2 Kostenersparnisse durch verkürzte Liegedauern

Die Liegedauer der beiden Gruppen unterschied sich nicht wesentlich (Magtrace®: 4 (IQA 3–7) Tage versus Tc⁹⁹: 4 (IQA 3–5) Tage; $p=0.683$). In der Magtrace®-Gruppe gab es insgesamt neun präoperative Tage und in der Tc⁹⁹-Gruppe zwölf präoperative Tage.

Präoperative Tage werden nicht von der Vergütung gedeckt, erhöhen die Gesamtkosten und mindern die Rentabilität. Die Kostenerhöhung beträgt pro Tag 350,00 € am Campus Mitte der Charité.

Die präoperativen Tage in der SPIO-Gruppe hätten bei besserer Aufklärung des Personals und strikterer Einhaltung von internen Richtlinien bezüglich der vorzeitigen stationären Aufnahme von Patientinnen vermieden werden können. Daher ist davon auszugehen, dass es bei zukünftiger Verwendung von Magtrace® zur Vermeidung von präoperativen stationären Aufnahmen und somit zur Verhinderung von zusätzlichen Kosten kommt.

Zudem kann es zu bei der Verwendung von Magtrace® zu einer weiteren Kostenreduktion durch die frühere Entlassung der Patientinnen kommen. Begründet ist dies dadurch, dass die Patientinnen des Magtrace®-Arms in unserer Studie die Klinik zu 8 % früher verließen, als vergleichbare Patientinnen im Rest von Deutschland (1).

4.6 Weitere Verwendungsmöglichkeiten von SPIO

4.6.1 SPIO als Kontrastmittel für MRT-Aufnahmen

Obwohl die Verwendung von SPIO zu Artefakten in MRT-Aufnahmen führt, ist in mehreren Publikationen beschrieben, dass SPIO auch als Kontrastmittel für verschiedene Organsysteme genutzt werden kann (214). So auch für das axilläre Staging bei Brustkrebs (110, 111). Es zeigen sich hohe Detektionsraten, wenn USPIO (Ultrasmall Superparamagnetic Iron Oxide) als Kontrastmittel verwendet wird (111, 215-219). Bei USPIO handelt es sich um SPIO-Partikel, welche kleiner als 50 Nanometer sind (106). Eine Metaanalyse aus 2011 berichtet von einer gepoolten Sensitivität von 98 % (Konfidenzintervall: 61–100 %) und Spezifität von 95 % (Konfidenzintervall: 72–100 %) für die Detektion von Metastasen in axillären

Lymphknoten bei Brustkrebs (220). Zwei weitere Metaanalysen zeigen ähnliche Werte, wobei die diesjährige Metaanalyse nur als Abstract zur Verfügung steht (221, 222). Dennoch sind die Detektionsraten aufgrund von geringer örtlicher Auflösung bei kleinen metastatischen Lymphknoten und gerade bei Mikrometastasen zu gering. Dies erhöht in diesen Fällen die Falsch-Negativ-Rate und die Patientinnen benötigen trotzdem eine Wächterlymphknotenbiopsie (110, 215, 217-219). Es muss angemerkt werden, dass Mikrometastasen als prognostischer Faktor umstritten sind (29, 223, 224).

In drei weiteren Publikationen wird berichtet, dass SPIO in einer zweizeitigen Prozedur als Kontrastmittel in MRT-Aufnahmen und darauffolgend als intraoperativer Tracer für die Sentinel Node Biopsie genutzt wurde (225-227). Zwei dieser Studien verwendeten Sienna+[®], den Vorgänger von Magtrace[®], als Tracer (108, 226). Hier lag der Grundgedanke in der Ersetzung der präoperativen Lymphszintigrafie (226). Ahmed et al. postulieren, dass basierend auf den bildlichen Befunden der SPIO-MRT-Aufnahmen eine selektive axilläre chirurgische Therapie durchgeführt werden kann und, wenn keine nodalen Metastasen detektiert werden, sogar darauf verzichtet werden kann. Dies begründen die Autor*innen einerseits mit der hohen Rate an tumorfreien Lymphknoten nach SNB und dass andererseits zunehmende Hinweise darauf bestehen, dass Patientinnen mit einer geringen Krankheitslast der Axilla nicht von der axillären chirurgischen Therapie profitieren (227-229).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Studienlage sehr dünn ist und es weiterer großer randomisierter Studien bedarf, um den Nutzen von SPIO unterstützter MRT-Aufnahmen zu belegen. Bis dato ersetzt eine SPIO-MRT-Aufnahme die Sentinel Node Biopsie nicht. Zudem fehlt es an einheitlichen und standardisierten MRT-Aufnahmeprotokollen, klaren Kriterien für die Einstufung von nodalen Metastasen, eindeutig definierten Zeitpunkten und Dosen von SPIO für die Injektion (110, 220).

Dennoch könnte eine SPIO-unterstützte MRT-Aufnahme gerade bei postoperativ veränderter Lymphdrainage behilflich sein, wie zum Beispiel bei einem rezidivierenden Mammakarzinom (82, 230, 231).

Abgesehen von der Detektion von axillären Lymphknoten lässt sich diese Methode auch für die Detektion von Lymphknoten im Kopf-Hals-Bereich und im Becken anwenden (232, 233).

4.6.2 SPIO in der Therapie des DCIS

Zudem könnte die Verwendung von SPIO als Tracer nicht nur bei Brustkrebs, sondern auch bei DCIS (duktales Carcinoma in situ) eine neue Strategie etablieren. Eine SNB sollte bei einem DCIS nur unter bestimmten Voraussetzungen durchgeführt werden. Dies ist der Fall, wenn eine Wächterlymphknotenbiopsie aus technischen Gründen postoperativ nicht mehr möglich ist, zum Beispiel nach einer totalen Mastektomie.

Darüber hinaus argumentieren einige Autor*innen, dass bei hohem Malignitätsverdacht und der wahrscheinlich folgenden pathohistologischen Hochstufung eines DCIS zu einem invasiven Mammakarzinom, die Durchführung einer SNB bei brusterhaltender Therapie sinnvoll wäre (234-238).

Dennoch empfehlen die AGO, die derzeitigen S3-Leitlinien und weitere Autor*innen keine Durchführung einer SNB bei DCIS bei geplanter brusterhaltender Therapie, denn der Zugewinn an Informationen ist nur gering. Dies führt zu einer weiteren Reduktion der Invasivität und potentiellen Morbidität (4, 24, 239-243).

Um die Problematik unnötiger chirurgischer Eingriffe zu umgehen und die Möglichkeit einer SNB nach Mastektomie zu bewahren, könnte der Einsatz von SPIO bei der primären chirurgischen Therapie nützlich sein, denn Magtrace[®] ist bis zu einem Monat nach der Injektion nachweisbar (124, 244). Dies kann genutzt werden, um nach primärer Therapie der Brust in einem zweiten operativen Verfahren, nach pathohistologischer Diagnose eines invasiven Mammakarzinoms, eine Sentinel Node Biopsie durchzuführen. So zeigt eine Interim-Analyse der SentiNot-Studie, dass SPIO alleine in 37 von 40 Fällen den Sentinel Node in sekundären Wächterlymphknotenbiopsien detektiert. In Kombination mit Blue Dye steigt die Detektionsrate auf 100 % (40/40); wohingegen die Detektion mit Technetium⁹⁹ und Blue Dye in 26 von 40 Fällen erfolgreich war. Wenn Patientinnen zuvor mit einer brusterhaltenden Therapie behandelt worden waren, liegt die Detektionsrate von SPIO bei 100 % (30/30) und von Technetium⁹⁹ bei 53 % (16/30). Nach Mastektomie konnten beide Tracer bei 7 von 10 Patientinnen erfolgreich den Sentinel detektieren; falls Blue Dye hinzugefügt wurde, erhöht sich die Detektionsrate nur bei SPIO auf 100 % (10/10) (245). Ein Nachtrag der Autor*innen bestätigt die Ergebnisse der ersten Zwischenanalyse der SentiNot-Studie (246). Die hohe Diskrepanz zwischen den beiden Tracern bezüglich der Detektionsrate begründen die Autor*innen in der postoperativ veränderten Lymphdrainage (245). Das Konzept zeigt sich als

vielversprechend, da es unnötige Wächterlymphknotenbiopsien und die damit verbundene Morbidität (247, 248) reduzieren könnte. Dennoch sind weitere Studien notwendig, um die vorzeitigen Ergebnisse der SentiNot-Studie zu bestätigen und um insbesondere die Falsch-Negativ-Rate zu eruieren.

4.7 Limitationen der Studie

Die Aussagekraft unserer Studie ist limitiert durch die kleine Patientenzahl (n=59) und den Verzicht auf eine randomisierte Gruppenzuteilung der Patientinnen. Zudem ist die Aussagefähigkeit der ökonomischen Analyse eingeschränkt, da sowohl Patientinnen mit brusterhaltenden Operationen als auch mit Mastektomien in der Auswertung mit inbegriffen waren. Außerdem wäre es sinnvoller gewesen, die Erfahrung der Patientinnen mittels „Patient Reported Experience Measures“ (PREM) abzufragen, anstatt mit Schmerzfragebögen den Patientenkomfort zu evaluieren.

4.8 Ausblick

Derzeit kann weder auf die Sentinel Node Biopsie verzichtet werden, noch kann diese durch ein anderes Verfahren für das axilläre Staging abgelöst werden. Es bleibt dennoch abzuwarten, ob weniger invasive Verfahren, wie SPIO-unterstützte MRT-Aufnahmen durch verbesserte Aufnahmemodalitäten und -protokolle, die Wächterlymphknotenbiopsie ersetzen können. Zudem ist das Prozedere bei initial befallenen Lymphknoten nach neoadjuvanter Systemtherapie uneinheitlich. Daher sind die Ergebnisse der INSEMA und AXSANA-Studie von großer Bedeutung, um Klarheit zu schaffen, ob auf eine SNB in bestimmten Konstellationen verzichtet werden kann und welches Verfahren für die Durchführung nach initial befallenen Lymphknoten am besten geeignet ist.

4.9 Zusammenfassung

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass SPIO als Tracer für die Sentinel Node Biopsie vergleichbar hohe Detektionsraten, niedrige Falsch-Negativ-Raten und eine steile Lernkurve aufweist. Zudem erhöht der Einsatz von Magtrace® die Planungsflexibilität im klinischen Alltag immens und führt zu Zeitersparnissen für die Patientinnen auf dem präoperativen Pfad. Abgesehen davon kann die Nutzung von SPIO die Operationsdauer verkürzen, zur Reduktion von präoperativen stationären

Aufnahmen führen, die Liegedauer verkürzen und schließlich zu Kostensenkungen führen.

Vor allem ländliche Regionen mit einer medizinischen Unterversorgung profitieren von der Unabhängigkeit von nuklearmedizinischen Einrichtungen, denn dadurch können trotzdem Wächterlymphknotenbiopsien durchgeführt und die bestmögliche Versorgung angeboten werden.

Für die Steigerung des Patientenkomfort und einer vollumfassenden Schmerzfreiheit von der Prozedur, ist eine intraoperative Injektion zu bevorzugen. Dennoch kann dies die intraoperativen Kosten erhöhen, weswegen in Zusammenschau aller Faktoren die Injektion während der präoperativen Vorstellung am sinnvollsten ist.

Schließlich kann die Etablierung einer eisenbasierten Sentinelmarkierungssubstanz der erste Schritt in Richtung einer patientenzentrierten und eventuellen ambulanten operativen Therapie sein.

5. Anhänge

<i>Tabelle 1: Klinische und pathologische Charakteristika der beiden Patientengruppen</i>			
	Magtrace® (n=30)	Technetium⁹⁹ (n=29)	p-Wert
Alter (Jahre)			0.594 ^a
Mittelwert (SD)	60,9 (11,1)	62,6 (13,3)	
BMI (kg/m²)			0.028^b
Median (IQA)	24,8 (22,9–29,3)	23,1 (20,7–25,5)	
Fehlend	1	0	
Betroffene Brust*			0.301 ^c
Links	17 (53,6 %)	12 (41,4 %)	
Rechts	13 (43,4 %)	17 (58,6 %)	
Tumor Stadium			0.904 ^d
pTis	1 (3,3 %)	0 (0 %)	
pT0	1 (3,3 %)	2 (6,9 %)	
pT1	13 (43,3 %)	11 (37,9 %)	
pT2	13 (43,3 %)	13 (44,8 %)	
pT3	2 (6,7 %)	3 (10,3 %)	
Fehlend	0	0	
Lymphknoten Stadium			0.761 ^d
pN0	22 (73,3 %)	21 (72,4 %)	
pN1	8 (26,7 %)	6 (20,7 %)	
pN2	0 (0 %)	1 (3,4 %)	
pNX	0 (0 %)	1 (3,4 %)	
Fehlend	0	0	
Tumor Grading			0.077 ^d
G1	6 (22,2 %)	1 (3,8 %)	
G2	19 (70,4 %)	19 (73,1 %)	
G3	2 (7,4 %)	6 (23,1 %)	
Fehlend**	3	3	

Histopathologischer Tumortyp			0.091^d
NST	16 (55,2 %)	21 (77,8 %)	
ILC	9 (31 %)	2 (7,4 %)	
Andere	4 (13,8 %)	4 (14,8 %)	
Fehlend	1	2	
Östrogenrezeptorstatus			0.007^d
Positiv	26 (100 %)	17 (73,9 %)	
Negativ	0 (0 %)	6 (26,1 %)	
Fehlend	4	6	
HER 2-Status			0.117 ^d
0	8 (32 %)	7 (30,4 %)	
0–1	1 (4 %)	0 (0 %)	
1+	15 (60 %)	9 (39,1 %)	
2+	1 (4 %)	4 (17,4 %)	
3+	0 (0 %)	3 (13 %)	
Fehlend	5	6	
Neoadjuvante Systemtherapie			0.470
Ja	3 (10,3 %)	6 (20,7 %)	
nein	26 (89,7 %)	23 (79,3 %)	

SD: Standardabweichung; BMI: Body-Mass-Index in kg/m²; IQA: Interquartilsabstand; DCIS: Duktales Carcinoma in situ; NST: Invasives Karzinom kein spezieller Typ; ILC: Invasives lobuläres Karzinom; HER 2: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2

Fett dargestellte p-Werte sind signifikant.

^a Zweistichproben-t-Test; ^b Mann-Whitney-U-Test; ^c Chi-Quadrat-Test; ^d Exakter Fisher-Test,

***In der Magtrace[®]-Gruppe wurde eine bilaterale Mastektomie durchgeführt.**

****Nach histopathologischer Auswertung fehlt das Grading insgesamt sechsmal: Viermal gelang eine Komplettremission nach neoadjuvanter Systemtherapie, in den beiden weiteren Fällen wurde einmal histopathologisch ein metaplastisches Karzinom festgestellt und andererseits ein duktales Carcinoma in situ diagnostiziert.**

Quelle: Adaptiert von Shams et al. (1).

Tabelle 2: Daten aus den prä- und intraoperativen Abläufen

	Magtrace® (n=30)	Technetium⁹⁹ (n=29)	p-Wert
Anzahl der Durchgeführten Operationen			0.158 ^c
Brusterhaltende Verfahren	18 (60 %)	22 (76 %)	
Mastektomie	12 (40 %)	6 (21 %)	
Wächterlymphknoten-biopsie	0 (0 %)	1 (3 %)	
Injektion des Tracers			< 0.0001^c
Am OP-Tag	0 (0 %)	17 (58,6 %)	
Ein Tag präoperativ	23 (76,7 %)	12 (41,4 %)	
Drei Tage präoperativ	5 (16,7 %)	0 (0 %)	
Intraoperativ	2 (6,7 %)	0 (0 %)	
Dauer der präoperativen Markierungsprozedur (Minuten)			< 0.0001^a
Mittelwert (SD)	5,4 (1,3)	82 (20)	
Fehlend	1	0	
Dauer der präoperativen Markierungsprozedur ohne Lymphszintigrafie (Minuten)			< 0.0001^a
Mittelwert (SD)	5,4 (1,3)	54,4 (13,6)	
Fehlend	1	0	
Wächterlymphknoten-biopsie erfolgreich			1.000 ^c
Ja	27 (90 %)	26 (89,6 %)	
Nein	3 (10 %)	3 (10,3 %)	
Anzahl der entfernten Lymphknoten			< 0.0001^b
Median (Spannweite)	1 (1–7)	1 (1–1)	

Dauer der Wächterlymphknotenbiopsie (Minuten)[†]			0.151 ^b
Median (IQA)	5 (3–15)	10 (7–15)	
Fehlend	3	3	
Dauer der gesamten axillären Prozedur (Minuten)^{††}			0.412 ^b
Median (IQA)	9 (4–15)	10 (7–15)	
Fehlend	3	3	
Braun gefärbte Wächterlymphknoten			
Ja	20 (100 %)		
Nein	0 (0 %)		
Fehlend	10		
Dauer der gesamten Operation			0.891 ^b
Median (IQA)	74 (58–99)	71 (56–87)	
ausgefüllte Schmerzfragebögen (QUIPS)			0.026^c
Ja	22 (75,9 %)	28 (96.5 %)	
Nein	7 (24,1 %)	1 (3,5 %)	
Liegedauer der Patientinnen (Tage)			0.683 ^b
Median (IQA)	4 (3–7)	4 (3–5)	
Anzahl der präoperativen stationären Tage			0.589 ^b
	9	12	
<p><i>SD: Standardabweichung; IQA: Interquartilsabstand; QUIPS: Qualitätsverbesserung in der postoperativen Schmerztherapie</i> <i>Fett dargestellte p-Werte sind signifikant.</i> ^a Zweistichproben-t-Test; ^b Mann-Whitney-U-Test; ^c Exakter Fisher-Test, [†] Dauer von der ersten und definitiven Benutzung der Sonde für die Wächterlymphknotenbiopsie bis zur Bergung des Wächterlymphknotens ^{††} Dauer von der ersten und definitiven Benutzung der Sonde für die Wächterlymphknotenbiopsie bis zur Bergung des letzten Lymphknotens Quelle: Adaptiert von Shams et al.(1).</p>			

Tabelle 4: Kosten der 20-minütigen Wartezeit nach Magtrace®-Injektion je nach ärztlicher Gehaltsstufe

	ab dem 1. Jahr	ab dem 2. Jahr	ab dem 3. Jahr	ab dem 4. Jahr	ab dem 5. Jahr	ab dem 6. Jahr
Ärzt*in	9,50 €	9,98 €	10,46 €	10,93 €	11,41 €	11,89 €
	ab dem 1. Jahr	ab dem 4. Jahr	ab dem 7. Jahr	ab dem 10. Jahr	ab dem 13. Jahr	
Fachärzt*in	12,54 €	13,59 €	14,52 €	15,71 €	16,63 €	
Oberärzt*in	15,71 €	16,63	17,65 €			
CA-Vertreter*in	18,48 €					

CA-Vertreter*in: Chefärzt*in-Vertreter*in

Dieser Berechnung liegt der Minutenverdienst der jeweiligen Tarifgruppe zu Grunde. Diese kalkuliert sich aus dem 42-Wochenstundengehalt dividiert durch 168 Stunden (42-Wochenstunden multipliziert mit 4 Wochen ergeben 168 Arbeitsstunden pro Monat). Daraus ergibt sich das Stundengehalt. Dieses dividiert durch 60 ergibt das Minutengehalt, welches wiederum multipliziert mit 20 Minuten die oben genannten Werte ergibt. Die Entgelte sind aus der Entgelttabelle „Ärztlicher Dienst“ der Charité entnommen, die seit dem 1. Oktober 2019 gilt (2).

Tabelle 3: Kosten der durchschnittlichen Injektionsdauer (5,4 Minuten) von Magtrace® je nach ärztlicher Gehaltsstufe

	ab dem 1. Jahr	ab dem 2. Jahr	ab dem 3. Jahr	ab dem 4. Jahr	ab dem 5. Jahr	ab dem 6. Jahr
Ärzt*in	2,57 €	2,69 €	2,82€	2,95 €	3,08 €	3,11 €
	ab dem 1. Jahr	ab dem 4. Jahr	ab dem 7. Jahr	ab dem 10. Jahr	ab dem 13. Jahr	
Fachärzt*in	3,39 €	3,67 €	3,92 €	4,24 €	4,49 €	
Oberärzt*in	4,24 €	4,49 €	4,77 €			
CA-Vertreter*in	4,99 €					

CA-Vertreter*in: Chefärzt*in-Vertreter*in

Dieser Berechnung liegt der Minutenverdienst der jeweiligen Tarifgruppe zu Grunde. Diese kalkuliert sich aus dem 42-Wochenstundengehalt dividiert durch 168 Stunden (42-Wochenstunden multipliziert mit 4 Wochen ergeben 168 Arbeitsstunden pro Monat). Daraus ergibt sich das Stundengehalt. Dieses dividiert durch 60 ergibt das Minutengehalt, welches wiederum multipliziert mit 5,4 Minuten die oben genannten Werte ergibt. Die Entgelte sind aus der Entgelttabelle „Ärztlicher Dienst“ der Charité entnommen, die seit dem 1. Oktober 2019 gilt (2).

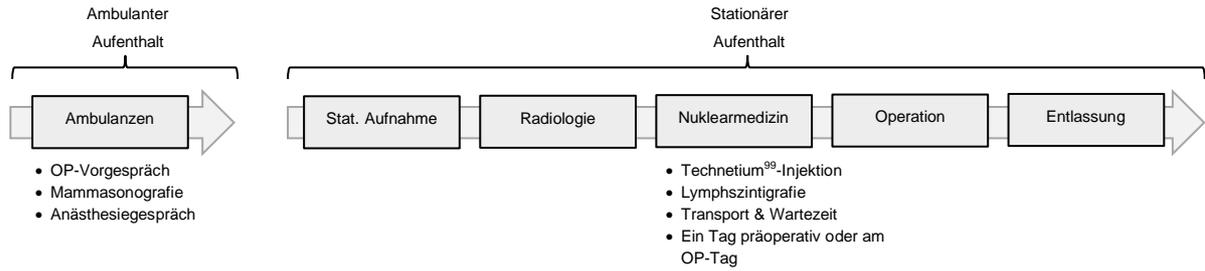
Abbildung 1: Bräunlich verfärbter Wächterlymphknoten



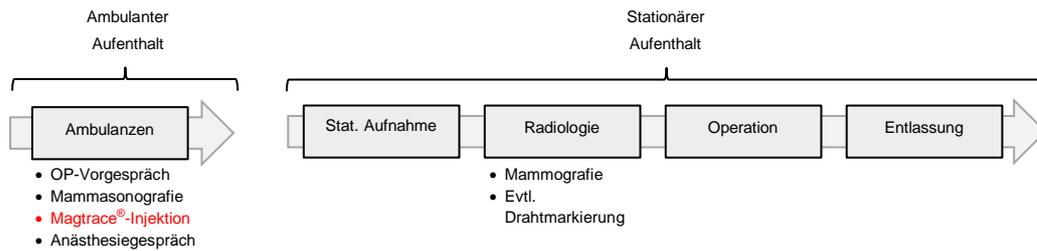
Abgebildet ist ein entnommener Wächterlymphknoten umgeben von axillärem Fettgewebe. Die Braunfärbung entstand durch die präoperative Injektion des rostfarbenen Magtrace®.
Quelle: Eigene Aufnahme.

Abbildung 2: Behandlungspfade, die je nach Markierungsprozedur durchlaufen werden müssen

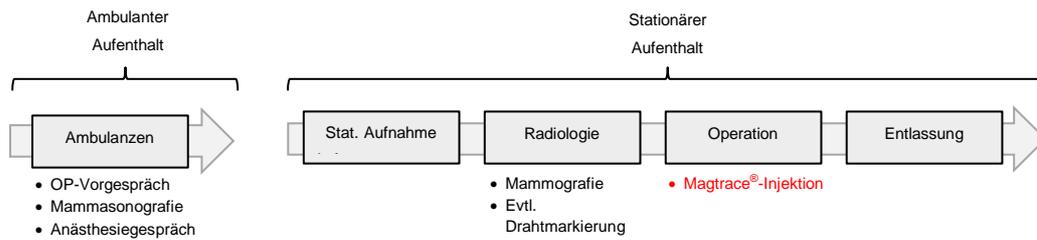
1. Konventioneller Behandlungspfad mit Technetium^{99m}-Markierung



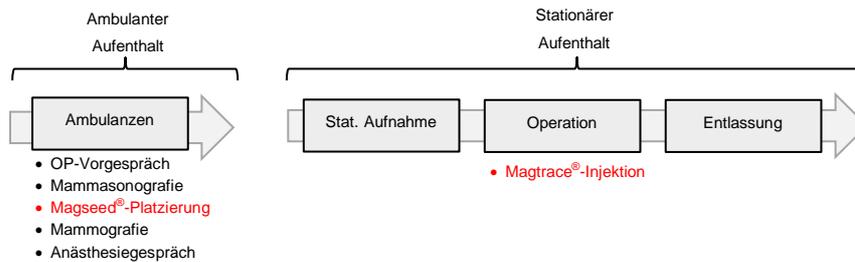
2. Behandlungspfad mit präoperativer Magtrace®-Markierung



3. Behandlungspfad mit intraoperativer Magtrace®-Markierung

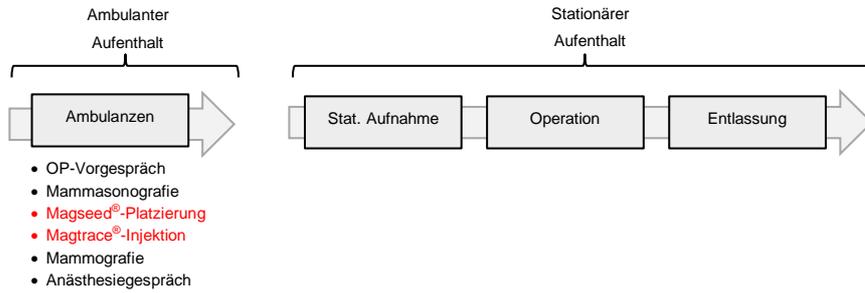


4. Behandlungspfad mit intraoperativer Magtrace®-Markierung und präoperativer Magseed®-Platzierung

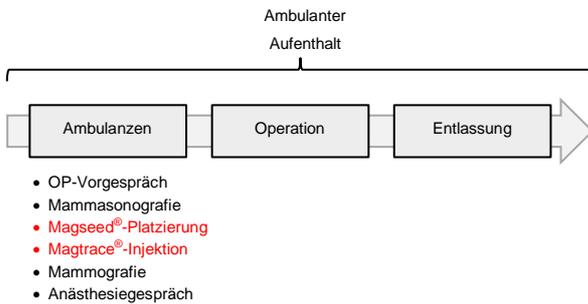


Fortsetzung der Abbildung 2

5. Einzeitiger Behandlungspfad mit präoperativer Magtrace®-Markierung und Magseed®-Platzierung



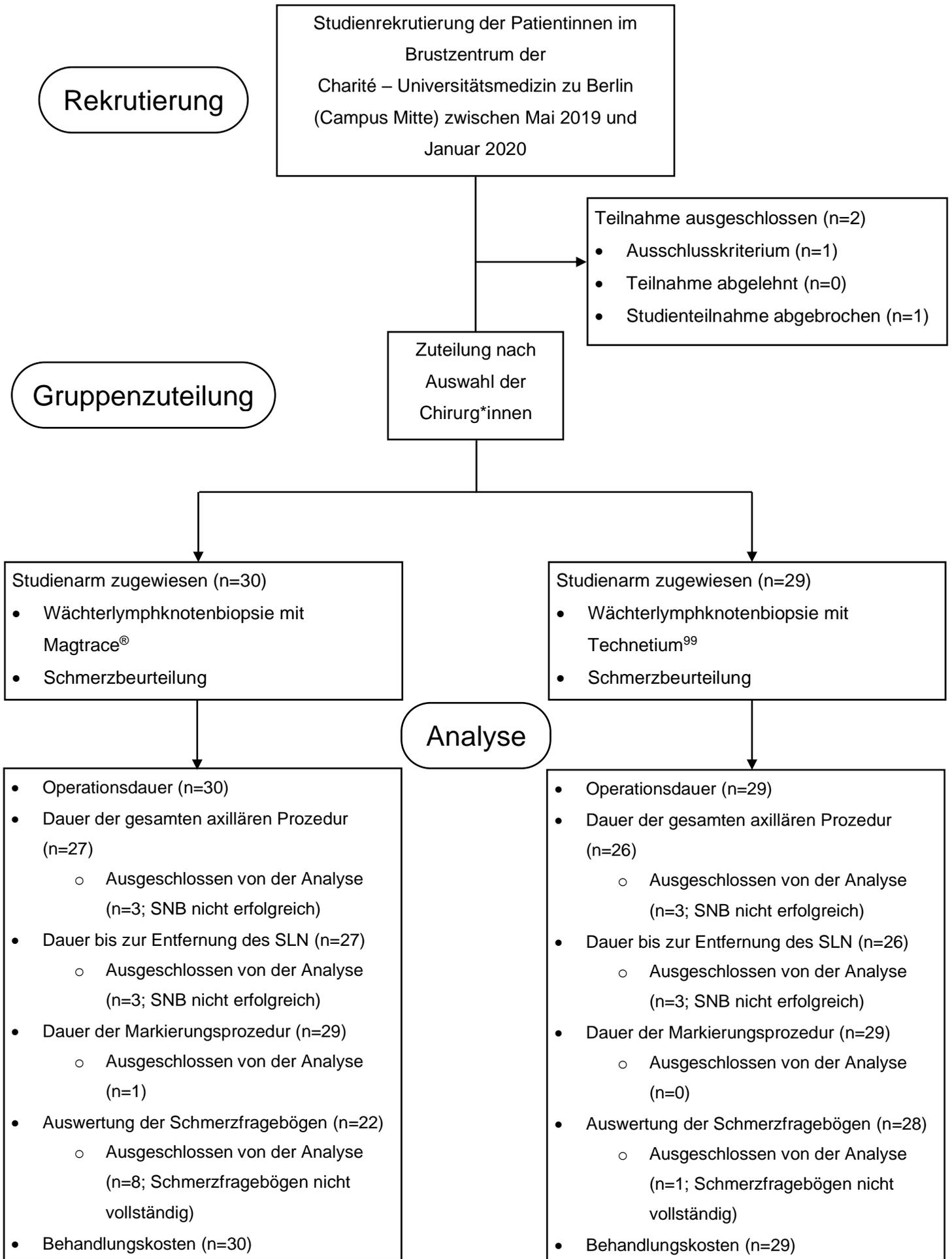
6. Einzeitiger Behandlungspfad mit ambulanter Operation



Dargestellt sind die verschiedenen Stationen, welche die Patientinnen bis zur Entlassung durchlaufen müssen. Bei den Ambulanzen handelt es sich einerseits um das Brustzentrum und andererseits um die anästhesiologische Ambulanz. Der Besuch der Ambulanzen findet meist einen Tag vor der Operation statt.

Quelle: Eigene Darstellung.

Diagramm 1: Ablauf der Studie und Gruppenzuordnung



SNB: Sentinel Node Biopsie, SLN: Sentinel Lymph Node
 Quelle: Adaptiert von Shams et al. (1).

6. Referenzen

1. Shams S, Lippold K, Blohmer JU, Röhle R, Kühn F, Karsten MM. A Pilot Study Evaluating the Effects of Magtrace® for Sentinel Node Biopsy in Breast Cancer Patients Regarding Care Process Optimization, Reimbursement, Surgical Time, and Patient Comfort Compared With Standard Technetium99. *Annals of Surgical Oncology*. 2020.
2. Berlin C-Uz. Entgelttabellen Ärztlicher Dienst [2020]. Available from: https://www.charite.de/fileadmin/user_upload/portal_relaunch/karriere/dokumente/tarife/Entgelttabellen_Aerztlicher_Dienst_ab_01-10-2019.pdf.
3. Freeman MD, Gopman JM, Salzberg CA. The evolution of mastectomy surgical technique: from mutilation to medicine. *Gland Surg*. 2018;7(3):308-15.
4. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF). S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, 2020 [cited 2020 09.12.2020]. Version 4.2:[2020 AWMF Registernummer: 032-045OL]. Available from: <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mammakarzinom/>.
5. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, Brown AM, Harlow SP, Costantino JP, Ashikaga T, Weaver DL, Mamounas EP, Jalovec LM, Frazier TG, Noyes RD, Robidoux A, Scarth HM, Wolmark N. Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2010;11(10):927-33.
6. Giuliano AE, Ballman KV, McCall L, Beitsch PD, Brennan MB, Kelemen PR, Ollila DW, Hansen NM, Whitworth PW, Blumencranz PW, Leitch AM, Saha S, Hunt KK, Morrow M. 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*. 2017;318(10):918-26.
7. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, Beitsch PD, Whitworth PW, Blumencranz PW, Leitch AM, Saha S, McCall LM, Morrow M. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *Jama*. 2011;305(6):569-75.
8. Hack TF, Cohen L, Katz J, Robson LS, Goss P. Physical and psychological morbidity after axillary lymph node dissection for breast cancer. *J Clin Oncol*. 1999;17(1):143-9.
9. Purushotham AD, Upponi S, Klevesath MB, Bobrow L, Millar K, Myles JP, Duffy SW. Morbidity After Sentinel Lymph Node Biopsy in Primary Breast Cancer: Results From a Randomized Controlled Trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2005;23(19):4312-21.
10. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, Luini A, Zurrada S, Galimberti V, Intra M, Veronesi P, Robertson C, Maisonneuve P, Renne G, De Cicco C, De Lucia F, Gennari R. A Randomized Comparison of Sentinel-Node Biopsy with Routine Axillary Dissection in Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2003;349(6):546-53.
11. Lucci A, McCall LM, Beitsch PD, Whitworth PW, Reintgen DS, Blumencranz PW, Leitch AM, Saha S, Hunt KK, Giuliano AE. 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. *J Clin Oncol*. 2007;25(24):3657-63.
12. Fleissig A, Fallowfield LJ, Langridge CI, Johnson L, Newcombe RG, Dixon JM, Kissin M, Mansel RE. Post-operative arm morbidity and quality of life. Results of the

ALMANAC randomised trial comparing sentinel node biopsy with standard axillary treatment in the management of patients with early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2006;95(3):279-93.

13. Fu MR, Axelrod D, Haber J. Breast-cancer-related lymphedema: information, symptoms, and risk-reduction behaviors. *J Nurs Scholarsh.* 2008;40(4):341-8.
14. Teo I, Novy DM, Chang DW, Cox MG, Fingeret MC. Examining pain, body image, and depressive symptoms in patients with lymphedema secondary to breast cancer. *Psychooncology.* 2015;24(11):1377-83.
15. Langer I, Guller U, Berclaz G, Koechli OR, Schaer G, Fehr MK, Hess T, Oertli D, Bronz L, Schnarwyler B, Wight E, Uehlinger U, Infanger E, Burger D, Zuber M. Morbidity of Sentinel Lymph Node Biopsy (SLN) Alone Versus SLN and Completion Axillary Lymph Node Dissection After Breast Cancer Surgery: A Prospective Swiss Multicenter Study on 659 Patients. *Annals of Surgery.* 2007;245(3):452-61.
16. Morton DL, Wen DR, Wong JH, Economou JS, Cagle LA, Storm FK, Foshag LJ, Cochran AJ. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg.* 1992;127(4):392-9.
17. Krag DN, Weaver DL, Alex JC, Fairbank JT. Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe. *Surg Oncol.* 1993;2(6):335-9; discussion 40.
18. Veronesi U, Paganelli G, Galimberti V, Viale G, Zurrada S, Bedoni M, Costa A, de Cicco C, Geraghty JG, Luini A, Sacchini V, Veronesi P. Sentinel-node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph-nodes. *Lancet.* 1997;349(9069):1864-7.
19. Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL. Lymphatic Mapping and Sentinel Lymphadenectomy for Breast Cancer. *Annals of Surgery.* 1994;220(3):391-401.
20. Estourgie SH, Nieweg OE, Olmos RA, Rutgers EJ, Kroon BB. Lymphatic drainage patterns from the breast. *Ann Surg.* 2004;239(2):232-7.
21. Tanis PJ, Nieweg OE, Valdés Olmos RA, Th Rutgers EJ, Kroon BB. History of sentinel node and validation of the technique. *Breast Cancer Res.* 2001;3(2):109-12.
22. Dogan NU, Dogan S, Favero G, Köhler C, Dursun P. The Basics of Sentinel Lymph Node Biopsy: Anatomical and Pathophysiological Considerations and Clinical Aspects. *J Oncol.* 2019;2019:3415630.
23. Diagnosis, staging and treatment of patients with breast cancer National Clinical Guideline No. 7 2015 [Available from: <https://assets.gov.ie/11612/ccf288517b8f42a084e0c97021fd4971.pdf>.
24. Lyman GH, Temin S, Edge SB, Newman LA, Turner RR, Weaver DL, Benson AB, 3rd, Bosserman LD, Burstein HJ, Cody H, 3rd, Hayman J, Perkins CL, Podoloff DA, Giuliano AE. Sentinel lymph node biopsy for patients with early-stage breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol.* 2014;32(13):1365-83.
25. Lyman GH, Somerfield MR, Bosserman LD, Perkins CL, Weaver DL, Giuliano AE. Sentinel Lymph Node Biopsy for Patients With Early-Stage Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *Journal of Clinical Oncology.* 2017;35(5):561-4.
26. Galimberti V, Cole BF, Zurrada S, Viale G, Luini A, Veronesi P, Baratella P, Chifu C, Sargenti M, Intra M, Gentilini O, Mastropasqua MG, Mazzarol G, Massarut S, Garbay JR, Zgajnar J, Galatius H, Recalcati A, Littlejohn D, Bamert M, Colleoni M, Price KN, Regan MM, Goldhirsch A, Coates AS, Gelber RD, Veronesi U. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel-node

- micrometastases (IBCSG 23-01): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2013;14(4):297-305.
27. Giuliano AE, McCall LM, Beitsch PD, Whitworth PW, Morrow M, Blumencranz PW, Leitch AM, Saha S, Hunt K, Ballman KV. ACOSOG Z0011: A randomized trial of axillary node dissection in women with clinical T1-2 N0 M0 breast cancer who have a positive sentinel node. *Journal of Clinical Oncology.* 2010;28(18_suppl):CRA506-CRA.
 28. Andersson Y, Frisell J, Sylvan M, de Boniface J, Bergkvist L. Breast cancer survival in relation to the metastatic tumor burden in axillary lymph nodes. *J Clin Oncol.* 2010;28(17):2868-73.
 29. de Boer M, van Dijck JA, Bult P, Borm GF, Tjan-Heijnen VC. Breast cancer prognosis and occult lymph node metastases, isolated tumor cells, and micrometastases. *J Natl Cancer Inst.* 2010;102(6):410-25.
 30. Fisher B, Bauer M, Wickerham DL, Redmond CK, Fisher ER, Cruz AB, Foster R, Gardner B, Lerner H, Margolese R. Relation of number of positive axillary nodes to the prognosis of patients with primary breast cancer. An NSABP update. *Cancer.* 1983;52(9):1551-7.
 31. Orsaria P, Varvaras D, Vanni G, Pagnani G, Scaggiante J, Frusone F, Granai AV, Petrella G, Buonomo OC. Nodal status assessment in breast cancer: strategies of clinical grounds and quality of life implications. *Int J Breast Cancer.* 2014;2014:469803.
 32. Chatterjee A, Serniak N, Czerniecki BJ. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: a work in progress. *Cancer J.* 2015;21(1):7-10.
 33. Balic M, Thomssen C, Würstlein R, Gnant M, Harbeck N. St. Gallen/Vienna 2019: A Brief Summary of the Consensus Discussion on the Optimal Primary Breast Cancer Treatment. *Breast Care.* 2019;14(2):103-10.
 34. Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A, Gelber RD, Gnant M, Piccart-Gebhart M, Thürlimann B, Senn HJ. Tailoring therapies--improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. *Ann Oncol.* 2015;26(8):1533-46.
 35. Kell MR, Kerin MJ. Sentinel lymph node biopsy. *Bmj.* 2004;328(7452):1330-1.
 36. Veronesi U, Viale G, Paganelli G, Zurrada S, Luini A, Galimberti V, Veronesi P, Intra M, Maisonneuve P, Zucca F, Gatti G, Mazzarol G, De Cicco C, Vezzoli D. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: ten-year results of a randomized controlled study. *Ann Surg.* 2010;251(4):595-600.
 37. Claessens AKM, Ramaekers BLT, Lobbezoo DJA, van Kampen RJW, de Boer M, van de Wouw AJ, Dercksen MW, Geurts SME, Joore MA, Tjan-Heijnen VCG. Quality of life in a real-world cohort of advanced breast cancer patients: a study of the SONABRE Registry. *Quality of Life Research.* 2020;29(12):3363-74.
 38. Pesek S, Ashikaga T, Krag LE, Krag D. The false-negative rate of sentinel node biopsy in patients with breast cancer: a meta-analysis. *World J Surg.* 2012;36(9):2239-51.
 39. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, Brown AM, Harlow SP, Ashikaga T, Weaver DL, Miller BJ, Jalovec LM, Frazier TG, Noyes RD, Robidoux A, Scarth HMC, Mammolito DM, McCready DR, Mamounas EP, Costantino JP, Wolmark N. Technical outcomes of sentinel-lymph-node resection and conventional axillary-lymph-node dissection in patients with clinically node-negative breast cancer: results from the NSABP B-32 randomised phase III trial. *The Lancet Oncology.* 2007;8(10):881-8.
 40. Wong SL, Edwards MJ, Chao C, Tuttle TM, Noyes RD, Carlson DJ, Cerrito PB, McMasters KM. Sentinel lymph node biopsy for breast cancer: impact of the

- number of sentinel nodes removed on the false-negative rate¹ 1No competing interests declared. *Journal of the American College of Surgeons*. 2001;192(6):684-9.
41. Zakaria S, Degnim AC, Kleer CG, Diehl KA, Cimmino VM, Chang AE, Newman LA, Sabel MS. Sentinel lymph node biopsy for breast cancer: how many nodes are enough? *J Surg Oncol*. 2007;96(7):554-9.
 42. Olaya W, Wong J, Wong J, Morgan J, Kazanjian K, Lum S. When is a lymph node dissection a lymph node dissection? The number of lymph nodes resected in sentinel and axillary lymph node dissections. *Annals of surgical oncology*. 2013;20(2):627-32.
 43. Ban EJ, Lee JS, Koo JS, Park S, Kim SI, Park BW. How many sentinel lymph nodes are enough for accurate axillary staging in t1-2 breast cancer? *J Breast Cancer*. 2011;14(4):296-300.
 44. Kuehn T, Bauerfeind I, Fehm T, Fleige B, Hausschild M, Helms G, Lebeau A, Liedtke C, von Minckwitz G, Nekljudova V, Schmatloch S, Schrenk P, Staebler A, Untch M. Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): a prospective, multicentre cohort study. *Lancet Oncol*. 2013;14(7):609-18.
 45. Boughey JC, Suman VJ, Mittendorf EA, Ahrendt GM, Wilke LG, Taback B, Leitch AM, Kuerer HM, Bowling M, Flippo-Morton TS. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer: the ACOSOG Z1071 (Alliance) clinical trial. *Jama*. 2013;310(14):1455-61.
 46. Hunt KK, Yi M, Mittendorf EA, Guerrero C, Babiera GV, Bedrosian I, Hwang RF, Kuerer HM, Ross MI, Meric-Bernstam F. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy is accurate and reduces the need for axillary dissection in breast cancer patients. *Annals of surgery*. 2009;250(4):558-66.
 47. Boughey JC, Suman VJ, Mittendorf EA, Ahrendt GM, Wilke LG, Taback B, Leitch AM, Kuerer HM, Bowling M, Flippo-Morton TS, Byrd DR, Ollila DW, Julian TB, McLaughlin SA, McCall L, Symmans WF, Le-Petross HT, Haffty BG, Buchholz TA, Nelson H, Hunt KK. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer: the ACOSOG Z1071 (Alliance) clinical trial. *Jama*. 2013;310(14):1455-61.
 48. Boughey JC, Suman VJ, Mittendorf EA, Ahrendt GM, Wilke LG, Taback B, Leitch AM, Flippo-Morton TS, Kuerer HM, Bowling M, Hunt KK. Factors affecting sentinel lymph node identification rate after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer patients enrolled in ACOSOG Z1071 (Alliance). *Ann Surg*. 2015;261(3):547-52.
 49. Pilewskie M, Morrow M. Axillary Nodal Management Following Neoadjuvant Chemotherapy: A Review. *JAMA Oncol*. 2017;3(4):549-55.
 50. Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino JP, Wolmark N, Bonnefoi H, Cameron D, Gianni L, Valagussa P, Swain SM, Prowell T, Loibl S, Wickerham DL, Bogaerts J, Baselga J, Perou C, Blumenthal G, Blohmer J, Mamounas EP, Bergh J, Semiglazov V, Justice R, Eidtmann H, Paik S, Piccart M, Sridhara R, Fasching PA, Slaets L, Tang S, Gerber B, Geyer CE, Jr., Pazdur R, Ditsch N, Rastogi P, Eiermann W, von Minckwitz G. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet*. 2014;384(9938):164-72.
 51. Kaufmann M, Hortobagyi GN, Goldhirsch A, Scholl S, Makris A, Valagussa P, Blohmer JU, Eiermann W, Jackesz R, Jonat W, Lebeau A, Loibl S, Miller W, Seeber S, Semiglazov V, Smith R, Souchon R, Stearns V, Untch M, von Minckwitz G. Recommendations from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: an update. *J Clin Oncol*. 2006;24(12):1940-9.

52. von Minckwitz G, Untch M, Nüesch E, Loibl S, Kaufmann M, Kümmel S, Fasching PA, Eiermann W, Blohmer JU, Costa SD, Mehta K, Hilfrich J, Jackisch C, Gerber B, du Bois A, Huober J, Hanusch C, Konecny G, Fett W, Stickeler E, Harbeck N, Müller V, Jüni P. Impact of treatment characteristics on response of different breast cancer phenotypes: pooled analysis of the German neo-adjuvant chemotherapy trials. *Breast Cancer Res Treat.* 2011;125(1):145-56.
53. Classe JM, Bordes V, Campion L, Mignotte H, Dravet F, Leveque J, Sagan C, Dupre PF, Body G, Giard S. Sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy for advanced breast cancer: results of Ganglion Sentinelle et Chimiothérapie Neoadjuvante, a French prospective multicentric study. *J Clin Oncol.* 2009;27(5):726-32.
54. Xing Y, Foy M, Cox DD, Kuerer HM, Hunt KK, Cormier JN. Meta-analysis of sentinel lymph node biopsy after preoperative chemotherapy in patients with breast cancer. *Br J Surg.* 2006;93(5):539-46.
55. Bear HD, Anderson S, Brown A, Smith R, Mamounas EP, Fisher B, Margolese R, Theoret H, Soran A, Wickerham DL. The effect on tumor response of adding sequential preoperative docetaxel to preoperative doxorubicin and cyclophosphamide: preliminary results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *Journal of Clinical Oncology.* 2003;21(22):4165-74.
56. Fisher B, Brown A, Mamounas E, Wieand S, Robidoux A, Margolese RG, Cruz Jr AB, Fisher ER, Wickerham DL, Wolmark N. Effect of preoperative chemotherapy on local-regional disease in women with operable breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *Journal of clinical oncology.* 1997;15(7):2483-93.
57. Boileau J-F, Poirier B, Basik M, Holloway CM, Gaboury L, Sideris L, Meterissian S, Arnaout A, Brackstone M, McCready DR. Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in biopsy-proven node-positive breast cancer: the SN FNAC study. *Journal of Clinical Oncology.* 2015;33(3):258-64.
58. Mamtani A, Barrio AV, King TA, Van Zee KJ, Plitas G, Pilewskie M, El-Tamer M, Gemignani ML, Heerdt AS, Sclafani LM. How often does neoadjuvant chemotherapy avoid axillary dissection in patients with histologically confirmed nodal metastases? Results of a prospective study. *Annals of surgical oncology.* 2016;23(11):3467-74.
59. Caudle AS, Yang WT, Krishnamurthy S, Mittendorf EA, Black DM, Gilcrease MZ, Bedrosian I, Hobbs BP, DeSnyder SM, Hwang RF, Adrada BE, Shaitelman SF, Chavez-MacGregor M, Smith BD, Candelaria RP, Babiera GV, Dogan BE, Santiago L, Hunt KK, Kuerer HM. Improved Axillary Evaluation Following Neoadjuvant Therapy for Patients With Node-Positive Breast Cancer Using Selective Evaluation of Clipped Nodes: Implementation of Targeted Axillary Dissection. *Journal of Clinical Oncology.* 2016;34(10):1072-8.
60. Simons JM, van Nijnatten TJA, van der Pol CC, Luiten EJT, Koppert LB, Smidt ML. Diagnostic Accuracy of Different Surgical Procedures for Axillary Staging After Neoadjuvant Systemic Therapy in Node-positive Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Surg.* 2019;269(3):432-42.
61. Ditsch N, Rubio IT, Gasparri ML, de Boniface J, Kuehn T. Breast and axillary surgery in malignant breast disease: a review focused on literature of 2018 and 2019. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2020;32(1):91-9.
62. Hartmann S, Reimer T, Gerber B, Stubert J, Stengel B, Stachs A. Wire localization of clip-marked axillary lymph nodes in breast cancer patients treated with primary systemic therapy. *Eur J Surg Oncol.* 2018;44(9):1307-11.

63. Siso C, de Torres J, Esgueva-Colmenarejo A, Espinosa-Bravo M, Rus N, Cordoba O, Rodriguez R, Peg V, Rubio IT. Intraoperative Ultrasound-Guided Excision of Axillary Clip in Patients with Node-Positive Breast Cancer Treated with Neoadjuvant Therapy (ILINA Trial) : A New Tool to Guide the Excision of the Clipped Node After Neoadjuvant Treatment. *Ann Surg Oncol*. 2018;25(3):784-91.
64. Banys-Paluchowski M, Gruber IV, Hartkopf A, Paluchowski P, Krawczyk N, Marx M, Brucker S, Hahn M. Axillary ultrasound for prediction of response to neoadjuvant therapy in the context of surgical strategies to axillary dissection in primary breast cancer: a systematic review of the current literature. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2020;301(2):341-53.
65. Trialists EBCRAoS. AXillary Surgery After NeoAdjuvant Treatment (AXSANA): clinicaltrials.gov; [Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04373655>].
66. Dengel LT, Van Zee KJ, King TA, Stempel M, Cody HS, El-Tamer M, Gemignani ML, Sclafani LM, Sacchini VS, Heerdt AS, Plitas G, Junqueira M, Capko D, Patil S, Morrow M. Axillary dissection can be avoided in the majority of clinically node-negative patients undergoing breast-conserving therapy. *Ann Surg Oncol*. 2014;21(1):22-7.
67. Reimer T, Engel J, Schmidt M, Offersen BV, Smidt ML, Gentilini OD. Is Axillary Sentinel Lymph Node Biopsy Required in Patients Who Undergo Primary Breast Surgery? *Breast Care (Basel)*. 2018;13(5):324-30.
68. Gentilini O, Botteri E, Dadda P, Sangalli C, Boccardo C, Peradze N, Ghisini R, Galimberti V, Veronesi P, Luini A, Cassano E, Viale G, Veronesi U. Physical function of the upper limb after breast cancer surgery. Results from the SOUND (Sentinel node vs. Observation after axillary Ultra-souND) trial. *Eur J Surg Oncol*. 2016;42(5):685-9.
69. Bromham N, Schmidt-Hansen M, Astin M, Hasler E, Reed MW. Axillary treatment for operable primary breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;1(1):Cd004561.
70. Engel J, Emeny RT, Hölzel D. Positive lymph nodes do not metastasize. *Cancer and Metastasis Reviews*. 2012;31(1):235-46.
71. Engel J, Lebeau A, Sauer H, Hölzel D. Are we wasting our time with the sentinel technique? Fifteen reasons to stop axilla dissection. *Breast*. 2006;15(3):452-5.
72. Curigliano G, Burstein HJ, Winer EP, Gnant M, Dubsy P, Loibl S, Colleoni M, Regan MM, Piccart-Gebhart M, Senn HJ, Thürlimann B, André F, Baselga J, Bergh J, Bonnefoi H, Brucker SY, Cardoso F, Carey L, Ciruelos E, Cuzick J, Denkert C, Di Leo A, Ejlersen B, Francis P, Galimberti V, Garber J, Gulluoglu B, Goodwin P, Harbeck N, Hayes DF, Huang CS, Huober J, Hussein K, Jassem J, Jiang Z, Karlsson P, Morrow M, Orecchia R, Osborne KC, Pagani O, Partridge AH, Pritchard K, Ro J, Rutgers EJT, Sedlmayer F, Semiglazov V, Shao Z, Smith I, Toi M, Tutt A, Viale G, Watanabe T, Whelan TJ, Xu B. De-escalating and escalating treatments for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Expert Consensus Conference on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017. *Ann Oncol*. 2017;28(8):1700-12.
73. Jatoi I, Hilsenbeck SG, Clark GM, Osborne CK. Significance of axillary lymph node metastasis in primary breast cancer. *J Clin Oncol*. 1999;17(8):2334-40.
74. Saadatmand S, Bretveld R, Siesling S, Tilanus-Linthorst MM. Influence of tumour stage at breast cancer detection on survival in modern times: population based study in 173 797 patients. *Bmj*. 2015;351:h4901.
75. Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A, Gelber RD, Gnant M, Piccart-Gebhart M, Thürlimann B, Senn HJ, André F, Baselga J, Bergh J, Bonnefoi H, Burstein H, Cardoso F, Castiglione-Gertsch M, Coates AS, Colleoni M, Curigliano G, Davidson

- NE, Di Leo A, Ejlertsen B, Forbes JF, Galimberti V, Gelber RD, Gnant M, Goldhirsch A, Goodwin P, Harbeck N, Hayes DF, Huober J, Hudis CA, Ingle JN, Jassem J, Jiang Z, Karlsson P, Morrow M, Orecchia R, Kent Osborne C, Partridge AH, de la Peña L, Piccart-Gebhart MJ, Pritchard KI, Rutgers EJT, Sedlmayer F, Semiglazov V, Shao Z-M, Smith I, Thürlimann B, Toi M, Tutt A, Viale G, von Minckwitz G, Watanabe T, Whelan T, Winer EP, Xu B. Tailoring therapies—improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. *Annals of Oncology*. 2015;26(8):1533-46.
76. Brase JC, Kronenwett R, Petry C, Denkert C, Schmidt M. From High-Throughput Microarray-Based Screening to Clinical Application: The Development of a Second Generation Multigene Test for Breast Cancer Prognosis. *Microarrays (Basel)*. 2013;2(3):243-64.
77. Recommendations from the EGAPP Working Group: can tumor gene expression profiling improve outcomes in patients with breast cancer? *Genet Med*. 2009;11(1):66-73.
78. Gentilini O, Veronesi U. Abandoning sentinel lymph node biopsy in early breast cancer? A new trial in progress at the European Institute of Oncology of Milan (SOUND: Sentinel node vs Observation after axillary UltraSOUND). *Breast*. 2012;21(5):678-81.
79. Reimer T, Stachs A, Nekljudova V, Loibl S, Hartmann S, Wolter K, Hildebrandt G, Gerber B. Restricted Axillary Staging in Clinically and Sonographically Node-Negative Early Invasive Breast Cancer (c/iT1-2) in the Context of Breast Conserving Therapy: First Results Following Commencement of the Intergroup-Sentinel-Mamma (INSEMA) Trial. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2017;77(2):149-57.
80. van Roozendaal LM, Vane MLG, van Dalen T, van der Hage JA, Strobbe LJA, Boersma LJ, Linn SC, Lobbes MBI, Poortmans PMP, Tjan-Heijnen VCG, Van de Vijver K, de Vries J, Westenberg AH, Kessels AGH, de Wilt JHW, Smidt ML. Clinically node negative breast cancer patients undergoing breast conserving therapy, sentinel lymph node procedure versus follow-up: a Dutch randomized controlled multicentre trial (BOOG 2013-08). *BMC Cancer*. 2017;17(1):459.
81. (ZfKD) GdeKeVGudZfK. Krebs in Deutschland | 2015/2016 | Brustdrüse C50 [Available from: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2019/kid_2019_c50_brust.pdf?blob=publicationFile.
82. Wáng YX, Idée JM. A comprehensive literatures update of clinical researches of superparamagnetic resonance iron oxide nanoparticles for magnetic resonance imaging. *Quant Imaging Med Surg*. 2017;7(1):88-122.
83. Blair SL. A New Technology for Sentinel Node Biopsy: A Logistic Improvement. *Annals of Surgical Oncology*. 2016;23(5):1418-9.
84. Scherer K, Bircher AJ, Figueiredo V. Blue dyes in medicine--a confusing terminology. *Contact Dermatitis*. 2006;54(4):231-2.
85. Mok CW, Tan SM, Zheng Q, Shi L. Network meta-analysis of novel and conventional sentinel lymph node biopsy techniques in breast cancer. *BJS Open*. 2019;3(4):445-52.
86. Zakaria S, Hoskin TL, Degnim AC. Safety and technical success of methylene blue dye for lymphatic mapping in breast cancer. *The American Journal of Surgery*. 2008;196(2):228-33.
87. Govaert GA, Oostenbroek RJ, Plaisier PW. Prolonged skin staining after intradermal use of patent blue in sentinel lymph node biopsy for breast cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2005;31(4):373-5.

88. Gumus M, Gumus H, Jones SE, Jones PA, Sever AR, Weeks J. How Long Will I Be Blue? Prolonged Skin Staining Following Sentinel Lymph Node Biopsy Using Intradermal Patent Blue Dye. *Breast Care*. 2013;8(3):199-202.
89. Thevarajah S, Huston TL, Simmons RM. A comparison of the adverse reactions associated with isosulfan blue versus methylene blue dye in sentinel lymph node biopsy for breast cancer. *Am J Surg*. 2005;189(2):236-9.
90. Bleicher RJ, Kloth DD, Robinson D, Axelrod P. Inflammatory cutaneous adverse effects of methylene blue dye injection for lymphatic mapping/sentinel lymphadenectomy. *J Surg Oncol*. 2009;99(6):356-60.
91. Kang SS, Han BK, Ko EY, Shin JH, Cho EY, Lee JE, Nam SJ, Yang JH. Methylene blue dye-related changes in the breast after sentinel lymph node localization. *J Ultrasound Med*. 2011;30(12):1711-21.
92. Manson AL, Juneja R, Self R, Farquhar-Smith P, Macneill F, Seneviratne SL. Anaphylaxis to Patent Blue V: a case series. *Asia Pac Allergy*. 2012;2(1):86-9.
93. Thomssen C, Wöckel A. Breast Cancer Surgery Oncological Aspects: Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie; 2020 [Available from: https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/leitlinien/kommission_mamma/2020/PDF_EN/2020E%2008_Breast%20Cancer%20Surgery%20-%20Oncological%20Aspects_with%20References.pdf].
94. Ahmed M, Purushotham AD, Horgan K, Klaase JM, Douek M. Meta-analysis of superficial versus deep injection of radioactive tracer and blue dye for lymphatic mapping and detection of sentinel lymph nodes in breast cancer. *Br J Surg*. 2015;102(3):169-81.
95. O'Reilly EA, Prichard RS, Al Azawi D, Aucharaz N, Kelly G, Evoy D, Geraghty J, Rothwell J, O'Doherty A, Quinn C, Skehan SJ, McDermott EW. The Value of Isosulfan Blue Dye in Addition to Isotope Scanning in the Identification of the Sentinel Lymph Node in Breast Cancer Patients With a Positive Lymphoscintigraphy: A Randomized Controlled Trial (ISRCTN98849733). *Annals of Surgery*. 2015;262(2):243-8.
96. Kang T, Yi M, Hunt KK, Mittendorf EA, Babiera GV, Kuerer H, Bedrosian I, Hwang RF, Lucci A, Meric-Bernstam F. Does blue dye contribute to success of sentinel node mapping for breast cancer? *Ann Surg Oncol*. 2010;17 Suppl 3:280-5.
97. Bines S, Kopkash K, Ali A, Fogg L, Wool N. The use of radioisotope combined with isosulfan blue dye is not superior to radioisotope alone for the identification of sentinel lymph nodes in patients with breast cancer. *Surgery*. 2008;144(4):606-10.
98. He PS, Li F, Li GH, Guo C, Chen TJ. The combination of blue dye and radioisotope versus radioisotope alone during sentinel lymph node biopsy for breast cancer: a systematic review. *BMC Cancer*. 2016;16:107.
99. Thill M, Kurylcio A, Welter R, van Haasteren V, Grosse B, Berclaz G, Polkowski W, Hauser N. The Central-European SentiMag study: sentinel lymph node biopsy with superparamagnetic iron oxide (SPIO) vs. radioisotope. *Breast*. 2014;23(2):175-9.
100. Pijpers R, Meijer S, Hoekstra OS, Collet GJ. Impact of lymphoscintigraphy on sentinel node identification with technetium-99m-colloidal albumin in breast cancer. *The Journal of Nuclear Medicine*. 1997;38(3):366.
101. Krag D, Weaver D, Ashikaga T, Moffat F, Klimberg VS, Shriver C, Feldman S, Kusminsky R, Gadd M, Kuhn J, Harlow S, Beitsch P, Whitworth P, Foster R, Dowlathshahi K. The Sentinel Node in Breast Cancer — A Multicenter Validation Study. *New England Journal of Medicine*. 1998;339(14):941-6.

102. Peykov P, Cameron R. The Supply of Medical Radioisotopes Medical Isotope Supply in the Future: Production Capacity and Demand Forecast for the 99Mo/99mTc Market, 2015-2020. Nuclear Energy Agency of the OECD (NEA); 2014. Contract No.: NEA-SEN-HLGMR--2014-2.
103. Thomas GS, Maddahi J. The technetium shortage. *Journal of Nuclear Cardiology*. 2010;17(6):993-8.
104. Kurz informiert: Resovist. *Dtsch Arztebl International*. 2002;99(4):A-216.
105. Shiozawa M, Lefor AT, Hozumi Y, Kurihara K, Sata N, Yasuda Y, Kusakabe M. Sentinel lymph node biopsy in patients with breast cancer using superparamagnetic iron oxide and a magnetometer. *Breast Cancer*. 2013;20(3):223-9.
106. Di Marco M, Sadun C, Port M, Guilbert I, Couvreur P, Dubernet C. Physicochemical characterization of ultrasmall superparamagnetic iron oxide particles (USPIO) for biomedical application as MRI contrast agents. *Int J Nanomedicine*. 2007;2(4):609-22.
107. Karakatsanis A, Christiansen PM, Fischer L, Hedin C, Pistioli L, Sund M, Rasmussen NR, Jornsgard H, Tegnelyus D, Eriksson S, Daskalakis K, Warnberg F, Markopoulos CJ, Bergkvist L. The Nordic SentiMag trial: a comparison of superparamagnetic iron oxide (SPIO) nanoparticles versus Tc(99) and patent blue in the detection of sentinel node (SN) in patients with breast cancer and a meta-analysis of earlier studies. *Breast Cancer Res Treat*. 2016;157(2):281-94.
108. Douek M, Klaase J, Monypenny I, Kothari A, Zechmeister K, Brown D, Wyld L, Drew P, Garmo H, Agbaje O, Pankhurst Q, Anninga B, Grootendorst M, Ten Haken B, Hall-Craggs MA, Purushotham A, Pinder S. Sentinel node biopsy using a magnetic tracer versus standard technique: the SentiMAG Multicentre Trial. *Ann Surg Oncol*. 2014;21(4):1237-45.
109. Houpeau JL, Chauvet MP, Guillemin F, Bendavid-Athias C, Charitansky H, Kramar A, Giard S. Sentinel lymph node identification using superparamagnetic iron oxide particles versus radioisotope: The French Sentimag feasibility trial. *J Surg Oncol*. 2016;113(5):501-7.
110. Motomura K, Ishitobi M, Komoike Y, Koyama H, Noguchi A, Sumino H, Kumatani Y, Inaji H, Horinouchi T, Nakanishi K. SPIO-enhanced magnetic resonance imaging for the detection of metastases in sentinel nodes localized by computed tomography lymphography in patients with breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 2011;18(12):3422-9.
111. Motomura K, Izumi T, Tateishi S, Tamaki Y, Ito Y, Horinouchi T, Nakanishi K. Superparamagnetic iron oxide-enhanced MRI at 3 T for accurate axillary staging in breast cancer. *Br J Surg*. 2016;103(1):60-9.
112. Berrocal J, Saperstein L, Grube B, Horowitz NR, Chagpar AB, Killelea BK, Lannin DR. Intraoperative Injection of Technetium-99m Sulfur Colloid for Sentinel Lymph Node Biopsy in Breast Cancer Patients: A Single Institution Experience. *Surg Res Pract*. 2017;2017:5924802.
113. McGhan LJ, McKeever SC, Pockaj BA, Wasif N, Giurescu ME, Walton HA, Gray RJ. Radioactive seed localization for nonpalpable breast lesions: review of 1,000 consecutive procedures at a single institution. *Ann Surg Oncol*. 2011;18(11):3096-101.
114. Murphy JO, Moo TA, King TA, Van Zee KJ, Villegas KA, Stempel M, Eaton A, St Germain JM, Morris E, Morrow M. Radioactive seed localization compared to wire localization in breast-conserving surgery: initial 6-month experience. *Ann Surg Oncol*. 2013;20(13):4121-7.

115. Rubio IT, Diaz-Botero S, Esgueva A, Rodriguez R, Cortadellas T, Cordoba O, Espinosa-Bravo M. The superparamagnetic iron oxide is equivalent to the Tc99 radiotracer method for identifying the sentinel lymph node in breast cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2015;41(1):46-51.
116. Pinero-Madrona A, Torro-Richart JA, de Leon-Carrillo JM, de Castro-Parga G, Navarro-Cecilia J, Dominguez-Cunchillos F, Roman-Santamaria JM, Fuster-Diana C, Pardo-Garcia R. Superparamagnetic iron oxide as a tracer for sentinel node biopsy in breast cancer: A comparative non-inferiority study. *Eur J Surg Oncol.* 2015;41(8):991-7.
117. Alvarado MD, Mittendorf EA, Teshome M, Thompson AM, Bold RJ, Gittleman MA, Beitsch PD, Blair SL, Kivilaid K, Harmer QJ, Hunt KK. SentimagIC: A Non-inferiority Trial Comparing Superparamagnetic Iron Oxide Versus Technetium-99m and Blue Dye in the Detection of Axillary Sentinel Nodes in Patients with Early-Stage Breast Cancer. *Ann Surg Oncol.* 2019;26(11):3510-6.
118. Man V, Wong TT, Co M, Suen D, Kwong A. Sentinel Lymph Node Biopsy in Early Breast Cancer: Magnetic Tracer as the Only Localizing Agent. *World J Surg.* 2019;43(8):1991-6.
119. Thomssen CW, A. Breast Cancer Surgery Oncological Aspects: Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (AGO); 2020 [Available from: https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/leitlinien/kommission_mamma/2020/PDF_EN/2020E%2009_Oncoplastic%20and%20Reconstructive%20Surgery_with%20References.pdf].
120. Teshome M, Wei C, Hunt KK, Thompson A, Rodriguez K, Mittendorf EA. Use of a Magnetic Tracer for Sentinel Lymph Node Detection in Early-Stage Breast Cancer Patients: A Meta-analysis. *Ann Surg Oncol.* 2016;23(5):1508-14.
121. Zada A, Peek M, Ahmed M, Anninga B, Baker R, Kusakabe M, Sekino M, Klaase J, ten Haken B, Douek M. Meta-analysis of sentinel lymph node biopsy in breast cancer using the magnetic technique. *British journal of surgery.* 2016;103(11):1409-19.
122. Taruno K, Kurita T, Kuwahata A, Yanagihara K, Enokido K, Katayose Y, Nakamura S, Takei H, Sekino M, Kusakabe M. Multicenter clinical trial on sentinel lymph node biopsy using superparamagnetic iron oxide nanoparticles and a novel handheld magnetic probe. *J Surg Oncol.* 2019;120(8):1391-6.
123. Ghilli M, Carretta E, Di Filippo F, Battaglia C, Fustaino L, Galanou I, Di Filippo S, Rucci P, Fantini MP, Roncella M. The superparamagnetic iron oxide tracer: a valid alternative in sentinel node biopsy for breast cancer treatment. *Eur J Cancer Care (Engl).* 2017;26(4).
124. Karakatsanis A, Daskalakis K, Stålberg P, Olofsson H, Andersson Y, Eriksson S, Bergkvist L, Wärnberg F. Superparamagnetic iron oxide nanoparticles as the sole method for sentinel node biopsy detection in patients with breast cancer. *Br J Surg.* 2017;104(12):1675-85.
125. Motomura K, Inaji H, Komoike Y, Kasugai T, Noguchi S, Koyama H. Sentinel node biopsy guided by indocyanin green dye in breast cancer patients. *Japanese Journal of Clinical Oncology.* 1999;29(12):604-7.
126. Hackethal A, Hirschburger M, Eicker SO, Mücke T, Lindner C, Buchweitz O. Role of Indocyanine Green in Fluorescence Imaging with Near-Infrared Light to Identify Sentinel Lymph Nodes, Lymphatic Vessels and Pathways Prior to Surgery - A Critical Evaluation of Options. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2018;78(1):54-62.

127. Zhang X, Li Y, Zhou Y, Mao F, Lin Y, Guan J, Sun Q. Diagnostic Performance of Indocyanine Green-Guided Sentinel Lymph Node Biopsy in Breast Cancer: A Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016;11(6):e0155597.
128. Ahmed M, Purushotham AD, Douek M. Novel techniques for sentinel lymph node biopsy in breast cancer: a systematic review. *Lancet Oncol*. 2014;15(8):e351-62.
129. Sugie T, Ikeda T, Kawaguchi A, Shimizu A, Toi M. Sentinel lymph node biopsy using indocyanine green fluorescence in early-stage breast cancer: a meta-analysis. *Int J Clin Oncol*. 2017;22(1):11-7.
130. Goyal A. New Technologies for Sentinel Lymph Node Detection. *Breast Care*. 2018;13(5):349-53.
131. Papatthemelis T, Jablonski E, Scharl A, Hauzenberger T, Gerken M, Klinkhammer-Schalke M, Hipp M, Scharl S. Sentinel Lymph Node Biopsy in Breast Cancer Patients by Means of Indocyanine Green Using the Karl Storz VITOM(R) Fluorescence Camera. *Biomed Res Int*. 2018;2018:6251468.
132. Grischke EM, Röhm C, Hahn M, Helms G, Brucker S, Wallwiener D. ICG Fluorescence Technique for the Detection of Sentinel Lymph Nodes in Breast Cancer: Results of a Prospective Open-label Clinical Trial. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2015;75(9):935-40.
133. Göppner D, Nekwasil S, Jellestad A, Sachse A, Schönborn KH, Gollnick H. Indocyanine green-assisted sentinel lymph node biopsy in melanoma using the "FOVIS" system. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2017;15(2):169-78.
134. Mensink GBM, Lampert T, Bergmann E. Übergewicht und Adipositas in Deutschland 1984–2003. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*. 2005;48(12):1348-56.
135. Wishart GC, Loh SW, Jones L, Benson JR. A feasibility study (ICG-10) of indocyanine green (ICG) fluorescence mapping for sentinel lymph node detection in early breast cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2012;38(8):651-6.
136. Sorrentino L, Sartani A, Pietropaolo G, Bossi D, Mazzucchelli S, Truffi M, Foschi D, Corsi F. A Novel Indocyanine Green Fluorescence-Guided Video-Assisted Technique for Sentinel Node Biopsy in Breast Cancer. *World J Surg*. 2018;42(9):2815-24.
137. Kühn F, Blohmer J-U, Karsten MM. Intraoperative indocyanine green fluorescence imaging in breast surgery. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2020;302(2):463-72.
138. Ahmed M, Purushotham AD, Douek M. Novel techniques for sentinel lymph node biopsy in breast cancer: a systematic review. *The Lancet Oncology*. 2014;15(8):e351-e62.
139. Evans A, Trimboli RM, Athanasiou A, Balleyguier C, Baltzer PA, Bick U, Camps Herrero J, Clauser P, Colin C, Cornford E, Fallenberg EM, Fuchsjaeger MH, Gilbert FJ, Helbich TH, Kinkel K, Heywang-Köbrunner SH, Kuhl CK, Mann RM, Martincich L, Panizza P, Pediconi F, Pijnappel RM, Pinker K, Zackrisson S, Forrai G, Sardanelli F. Breast ultrasound: recommendations for information to women and referring physicians by the European Society of Breast Imaging. *Insights Imaging*. 2018;9(4):449-61.
140. Cui Q, Dai L, Li J, Xue J. Accuracy of CEUS-guided sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer: a study review and meta-analysis. *World Journal of Surgical Oncology*. 2020;18(1):112.
141. Alvarez S, Añorbe E, Alcorta P, López F, Alonso I, Cortés J. Role of sonography in the diagnosis of axillary lymph node metastases in breast cancer: a systematic review. *AJR Am J Roentgenol*. 2006;186(5):1342-8.

142. Cox K, Taylor-Phillips S, Sharma N, Weeks J, Mills P, Sever A, Lim A, Haigh I, Hashem M, De Silva T. Enhanced pre-operative axillary staging using intradermal microbubbles and contrast-enhanced ultrasound to detect and biopsy sentinel lymph nodes in breast cancer: a potential replacement for axillary surgery. *The British journal of radiology*. 2018;91(1082):20170626.
143. Moody AN, Bull J, Culpan A-M, Munyombwe T, Sharma N, Whitaker M, Wolstenhulme S. Preoperative sentinel lymph node identification, biopsy and localisation using contrast enhanced ultrasound (CEUS) in patients with breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Radiology*. 2017;72(11):959-71.
144. Xie F, Zhang D, Cheng L, Yu L, Yang L, Tong F, Liu H, Wang S, Wang S. Intradermal microbubbles and contrast-enhanced ultrasound (CEUS) is a feasible approach for sentinel lymph node identification in early-stage breast cancer. *World Journal of Surgical Oncology*. 2015;13(1):319.
145. Wang Y, Zhou W, Li C, Gong H, Li C, Yang N, Zha X, Chen L, Xia T, Liu X, Wang M, Ding Q. Variation of sentinel lymphatic channels (SLCs) and sentinel lymph nodes (SLNs) assessed by contrast-enhanced ultrasound (CEUS) in breast cancer patients. *World Journal of Surgical Oncology*. 2017;15(1):127.
146. Gkegkes ID, lavazzo C. Contrast Enhanced Ultrasound (CEU) Using Microbubbles for Sentinel Lymph Node Biopsy in Breast Cancer: a Systematic Review. *Acta Chirurgica Belgica*. 2015;115(3):212-8.
147. Cong BB, Sun X, Song XR, Liu YB, Zhao T, Cao XS, Qiu PF, Tian CL, Yu JM, Wang YS. Preparation study of indocyanine green-rituximab: A new receptor-targeted tracer for sentinel lymph node in breast cancer. *Oncotarget*. 2016;7(30):47526-35.
148. Wang J, Fan T, He Y, Chen X, Fan Z, Xie Y, Wang T, Li J, Ouyang T. 99mTc-rituximab as a tracer for sentinel lymph node biopsy in breast cancer patients: a single-center analysis. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2018;168(2):365-70.
149. Wang X, Yang Z, Lin B, Zhang Y, Zhai S, Zhao Q, Xie Q, Liu F, Han X, Li J, Ouyang T. Technetium-99m-labeled rituximab for use as a specific tracer of sentinel lymph node biopsy: a translational research study. *Oncotarget*. 2016;7(25):38810-21.
150. Wang X-j, Lin B-h, Yang Z, Ouyang T, Li J-f, Xu B, Zhang Y, Zhang M-y. [Preliminary study on a new sentinel lymphoscintigraphy agent 99mTc-Rituximab for breast patient]. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*. 2006;28(3):200-3.
151. van Egdom LSE, Oemrawsingh A, Verweij LM, Lingsma HF, Koppert LB, Verhoef C, Klazinga NS, Hazelzet JA. Implementing Patient-Reported Outcome Measures in Clinical Breast Cancer Care: A Systematic Review. *Value in Health*. 2019;22(10):1197-226.
152. Spak DA, Plaxco JS, Santiago L, Dryden MJ, Dogan BE. BI-RADS((R)) fifth edition: A summary of changes. *Diagn Interv Imaging*. 2017;98(3):179-90.
153. Sickles E, D'Orsi CJ, Bassett LW, . ACR BI-RADS® Mammography. In: ACR BI-RADS® Atlas, Breast Imaging Reporting and Data System. In: Radiology ACo, editor. ACR BI-RADS® Atlas, Breast Imaging Reporting and Data System. Reston, VA2013.
154. Meissner W. [QUIPS: quality improvement in postoperative pain management]. *Z Evid Fortbild Qual Gesundheitswes*. 2011;105(5):350-3.
155. GKV-Spitzenverband. Fragen und Antworten zu DRG 21.01.2021 [Available from: https://www.gkv-spitzenverband.de/krankenversicherung/krankenhaeuser/drg_system/fragen_und_antworten_drg/fragen_und_antworten_drg.jsp].

156. Schreyögg J, Tiemann O, Busse R. Cost accounting to determine prices: how well do prices reflect costs in the German DRG-system? *Health Care Management Science*. 2006;9(3):269-79.
157. Bundestag D. Entwurf eines Gesetzes zur Einführung des diagnoseorientierten Fallpauschalensystems für Krankenhäuser (Fallpauschalengesetz–FPG). BT-Drs. 2001;14:6893.
158. Koné I, Maria Zimmermann B, Nordström K, Simone Elger B, Wangmo T. A scoping review of empirical evidence on the impacts of the DRG introduction in Germany and Switzerland. *Int J Health Plann Manage*. 2019;34(1):56-70.
159. Hensen P, Fürstenberg T, Luger TA, Steinhoff M, Roeder N. Case mix measures and diagnosis-related groups: opportunities and threats for inpatient dermatology. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2005;19(5):582-8.
160. Neumann H, Hellwig A. Fallpauschalen im Krankenhaus: Das Ende der ÑBarmherzigkeit der Intransparenzi. *Dtsch Arztebl International*. 2002;99(50):A-3387.
161. Xue QL. The frailty syndrome: definition and natural history. *Clin Geriatr Med*. 2011;27(1):1-15.
162. Douek M. MAGnetic versus STAndard technique for sentinel node biopsy in breast cancer compared in a Randomised controlled trial [clinicaltrialsregister.eu/2019](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-000549-21/results) [Available from: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-000549-21/results>].
163. Strukturierter Qualitätsbericht 2017 der Charité 2017 [Available from: https://www.charite.de/fileadmin/user_upload/portal/charite/organisation/download/qualitaetsberichte/Qbericht-2017.pdf].
164. (Endomag) EL. Frequently asked questions [Available from: <https://www.endomag.com/en-gb/magtrace/faqs/>].
165. Karsten MM, Shams S, Kühn F. ASO Author Reflections: Non-radioactive Sentinel Node Localization with Superparamagnetic Iron Oxide in Clinically Node-Negative Breast Cancer Patients: A Possibility for Improvement of the Care Pathway. *Ann Surg Oncol*. 2021;28(6):3241-2.
166. Delazeri GJ, Xavier NL, Menke CH, Bittelbrunn AC, Spiro BL, Mosmann MP, Graudenz MS. [Intraoperative injection of technetium-99m-dextran 500 for the identification of sentinel lymph node in breast cancer]. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2010;32(10):486-90.
167. Zogakis TG, Wetherille RE, Christensen RD, Ose KJ, Friedman JD, Colbert M, Svendsen CA, Sanan OK, Tuttle TM. Intraoperative subareolar injection of 99mTc-labeled sulfur colloid results in consistent sentinel lymph node identification. *Ann Surg Oncol*. 2005;12(2):167-72.
168. Dauphine CE, Khalkhali I, Vargas MP, Isaac NM, Haukoos J, Vargas HI. Intraoperative injection of technetium-99m sulfur colloid is effective in the detection of sentinel lymph nodes in breast cancer. *Am J Surg*. 2006;192(4):423-6.
169. Klar M, Bossart M, Stickeler E, Brink I, Orłowska-Volk M, Denschlag D. Sentinel lymph node detection in patients with vulvar carcinoma; Feasibility of intraoperative mapping with technetium-99m-labeled nanocolloid. *Eur J Surg Oncol*. 2011;37(9):818-23.
170. Miner TJ, Shriver CD, Flicek PR, Miner FC, Jaques DP, Maniscalco-Theberge ME, Krag DN. Guidelines for the Safe Use of Radioactive Materials During Localization and Resection of the Sentinel Lymph Node. *Annals of Surgical Oncology*. 1999;6(1):75-82.
171. Layeeque R, Kepple J, Henry-Tillman RS, Adkins L, Kass R, Colvert M, Gibson R, Mancino A, Korourian S, Klimberg VS. Intraoperative subareolar

- radioisotope injection for immediate sentinel lymph node biopsy. *Ann Surg*. 2004;239(6):841-5; discussion 5-8.
172. Kuemmel S, Holtschmidt J, Gerber B, Assen AVd, Heil J, Thill M, Krug D, Schem C, Denkert C, Lubitz J, Blohmer JU, Reinisch M, Hötzel M, Seither F, Nekljudova V, Schwidde I, Uhrhan K, Minckwitz GV, Rezai M, Mulowski J, Loibl S, Kuehn T. Prospective, Multicenter, Randomized Phase III Trial Evaluating the Impact of Lymphoscintigraphy as Part of Sentinel Node Biopsy in Early Breast Cancer: SenSzi (GBG80) Trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2019;37(17):1490-8.
173. Zacharioudakis K, Down S, Bholah Z, Lee S, Khan T, Maxwell AJ, Howe M, Harvey J. Is the future magnetic? Magseed localisation for non palpable breast cancer. A multi-centre non randomised control study. *Eur J Surg Oncol*. 2019;45(11):2016-21.
174. Kühn F, Simon CEE, Aliyeva I, KußMaul J, Groß J, Schweizerhof O, Blohmer JU, Karsten MM. A German Study Comparing Standard Wire Localization With Magnetic Seed Localization of Non-palpable Breast Lesions. *In Vivo*. 2020;34(3):1159-64.
175. Hersi A-F, Eriksson S, Ramos J, Abdsaleh S, Wärnberg F, Karakatsanis A. A combined, totally magnetic technique with a magnetic marker for non-palpable tumour localization and superparamagnetic iron oxide nanoparticles for sentinel lymph node detection in breast cancer surgery. *European Journal of Surgical Oncology*. 2019;45(4):544-9.
176. Fairless L, Pokhrel S, Barham N. Patient perspectives of 'one stop shop' preassessment. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2019;33:S102-S3.
177. Bazire L, Alran S, El Bamrani S, Gaujal L, Vincent-Salomon A, Tardivon A, Kirova YM. Radiation therapy after sentinel lymph node biopsy for early stage breast cancer using a magnetic tracer: Results of a single institutional prospective study of tolerance. *Cancer/Radiothérapie*. 2019;23(1):23-7.
178. Kirova YM, Chilles A, Ly N, Tardivon A, Alran S. Radiotherapy after Sentinel Lymph Node Biopsy (SLNB) using SIENNA+®, super paramagnetic iron oxide particles (SPIO): Prospective study of tolerance and toxicity. *Radiotherapy and Oncology*. 2017;122(3):485.
179. Camacho F, Anderson R, Safrit A, Jones AS, Hoffmann P. The relationship between patient's perceived waiting time and office-based practice satisfaction. *N C Med J*. 2006;67(6):409-13.
180. Stratmann SL, McCarty TM, Kuhn JA. Radiation safety with breast sentinel node biopsy. *Am J Surg*. 1999;178(6):454-7.
181. Wiegrebe eoPDDW. Technetium in der Diagnostik. *Deutsche Apothekerzeitung*. 2015(11/2015).
182. Law M, Cheng KC, Wu PM, Ho WY, Chow LW. Patient effective dose from sentinel lymph node lymphoscintigraphy in breast cancer: a study using a female humanoid phantom and thermoluminescent dosimeters. *Br J Radiol*. 2003;76(911):818-23.
183. Strahlenschutz Bf. Höhenstrahlung beim Fliegen [cited 2020 25.12.2020]. Available from: https://www.bfs.de/DE/themen/ion/umwelt/luft-boden/flug/flug_node.html.
184. Kimura F, Yoshimura M, Koizumi K, Kaise H, Yamada K, Ueda A, Kohno N. Radiation exposure during sentinel lymph node biopsy for breast cancer: effect on pregnant female physicians. *Breast Cancer*. 2015;22(5):469-74.

185. Strahlenschutz Bf. Grenzwerte im Strahlenschutz [cited 2020 21.12.2020]. Available from: <https://www.bfs.de/DE/themen/ion/strahlenschutz/grenzwerte/grenzwerte.html>.
186. Hargreaves A, Scott T, Poonawala S. Radiation dose exposure during sentinel lymph node biopsy. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*. 2017;43.
187. Klausen TL, Chakera AH, Friis E, Rank F, Hesse B, Holm S. Radiation doses to staff involved in sentinel node operations for breast cancer. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2005;25(4):196-202.
188. Saha S, Jacklin R, Siddika A, Clayton G, Dua S, Smith S. Safety of radioactive sentinel node biopsy for breast cancer and the pregnant surgeon – A review. *International Journal of Surgery*. 2016;36:298-304.
189. Burrah R, James K, Poonawala S. Evaluation of Radiation Exposure During Sentinel Lymph Node Biopsy in Breast Cancer: A Retrospective Study. *World Journal of Surgery*. 2019;43(9):2250-3.
190. Sadeghi R, Alesheikh G, Zakavi SR, Fattahi A, Abdollahi A, Assadi M, Jangjoo A, Keshtgar M. Added value of blue dye injection in sentinel node biopsy of breast cancer patients: do all patients need blue dye? *Int J Surg*. 2014;12(4):325-8.
191. Thill M, Kurylcio A, Welter R, van Haasteren V, Grosse B, Berclaz G, Polkowski W, Hauser N. Response to Barranger E, Ihrai T, response to the article by Thill et al.: "The Central-European SentiMag study: Sentinel lymph node biopsy with supermagnetic iron oxide (SPIO) vs. radioisotope". *The Breast* 2014, 23(2):175-9. *Breast*. 2014;23(5):692.
192. Vural V, Yilmaz OC. The Turkish SentiMAG feasibility trial: preliminary results. *Breast Cancer*. 2020;27(2):261-5.
193. Yi M, Meric-Bernstam F, Ross MI, Akins JS, Hwang RF, Lucci A, Kuerer HM, Babiera GV, Gilcrease MZ, Hunt KK. How many sentinel lymph nodes are enough during sentinel lymph node dissection for breast cancer? *Cancer*. 2008;113(1):30-7.
194. Chagpar AB, Scoggins CR, Martin RCG, II, Carlson DJ, Laidley AL, El-Eid SE, McGlothlin TQ, McMasters KM, Investigators UoLBSLNS. Are 3 Sentinel Nodes Sufficient? *Archives of Surgery*. 2007;142(5):456-60.
195. Bonneau C, Bendifallah S, Reyat F, Rossi L, Rouzier R. Association of the number of sentinel lymph nodes harvested with survival in breast cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2015;41(1):52-8.
196. Makita M, Manabe E, Kurita T, Takei H, Nakamura S, Kuwahata A, Sekino M, Kusakabe M, Ohashi Y. Moving a neodymium magnet promotes the migration of a magnetic tracer and increases the monitoring counts on the skin surface of sentinel lymph nodes in breast cancer. *BMC Med Imaging*. 2020;20(1):58.
197. Beenen E, de Roy van Zuidewijn DB. Patients blue on patent blue: an adverse reaction during four sentinel node procedures. *Surg Oncol*. 2005;14(4):151-4.
198. Chicken DW, Mansouri R, Ell PJ, Keshtgar MR. Allergy to technetium-labelled nanocolloidal albumin for sentinel node identification. *Ann R Coll Surg Engl*. 2007;89(2):W12-3.
199. Albo D, Wayne JD, Hunt KK, Rahlfs TF, Singletary SE, Ames FC, Feig BW, Ross MI, Kuerer HM. Anaphylactic reactions to isosulfan blue dye during sentinel lymph node biopsy for breast cancer. *Am J Surg*. 2001;182(4):393-8.
200. Batenburg MCT, Gregorowitsch ML, Maarse W, Witkamp A, Young-Afat DA, Braakenburg A, Doeksen A, van Dalen T, Sier M, Schoenmaeckers EJP, van Gils CH, van den Bongard HJGD, Verkooijen HM, the Usg. Patient-reported cosmetic satisfaction and the long-term association with quality of life in irradiated breast cancer patients. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2020;179(2):479-89.

201. Warnberg F, Stigberg E, Obondo C, Olofsson H, Abdsaleh S, Warnberg M, Karakatsanis A. Long-Term Outcome After Retro-Areolar Versus Peri-Tumoral Injection of Superparamagnetic Iron Oxide Nanoparticles (SPIO) for Sentinel Lymph Node Detection in Breast Cancer Surgery. *Ann Surg Oncol*. 2019;26(5):1247-53.
202. Wörnberg M, Karakatsanis A, Abdsaleh S, Wörnberg F. Abstract P3-01-11: Discoloration after injection of super paramagnetic iron oxide (SPIO) for sentinel node biopsy. A long term qualitative follow-up study. *Cancer Research*. 2018;78(4 Supplement):P3-01-11-P3-01-11.
203. Forte S, Kubik-Huch RA, Leo C. Improvement in breast magnetic resonance imaging after a sentinel procedure for breast cancer with superparamagnetic tracers. *Eur J Radiol Open*. 2019;6:215-9.
204. Krischer B, Forte S, Niemann T, Kubik-Huch RA, Leo C. Feasibility of breast MRI after sentinel procedure for breast cancer with superparamagnetic tracers. *European Journal of Surgical Oncology*. 2018;44(1):74-9.
205. Bick U, Engel C, Krug B, Heindel W, Fallenberg EM, Rhiem K, Maintz D, Golatta M, Speiser D, Rjosk-Dendorfer D. High-risk breast cancer surveillance with MRI: 10-year experience from the German consortium for hereditary breast and ovarian cancer. *Breast cancer research and treatment*. 2019;175(1):217-28.
206. Arslan G, Yılmaz C, Çelik L, Çubuk R, Tasalı N. Unexpected Finding on Mammography and MRI due to Accumulation of Iron Oxide Particles Used for Sentinel Lymph Node Detection. *Eur J Breast Health*. 2019;15(3):200-2.
207. Karakatsanis A, Obondo C, Abdsaleh S, Hersi A-F, Eriksson S, Wörnberg F. Optimisation of breast MRI compatibility after sentinel node biopsy with paramagnetic tracers. *European Journal of Surgical Oncology*. 2018;44(5):731-2.
208. Sardanelli F, Boetes C, Borisch B, Decker T, Federico M, Gilbert FJ, Helbich T, Heywang-Köbrunner SH, Kaiser WA, Kerin MJ, Mansel RE, Marotti L, Martincich L, Mauriac L, Meijers-Heijboer H, Orecchia R, Panizza P, Ponti A, Purushotham AD, Regitnig P, Del Turco MR, Thibault F, Wilson R. Magnetic resonance imaging of the breast: recommendations from the EUSOMA working group. *Eur J Cancer*. 2010;46(8):1296-316.
209. Mann RM, Kuhl CK, Kinkel K, Boetes C. Breast MRI: guidelines from the European Society of Breast Imaging. *European Radiology*. 2008;18(7):1307-18.
210. Karakatsanis A, Obondo C, Abdsaleh S, Hersi AF, Eriksson S, Wörnberg F. Optimisation of breast MRI compatibility after sentinel node biopsy with paramagnetic tracers. *Eur J Surg Oncol*. 2018;44(5):731-2.
211. Karakatsanis A, Pistioli L, Bagge RO, Hersi A, Dussan CL, Nilsson F, Eriksson S, Wörnberg F. 189 Poster - SentiDose Trial: Optimizing dose and injection timing in magnetic sentinel node detection for early breast cancer. *European Journal of Cancer*. 2020;138:S45.
212. Rubio IT, Rodriguez-Revuelto R, Espinosa-Bravo M, Siso C, Rivero J, Esgueva A. A randomized study comparing different doses of superparamagnetic iron oxide tracer for sentinel lymph node biopsy in breast cancer: The SUNRISE study. *European Journal of Surgical Oncology*. 2020;46(12):2195-201.
213. Wörnberg F, Stigberg E, Obondo C, Olofsson H, Abdsaleh S, Wörnberg M, Karakatsanis A. Long-Term Outcome After Retro-Areolar Versus Peri-Tumoral Injection of Superparamagnetic Iron Oxide Nanoparticles (SPIO) for Sentinel Lymph Node Detection in Breast Cancer Surgery. *Ann Surg Oncol*. 2019;26(5):1247-53.
214. Wang Y-XJ, Hussain SM, Krestin GP. Superparamagnetic iron oxide contrast agents: physicochemical characteristics and applications in MR imaging. *European Radiology*. 2001;11(11):2319-31.

215. Kimura K, Tanigawa N, Matsuki M, Nohara T, Iwamoto M, Sumiyoshi K, Tanaka S, Takahashi Y, Narumi Y. 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*. 2010;17(4):241-6.
216. Harada T, Tanigawa N, Matsuki M, Nohara T, Narabayashi I. Evaluation of lymph node metastases of breast cancer using ultrasmall superparamagnetic iron oxide-enhanced magnetic resonance imaging. *European journal of radiology*. 2007;63(3):401-7.
217. Memarsadeghi M, Riedl CC, Kaneider A, Galid A, Rudas M, Matzek W, Helbich TH. Axillary lymph node metastases in patients with breast carcinomas: assessment with nonenhanced versus uspio-enhanced MR imaging. *Radiology*. 2006;241(2):367-77.
218. Michel SC, Keller TM, Fröhlich JM, Fink D, Caduff R, Seifert B, Marincek B, Kubik-Huch RA. Preoperative breast cancer staging: MR imaging of the axilla with ultrasmall superparamagnetic iron oxide enhancement. *Radiology*. 2002;225(2):527-36.
219. Stadnik TW, Everaert H, Makkat S, Sacré R, Lamote J, Bourgain C. Breast imaging. Preoperative breast cancer staging: comparison of USPIO-enhanced MR imaging and 18F-fluorodeoxyglucose (FDC) positron emission tomography (PET) imaging for axillary lymph node staging—initial findings. *European radiology*. 2006;16(10):2153-60.
220. Harnan SE, Cooper KL, Meng Y, Ward SE, Fitzgerald P, Papaioannou D, Ingram C, Lorenz E, Wilkinson ID, Wyld L. Magnetic resonance for assessment of axillary lymph node status in early breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*. 2011;37(11):928-36.
221. Kuijs VJ, Moosdorff M, Schipper RJ, Beets-Tan RG, Heuts EM, Keymeulen KB, Smidt ML, Lobbes MB. The role of MRI in axillary lymph node imaging in breast cancer patients: a systematic review. *Insights Imaging*. 2015;6(2):203-15.
222. Ang JW, Sedaghat N, Crowe P. P17 Is SPIO/USPIO-enhanced MRI sensitive and specific for axillary staging in patients with breast cancer? A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Breast*. 2020;50:160.
223. Hansen NM, Grube B, Ye X, Turner RR, Brenner RJ, Sim MS, Giuliano AE. Impact of micrometastases in the sentinel node of patients with invasive breast cancer. *J Clin Oncol*. 2009;27(28):4679-84.
224. de Boer M, van Deurzen CHM, van Dijck JAAM, Borm GF, van Diest PJ, Adang EMM, Nortier JWR, Rutgers EJT, Seynaeve C, Menke-Pluymers MBE, Bult P, Tjan-Heijnen VCG. Micrometastases or Isolated Tumor Cells and the Outcome of Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2009;361(7):653-63.
225. Shiozawa M, Kobayashi S, Sato Y, Maeshima H, Hozumi Y, Lefor AT, Kurihara K, Sata N, Yasuda Y. Magnetic resonance lymphography of sentinel lymph nodes in patients with breast cancer using superparamagnetic iron oxide: a feasibility study. *Breast Cancer*. 2014;21(4):394-401.
226. Pouw JJ, Grootendorst MR, Bezooijen R, Klazen CA, De Bruin WI, Klaase JM, Hall-Craggs MA, Douek M, Ten Haken B. Pre-operative sentinel lymph node localization in breast cancer with superparamagnetic iron oxide MRI: the SentiMAG Multicentre Trial imaging subprotocol. *Br J Radiol*. 2015;88(1056):20150634.
227. Ahmed M, Usiskin SI, Hall-Craggs MA, Douek M. Is imaging the future of axillary staging in breast cancer? *European Radiology*. 2014;24(2):288-93.
228. Galimberti V, Botteri E, Chifu C, Gentilini O, Luini A, Intra M, Baratella P, Sargenti M, Zurrada S, Veronesi P. Can we avoid axillary dissection in the

micrometastatic sentinel node in breast cancer? *Breast cancer research and treatment*. 2012;131(3):819-25.

229. Galimberti V, Cole BF, Zurrada S, Viale G, Luini A, Veronesi P, Baratella P, Chifu C, Sargenti M, Intra M. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel-node micrometastases (IBCSG 23–01): a phase 3 randomised controlled trial. *The lancet oncology*. 2013;14(4):297-305.

230. Will O, Purkayastha S, Chan C, Athanasiou T, Darzi AW, Gedroyc W, Tekkis PP. Diagnostic precision of nanoparticle-enhanced MRI for lymph-node metastases: a meta-analysis. *The Lancet Oncology*. 2006;7(1):52-60.

231. Maki JH, Neligan PC, Briller N, Mitsumori LM, Wilson GJ. Dark Blood Magnetic Resonance Lymphangiography Using Dual-Agent Relaxivity Contrast (DARC-MRL): A Novel Method Combining Gadolinium and Iron Contrast Agents. *Current Problems in Diagnostic Radiology*. 2016;45(3):174-9.

232. Cleaveland P, Lau M, Parnham A, Murby B, Ashworth D, Manohoran P, Taylor B, Bell J, Najran P, Oliveira P, Shanks J, Sangar V. Testing the Feasibility of SentiMag/Sienna+ for Detecting Inguinal Sentinel Nodes in Penile Cancer (SentiPen): An eUROGEN and National Cancer Research Institute Trial. *European Urology*. 2019;76(6):874-5.

233. Motoyama S, Ishiyama K, Maruyama K, Narita K, Minamiya Y, Ogawa J-i. Estimating the need for neck lymphadenectomy in submucosal esophageal cancer using superparamagnetic iron oxide-enhanced magnetic resonance imaging: clinical validation study. *World journal of surgery*. 2012;36(1):83-9.

234. El Hage Chehade H, Headon H, Wazir U, Abtar H, Kasem A, Mokbel K. Is sentinel lymph node biopsy indicated in patients with a diagnosis of ductal carcinoma in situ? A systematic literature review and meta-analysis. *Am J Surg*. 2017;213(1):171-80.

235. Tan EY, Lo ZWJ, Ang CH, Teo C, Seah MDW, Chen JJC, Chan PMY. Sentinel Lymph Node Biopsy Should Be Included with the Initial Surgery for High-Risk Ductal Carcinoma-In-Situ. *International Scholarly Research Notices*. 2014;2014:624185.

236. Ramzi S, Najeeb E, Coulthard J, Jenkins S. Does sentinel lymph node biopsy for screening high-grade ductal carcinoma in situ of the breast cause more harm than good? *Breast Cancer Research and Treatment*. 2020;182(1):47-54.

237. Moran CJ, Kell MR, Flanagan FL, Kennedy M, Gorey TF, Kerin MJ. Role of sentinel lymph node biopsy in high-risk ductal carcinoma in situ patients. *Am J Surg*. 2007;194(2):172-5.

238. Brennan ME, Turner RM, Ciatto S, Marinovich ML, French JR, Macaskill P, Houssami N. Ductal carcinoma in situ at core-needle biopsy: meta-analysis of underestimation and predictors of invasive breast cancer. *Radiology*. 2011;260(1):119-28.

239. James TA, Palis B, McCabe R, Pardo JA, Alapati A, Ukandu O, Serres SK, Zhang J, Mele A, Facktor M, Shulman LN. Evaluating the role of sentinel lymph node biopsy in patients with DCIS treated with breast conserving surgery. *Am J Surg*. 2020;220(3):654-9.

240. Al-Ameer AY, Al Nefaie S, Al Johani B, Anwar I, Al Tweigeri T, Tulbah A, Alshabanah M, Al Malik O. Sentinel lymph node biopsy in clinically detected ductal carcinoma in situ. *World J Clin Oncol*. 2016;7(2):258-64.

241. Hung P, Wang S-Y, Killelea BK, Mougalian SS, Evans SB, Sedghi T, Gross CP. Long-Term Outcomes of Sentinel Lymph Node Biopsy for Ductal Carcinoma in Situ. *JNCI Cancer Spectrum*. 2019;3(4).

242. van Roozendaal LM, Goorts B, Klinkert M, Keymeulen K, De Vries B, Strobbe LJA, Wauters CAP, van Riet YE, Degreef E, Rutgers EJT, Wesseling J, Smidt ML. Sentinel lymph node biopsy can be omitted in DCIS patients treated with breast conserving therapy. *Breast Cancer Res Treat.* 2016;156(3):517-25.
243. Friedrich MG, B. Ductal Carcinoma in Situ 2020 [Available from: https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/leitlinien/kommission_mamma/2020/PDF_DE/2020D%2007_DCIS_mit%20Literatur.pdf.
244. Karakatsanis A, Olofsson H, Stålberg P, Bergkvist L, Abdsaleh S, Wärnberg F. Simplifying logistics and avoiding the unnecessary in patients with breast cancer undergoing sentinel node biopsy. A prospective feasibility trial of the preoperative injection of super paramagnetic iron oxide nanoparticles. *Scandinavian Journal of Surgery.* 2018;107(2):130-7.
245. Karakatsanis A, Hersi AF, Pistiolis L, Olofsson Bagge R, Lykoudis PM, Eriksson S, Wärnberg F. Effect of preoperative injection of superparamagnetic iron oxide particles on rates of sentinel lymph node dissection in women undergoing surgery for ductal carcinoma in situ (SentiNot study). *Br J Surg.* 2019;106(6):720-8.
246. Karakatsanis A, Hersi A, Pistolis L, Olofsson-Bagge R, Mohamed I, Sundqvist M, Nagy G, Kwong A, Eriksson S, Wärnberg F. Use of Superparamagnetic Iron Oxide (SPIO) Nanoparticles to Avoid Upfront Sentinel Node Dissection (SLND) in Patients with Ductal Cancer in Situ (DCIS): An Update of the SentiNot Study. *European Journal of Surgical Oncology.* 2020;46(2):e3-e4.
247. Killelea BK, Long JB, Dang W, Mougalian SS, Evans SB, Gross CP, Wang S-Y. Associations Between Sentinel Lymph Node Biopsy and Complications for Patients with Ductal Carcinoma In Situ. *Annals of Surgical Oncology.* 2018;25(6):1521-9.
248. Coromilas EJ, Wright JD, Huang Y, Feldman S, Neugut AI, Hillyer GC, Chen L, Hershman DL. Axillary evaluation and lymphedema in women with ductal carcinoma in situ. *Breast Cancer Research and Treatment.* 2016;158(2):373-84.

7. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Sina Shams, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Der Einsatz von superparamagnetischen Nanopartikeln in der Diagnostik und Therapie des Mammakarzinoms mit besonderem Fokus auf das axilläre Staging / The use of superparamagnetic nanoparticles in the diagnosis and therapy of breast cancer with special focus on axillary staging“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an den Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Erstbetreuer angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autor*innenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

8. Anteilserklärung

Sina Shams hatte folgende Anteile an folgenden Publikationen:

Publikation 1: **Sina Shams**, Kai Lippold, Robert Röhle, Jens-Uwe Blohmer, Friedrich Kühn, Maria Margarete Karsten, A Pilot Study Evaluating the Effects of Magtrace® for Sentinel Node Biopsy in Breast Cancer Patients Regarding Care Process Optimization, Reimbursement, Surgical Time, and Patient Comfort Compared With Standard Technetium99, Annals of Surgical Oncology, 2020

Beitrag im Einzelnen:

Als Erstautor erfolgte durch Sina Shams die gesamte Literaturrecherche, die vollständige Datenakquise, die statistische Analyse, die Dateninterpretation, die Manuskripteinreichung und -revision, sowie die Erstellung aller Abbildungen, Tabellen und Diagramme. Die Abschnitte Abstract, Introduction, Methods und Results wurden von Sina Shams erstellt. Sina Shams und Friedrich Kühn verfassten gemeinsam die Discussion. Robert Röhle überprüfte die statistische Analyse und Auswertung. Zusammen mit Kai Lippold erfolgte die ökonomische Auswertung. Für die Revision waren Dr. med. Maria Margarete Karsten und Prof. Dr. med. Jens-Uwe Blohmer zuständig.

Publikation 2: Maria Margarete Karsten, **Sina Shams**, Friedrich Kühn, ASO Author Reflection: Non-radioactive Sentinel Node Localization with Superparamagnetic Iron Oxide in Clinically Node-Negative Breast Cancer Patients – A Possibility for Improvement of the Care Pathway, Annals of Surgical Oncology, 2020

Beitrag im Einzelnen:

Im Rahmen der geteilten Erstautor*innenschaft erfolgte durch Sina Shams die gesamte Literaturrecherche und initiale Erstellung der Teile Past and Present. Zudem erfolgte die gesamte Manuskripteinreichung durch Sina Shams. Dr. med. Maria M. Karsten gab hierfür die grundlegende Richtung vor und strukturierte mit ihren Ideen die Publikation. Die Revision und Überarbeitung des Abschnittes Future erfolgte durch Sina Shams und Dr. med. Maria M. Karsten. Die Erstellung des Abschnitts Future erfolgte durch Friedrich Kühn.

Unterschrift, Datum und Stempel

des erstbetreuenden Hochschullehrers Prof. Dr. med. Jens-Uwe Blohmer

Unterschrift des Doktoranden Sina Shams

Dr. med. Maria Margarete Karsten hatte folgenden Anteil an der folgenden Publikation:

Publikation 2: Maria Margarete Karsten, **Sina Shams**, Friedrich Kühn, ASO Author Reflection: Non-radioactive Sentinel Node Localization with Superparamagnetic Iron Oxide in Clinically Node-Negative Breast Cancer Patients – A Possibility for Improvement of the Care Pathway, Annals of Surgical Oncology, 2020

Beitrag im Einzelnen:

Als geteilte Erstautor*in legte Dr. med. Maria M. Karsten den Grundstein für die Erstellung der ASO Author Reflection und arbeitet maßgeblich an den Teilen Past und Present mit. Die Abschnitte Past und Present wurden initial durch Sina Shams erstellt. Gemeinsam mit Sina Shams erfolgte die Revision und Überarbeitung des Abschnittes Future, welcher durch Friedrich Kühn erstellt wurde.

Unterschrift, Datum und Stempel

des erstbetreuenden Hochschullehrers Prof. Dr. med. Jens-Uwe Blohmer

Unterschrift der Co-Autorin Dr. med. Maria Margarete Karsten

Unterschrift des Doktoranden Sina Shams

9. Publikationen mit Journal Summary List

Sina Shams, Kai Lippold, Robert Röhle, Jens-Uwe Blohmer, Friedrich Kühn, Maria Margarete Karsten, A Pilot Study Evaluating the Effects of Magtrace® for Sentinel Node Biopsy in Breast Cancer Patients Regarding Care Process Optimization, Reimbursement, Surgical Time, and Patient Comfort Compared With Standard Technetium99, Annals of Surgical Oncology, 2020

Journal Data Filtered By: **Selected JCR Year: 2019** Selected Editions: SCIE,SSCI
 Selected Categories: **“SURGERY”** Selected Category Scheme: WoS
Gesamtanzahl: 210 Journale

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
1	JAMA Surgery	8,471	13.625	0.038280
2	ANNALS OF SURGERY	50,639	10.130	0.061400
3	JOURNAL OF NEUROLOGY NEUROSURGERY AND PSYCHIATRY	30,621	8.234	0.028510
4	JOURNAL OF HEART AND LUNG TRANSPLANTATION	12,465	7.865	0.028140
5	ENDOSCOPY	10,838	7.341	0.015620
6	AMERICAN JOURNAL OF TRANSPLANTATION	25,598	7.338	0.046240
7	BRITISH JOURNAL OF SURGERY	23,036	5.676	0.027310
8	EUROPEAN JOURNAL OF VASCULAR AND ENDOVASCULAR SURGERY	9,932	5.328	0.013510
9	Hepatobiliary Surgery and Nutrition	939	5.296	0.002520
10	AMERICAN JOURNAL OF SURGICAL PATHOLOGY	19,940	4.958	0.020820
11	NEUROSURGERY	29,977	4.853	0.021690
12	Digestive Endoscopy	2,867	4.774	0.006000
13	JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF SURGEONS	16,886	4.590	0.026130
14	JOURNAL OF BONE AND JOINT SURGERY-AMERICAN VOLUME	45,256	4.578	0.038360
15	LIVER TRANSPLANTATION	9,816	4.570	0.012610
16	Journal of NeuroInterventional Surgery	5,583	4.460	0.015900
17	JOURNAL OF THORACIC AND CARDIOVASCULAR SURGERY	28,491	4.451	0.034300

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
18	CLINICAL ORTHOPAEDICS AND RELATED RESEARCH	38,340	4.329	0.030260
19	ARTHROSCOPY-THE JOURNAL OF ARTHROSCOPIC AND RELATED SURGERY	16,791	4.325	0.020530
20	Bone & Joint Journal	6,764	4.306	0.021970
21	TRANSPLANTATION	24,561	4.264	0.029910
22	PLASTIC AND RECONSTRUCTIVE SURGERY	39,008	4.209	0.029680
23	Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences	3,686	4.160	0.005640
24	World Journal of Emergency Surgery	1,483	4.100	0.002940
25	ANNALS OF SURGICAL ONCOLOGY	29,538	4.061	0.044180
26	DISEASES OF THE COLON & RECTUM	14,061	3.991	0.012380
27	JOURNAL OF NEUROSURGERY	36,589	3.968	0.027880
28	EJSO	9,499	3.959	0.016680
29	JAMA Otolaryngology-Head & Neck Surgery	3,492	3.848	0.012300
30	Surgery for Obesity and Related Diseases	6,756	3.812	0.013780
31	Aesthetic Surgery Journal	4,118	3.799	0.006000
32	JAMA Facial Plastic Surgery	1,216	3.787	0.003300
33	Neurosurgical Focus	7,703	3.642	0.011260
34	ANNALS OF THORACIC SURGERY	35,221	3.639	0.040380
35	EUROPEAN JOURNAL OF CARDIO-THORACIC SURGERY	16,682	3.486	0.025820
36	OBESITY SURGERY	13,608	3.412	0.019160

Selected JCR Year: 2019; Selected Categories: "SURGERY"

2



A Pilot Study Evaluating the Effects of Magtrace® for Sentinel Node Biopsy in Breast Cancer Patients Regarding Care Process Optimization, Reimbursement, Surgical Time, and Patient Comfort Compared With Standard Technetium⁹⁹

Sina Shams¹, Kai Lippold, MSc², Jens Uwe Blohmer, MD¹, Robert Röhle, MSc³, Friedrich Kühn, MD¹, and Maria Margarete Karsten, MD¹

¹Department of Gynecology with Breast Center, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Corporate Member of Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin and Berlin Institute of Health, Berlin, Germany; ²Directorate of Charité Center 17, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Corporate Member of Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin and Berlin Institute of Health, Berlin, Germany; ³Institute of Biometry and Clinical Epidemiology, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Corporate Member of Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin and Berlin Institute of Health, Berlin, Germany

ABSTRACT

Background. Sentinel lymph node biopsy after technetium-99 (Tc⁹⁹) localization is a mainstay of oncologic breast surgery. The timing of Tc⁹⁹ injection can complicate operating room schedules, which can cause increasing overall costs of care and patient discomfort.

Methods. This study compared 59 patients who underwent breast cancer surgery including sentinel lymph node biopsy. Based on the surgeon's choice, 29 patients were treated with Tc⁹⁹, and 30 patients received the iron-based tracer, Magtrace. The primary outcomes were time spent on the care pathway and operating time from commissioning of the probe to removal of the sentinel node. The secondary outcomes were patient pain levels and reimbursement.

Results. The mean time spent on the preoperative breast cancer care pathway was significantly shorter for the Magtrace group (5.4 ± 1.3 min) than for the Tc⁹⁹ group (82 ± 20 min) ($p < 0.0001$). The median time from probe usage to sentinel node extirpation was slightly but not significantly shorter in the Magtrace group (5 min;

interquartile range [IQR], 3–15 min vs 10 min; IQR, 7–15 min; $p = 0.151$). Reimbursement and pain levels remained unchanged, and the hospital length of stay was similar in the two groups (Magtrace: 5.1 ± 2.3 days vs Tc⁹⁹: 4.5 ± 3.2 days).

Conclusions. Magtrace localization shortened the preoperative care pathway and did not affect surgical time or reimbursement. Once established, it could allow for cost reduction and improve patient comfort.

Sentinel node biopsy (SNB) is an integral part of diagnosis and therapy of early breast cancer. Not only the therapy regimen but also the prognosis of patients is highly influenced by the nodal status.¹ In recent years, SNB has replaced axillary lymph node dissection (ALND) as a staging procedure for patients with clinically negative lymph nodes (cN0) because it allows determination of the nodal status and reduces the burden often caused by full ALND.² Consequently, replacement of ALND by SNB has led to an increase in the quality of life for women who undergo breast cancer treatment.^{3,4}

The SNB procedure can be performed in several ways depending on the tracer used for localization. The most widely used tracer is technetium-99 (Tc⁹⁹) and sometimes blue dye if dual tracers⁵ are needed or Tc⁹⁹ is not available. The use of Tc⁹⁹, however, comes with certain disadvantages.⁶ In addition to the effect of its radioactivity on patients and medical personnel, clinicians must consider the special

© The Author(s) 2020

First Received: 7 August 2020

Accepted: 3 October 2020;

Published Online: 1 December 2020

M. M. Karsten, MD

e-mail: maria-margarete.karsten@charite.de

handling of the tracer, the additional training of staff, and the specific regulatory requirements. Due to its short half-life (~ 6 h) and dependency on the Department of Nuclear Medicine, the use of Tc⁹⁹ also causes logistical restrictions, particularly concerning operating room scheduling.

Alternatives that allow for more flexible scheduling and work without radioactivity have been developed recently with the idea to improve the care pathway and thus patient comfort as well as clinical workflow. Available lymph node tracers that fall into this category are indocyanine green (ICG) and superparamagnetic iron oxide (SPIO). Both of these tracers have proven to be equivalent to the conventional radioisotope, Tc⁹⁹, in terms of detection rates, false-negative rates, and safety.^{7–13} However, ICG has not been approved by the European Medicines Agency (EMA) or the U.S. Food and Drug Administration (FDA) for SNB as a part of breast cancer treatment and may be used only off-label in clinical trials.¹⁴ In contrast, SPIO (e.g., Magtrace; Endomagnetics, Cambridge, UK) is already CE (Conformité Européenne)- and FDA-approved for sentinel node localization and used in clinical practice.

The SPIO tracer is a rust-colored solution containing an iron oxide compound coated with carboxydextran that can be applied in a timeframe ranging from 20 min to 7 days before surgery. During surgery, SPIO is located with a handheld magnetometer (e.g., Sentimag; Endomagnetics) similar to the conventional gamma probe. In most cases, especially when SPIO is injected 1 to 3 days before surgery, lymph nodes are stained brownish, supporting the localization visually.¹⁵ With the use of SPIO, the problems associated with Tc⁹⁹ could be significantly reduced or, in the case of radiation exposure, avoided. At the same time, SPIO might allow for a much easier scheduling of presurgical procedures, reducing patient anxiety and risk for delays in the care pathway.^{16–18}

To our knowledge, the effect of using Magtrace instead of Tc⁹⁹ on the clinical workflow and treatment costs has not been investigated to date, and publications on the patient's perspective are rare. This study therefore aimed to evaluate the impact of Magtrace on the pre- and intraoperative care pathway and patient well-being, as well as its effect on reimbursement in the German health care system.

METHODS

Study Design

Between May 2019 and January 2020, female patients who underwent breast surgery (breast-conserving surgery or mastectomy) and SNB for invasive breast cancer (cT1 to cT3, cN0, cM0) at the breast center of Charité—Universitätsmedizin Berlin were offered inclusion into the trial.

The exclusion criteria ruled out patients younger than 40 years, BRCA1/2 mutation, breast composition level C or higher according to the fifth edition of the American College of Radiology Breast Imaging-Reporting and Data System (ACR BI-RADS),¹⁹ high likelihood of a breast magnetic resonance imaging (MRI) in the next 5 years, hypersensitivity to iron oxide or dextran compounds, hemochromatosis, and metal implants in the axilla or chest.

The 59 patients enrolled in the study were equally allocated to the study arm (sentinel node localization using Magtrace) and the control arm (conventional sentinel node localization using Tc⁹⁹). The group allocation was by the surgeon's choice, as illustrated in Fig. 1.

The study was approved by the institutional review board of Charité—Universitätsmedizin Berlin, and all the participating patients gave written informed consent.

Outcomes

The primary outcomes of the study were time spent on the care pathway, total duration of the sentinel lymph node localization procedure, and operating time from commissioning of the probe until sentinel extraction.

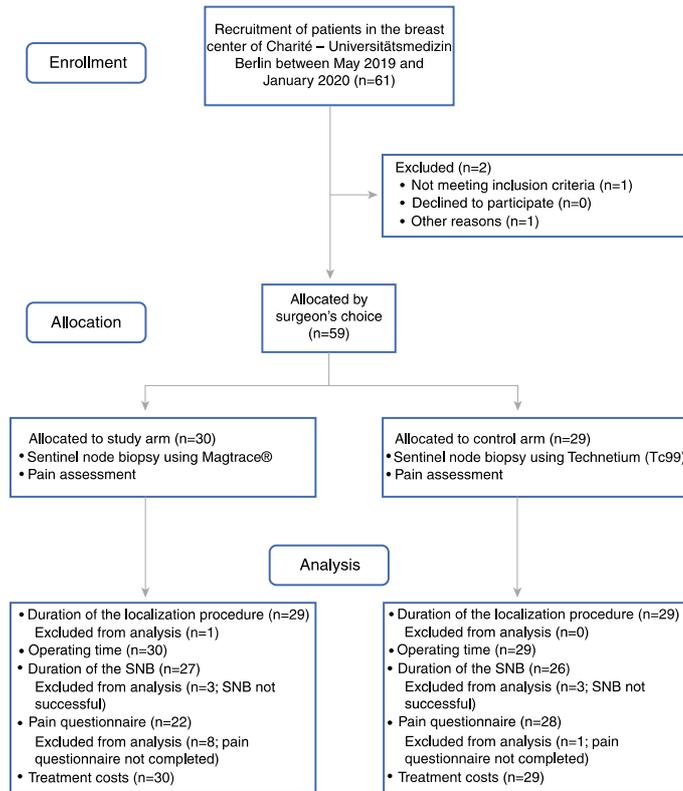
The secondary outcomes were patient pain levels and overall treatment costs.

Tracer Injection

The patients in the control group received sentinel lymph node localization by subcutaneous injection of 40 or 180 MBq of Tc⁹⁹ (Tc-99 m-NanoHSA; Rotop, Dresden, Saxony, Germany) at four periareolar injection sites. The procedure was performed in the Department of Nuclear Medicine. Lymphoscintigraphy, following our internal policy, had to be performed after the injection in all cases. We started time measurement as soon as the patients left the ward or outpatient clinic for this procedure and stopped it when they returned. In all cases, the time for the patient's way to the nuclear medicine department and back, the waiting time before and after the tracer injection, and the times for preparation, Tc⁹⁹ administration, and subsequent lymphoscintigraphy were all measured separately. For 17 patients, Tc⁹⁹ was applied on the day of surgery, and for 12 patients, it was applied 1 day earlier.

During their preoperative outpatient clinic visit, the patients in the study group received 2 ml of SPIO (Magtrace) as an interstitial perimammillary injection in the outer upper quadrant of the affected breast. The injection was administered 3 days for 5 patients and 1 day before surgery for 23 patients. In two cases, it was administered intraoperatively. The time was measured, starting when the patients were undressing and ending when they finished redressing. If the tracer was injected in the operating room,

FIG. 1 Group allocation and course of the study. SNB, sentinel node biopsy



time measurement began as soon as the preparations for the injection started and stopped with removal of the needle.

Pain Assessment

All the patients were asked to complete QUIPS (Qualitätsverbesserung in der postoperativen Schmerztherapie/translation: quality improvement in post-operative pain management), the pain questionnaire, before and immediately after injection of the tracer. This widely known and verified German pain questionnaire consists of 16 questions with numeric rating scales (0–10) to assess the patient's pain level.²⁰ It asks not only for acute pain levels but also for pain-related limitations and pain therapy.

Surgery

All but one patient underwent either breast-conserving surgery or mastectomy. In one case, the patient received SNB only. Five different surgeons participated in the trial.

Intraoperatively, we first checked the detectability of both tracers by scanning the injection site. The radioactive tracer was detected with the Gamma Finder II (WOM [World of Medicine] GmbH, Berlin, Germany) and the magnetic tracer with the SentiMag Gen2 (Endomagetics, Cambridge, UK). In all 59 cases, this test was positive.

We performed SNB through the breast incision in 31 cases (Magtrace: 19; Tc⁹⁹: 12) and through an additional axillary incision in 28 cases (Magtrace: 11; Tc⁹⁹: 17). Time measurement of the SNB began with the first and definite use of the probe and ended with extraction of the sentinel lymph node.

The lymph node with the highest signal was considered the sentinel lymph node. After extraction, we verified the signal *ex vivo* and checked the axilla for remaining signals. We continued the axillary surgery if a remaining signal was at least 10% higher than the signal of the initially retrieved lymph node. In nine cases of the SPIO group, we extracted more than one lymph node, whereas in all 29 cases of the control group, only one lymph node had to be removed.

Statistical Analysis

The sample size was calculated with SPSS SamplePower (IBM, Armonk, New York, NY, USA) using a two-sample *t* test with the hypothesized duration of the preoperative localization procedures. We estimated 27.2 min for the preoperative pathway using Magtrace and 38.1 min using Tc⁹⁹. Assuming that the data were distributed normally, we calculated a sample size of 28 patients per group.

Data concerning clinical and pathologic features were statistically analyzed using SPSS version 26.0 (IBM). The patients who underwent bilateral surgery were considered as two cases for all features except age and BMI because the treatments of the affected breasts were considered sufficiently independent of each other. Thereby, the time for each injection was measured separately, and the time for undressing and redressing or for going to the nuclear medicine department and back was counted twice.

Kolmogorov–Smirnov and Shapiro–Wilk tests of normality were performed, and the values are presented as median (interquartile range, [IQR]) or as mean ± standard deviation. Depending on data distribution, the Mann–Whitney *U* test or the two-sample *t* test was applied for continuous variables. Categorical variables were compared using the Chi square-test or Fisher's exact test. A *p* value lower than 0.05 was considered statistically significant.

Economic Analysis

All the patients in the Tc⁹⁹ and Magtrace groups received their breast cancer surgery during an inpatient visit with overnight hospital admission. In Germany, all inpatient treatment is reimbursed through the flat-rate-based diagnosis-related group (DRG) system. To evaluate the impact of the different localization methods, we compared the final DRGs in both arms. All cases were grouped according to the German DRG 2019 system, including cases that had been admitted in 2020.

RESULTS

Patient Cohort

The analysis included 59 patients. Of these patients, 29 received SNB using Tc⁹⁹ and 30 received SNB using Magtrace.

An overview of the demographics as well as the clinical and histopathologic features of the cohort is shown in Table 1.

The mean age at surgery was similar in the two groups (Magtrace: 60.9 ± 11.1 years vs Tc⁹⁹: 62.6 ± 13.3 years;

p = 0.594). The tumors and nodal stages were evenly distributed and did not differ significantly between the study arm and the control arm. In contrast, the body mass index (BMI) was slightly higher in the Magtrace group (24.8 kg/m²; IQR, 22.9–29.3 kg/m²) than in the Tc⁹⁹ group (23.1 kg/m²; IQR, 20.7–25.5 kg/m²; *p* = 0.028). A significant difference was shown concerning the estrogen-receptor expression, with 100% of the tumors estrogen receptor-positive in the Magtrace group compared with only 73.9% of the tumors estrogen receptor-positive in the control group (*p* = 0.007).

Pre- and Intraoperative Course

Differences between the groups in terms of the pre- and intraoperative course are presented in Table 2. The average time of 5.4 ± 1.3 min spent on the preoperative breast care pathway in the Magtrace group was significantly shorter than the 82 ± 20 min in the Tc⁹⁹ group (*p* < 0.0001). With the time for lymphoscintigraphy excluded, the duration of the preoperative pathway still was significantly longer in the control group (54.4 ± 13.6 min; *p* < 0.0001).

Intraoperatively, the median time from the first and definite usage of the probe to sentinel extraction was 5 min (IQR, 3–15 min) in the Magtrace group and 10 min (IQR, 7–15 min) in the Tc⁹⁹ group (*p* = 0.151). Consequently, the duration of the SNB was slightly but not significantly shorter when Magtrace was used for sentinel node localization.

The two groups were similar in duration of the whole SNB procedure (i.e., removal of all marked lymph nodes; Magtrace: 9 min [IQR, 4–15 min] vs Tc⁹⁹: 10 min [IQR, 7–15 min]; *p* = 0.412) and overall surgery (Magtrace: 74 min [IQR, 58–99 min] vs Tc⁹⁹: 71 min [IQR, 56–87 min]; *p* = 0.891).

Pain Levels

Significantly fewer patients in the study arm completed the QUIPS pain questionnaire (Magtrace: 22 [73.3%] vs Tc⁹⁹: 28 [96.5%]; *p* = 0.026).

We could not find any relevant differences between the two groups regarding the pain assessment and pain therapy before and after the localization procedure.

The median pain level after the tracer injection in the Tc⁹⁹ arm was 0 (IQR, 0–1), and all the patients in the Magtrace group reported no pain at all.

Economic Analysis

Reimbursement. Since the introduction of DRGs in 2004, German hospitals receive reimbursement based on the G-DRG system, which is comparable with the

TABLE 1 Clinical and histopathologic features of the patient cohort

	Magtrace (n = 30) N (%)	Technetium-99 (n = 29) N (%)	P Value ^a
Age (years)			0.594 ^b
Mean ± SD	60.9 ± 11.1	62.6 ± 13.3	
BMI (kg/m ²)			0.028^c
Median (IQR)	24.8 (22.9–29.3)	23.1 (20.7–25.5)	
Missing	1	0	
Lateralization ^f			0.301 ^c
Left	17 (56.6)	12 (41.4)	
Right	13 (43.4)	17 (58.6)	
Tumor stage			0.904 ^d
pTis	1 (3.3)	0 (0)	
pT0	1 (3.3)	2 (6.9)	
pT1	13 (43.3)	11 (37.9)	
pT2	13 (43.3)	13 (44.8)	
pT3	2 (6.7)	3 (10.3)	
Missing	0	0	
Nodal stage			0.761 ^d
pN0	22 (73.3)	21 (72.4)	
pN1	8 (26.7)	6 (20.7)	
pN2	0 (0)	1 (3.4)	
pNX	0 (0)	1 (3.4)	
Missing	0	0	
Grade			0.077 ^d
G1	6 (22.2)	1 (3.8)	
G2	19 (70.4)	19 (73.1)	
G3	2 (7.4)	6 (23.1)	
Missing ^g	3	3	
Accompanying DCIS	9 (30)	16 (55.2)	0.067 ^c
Histopathologic type			0.091 ^d
NST	16 (55.2)	21 (77.8)	
ILC	9 (31)	2 (7.4)	
Other	4 (13.8)	4 (14.8)	
Missing	1	2	
ER status			0.007^d
Positive	26 (100)	17 (73.9)	
Negative	0 (0)	6 (26.1)	
Missing	4	6	
HER2 status			0.117 ^d
0	8 (32)	7 (30.4)	
0–1	1 (4)	0 (0)	
1+	15 (60)	9 (39.1)	
2+	1 (4)	4 (17.4)	
3+	0 (0)	3 (13)	

TABLE 1 continued

	Magtrace (n = 30) N (%)	Technetium-99 (n = 29) N (%)	P Value ^a
Missing	5	6	

SD, standard deviation; BMI, body mass index; IQR, interquartile range; DCIS, ductal carcinoma in situ; NST, invasive carcinoma of no special type; ILC, invasive lobular carcinoma; ER, estrogen receptor (positive if expression \geq 1%); HER2, human epidermal growth factor receptor 2

^aBold *p* values are significant

^bTwo sample *t* test

^cMann-Whitney *U* test

^dFisher's exact test

^eChi square test

^fIn the Magtrace group, one patient underwent bilateral mastectomy

^gGrading is missing in a total of six cases: two due to pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy and in two other cases due to neoadjuvant systemic therapy. In the remaining cases, histopathologic analysis resulted in metaplastic breast cancer and DCIS

Medicare part A reimbursement scheme. Both plans use prospective payment systems in which institutions receive a fixed remuneration per hospital admission for each DRG.²¹ In Germany, patients are grouped into DRGs based on their diagnoses and procedures, with the diagnoses coded according to the International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD) and the procedures coded according to the Operation and Procedure Code (OPS).²² In this regard, the so-called case mix points (CMPs) describe the clinical complexity and the amount of resources required to treat the patient, with higher CMPs representing more complex and challenging cases.²³ As described earlier, hospitals receive a lump sum for each DRG, which should cover all incurred costs. In theory, surpluses for less complex cases and additional costs for a higher care effort should balance each other out. Hospitals also are reimbursed the full DRG amount only if patients stay in the hospital for a defined period specific for each DRG code.

In our study, the DRGs differed significantly between the two groups, and the mean reimbursement showed higher CMPs in the Magtrace group. However, an in-depth analysis of the underlying OPS and ICD coding proved that the variation in DRGs did not result from the type of sentinel node localization, but rather from differences in the underlying surgical approach. The use of Magtrace did not generate a change in OPS coding, whereas the Tc^{99m}-based sentinel node localization generated an additional OPS code by the Department of Nuclear Medicine.

Therefore, all cases from the Magtrace arm had to be regrouped by addition of the omitted code to detect any changes. However, the regrouping did not lead to any changes in DRGs. Hence, the use of Magtrace did not affect the DRG outcome, and reimbursement remained the same independent of the localization method.

Impact on the Care Pathway. The Magtrace group had 9 cases with a preoperative day compared with 12 cases in the Tc⁹⁹ group. The mean hospital length of stay (LoS) was 5.1 ± 2.3 days in the Magtrace group and 4.5 ± 3.2 days in the Tc⁹⁹ group. Due to the variance in DRG outcome, comparison of the LoS had to be made according to the Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus (translation: Institute for payment systems in hospitals) (InEK)-Benchmark defined as the average LoS for treatment of a patient in Germany. Application of the InEK-Benchmark resulted in a mean LoS of 92% in the Magtrace group and 94% in the Tc⁹⁹ group (a LoS of 92% means that patients in our clinic were discharged 8% earlier than the German average 2 years earlier).

DISCUSSION

Several publications have proven the ability of SPIO to safely and correctly localize the sentinel lymph node, which then can be detected using the Sentimag probe.^{11,13} Therefore, SPIO-guided SNB can be considered equivalent to the Tc⁹⁹-based approach, which is why we chose to investigate the consequence of using this tracer for the care pathway and reimbursement. According to the “Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie” (Working Group Gynecological Oncology), an independent community within the German Society of Gynecology and Obstetrics and the German Cancer Society, the use of SPIO for SNB is recommended with a +/- rating. In contrast, SNB with Tc⁹⁹ is rated ++.²⁴ This contrast is due to the lack of prospective and randomized studies. However, meta-analyses have proven the efficacy of SPIO for SNB.^{8,13}

Our results showed that iron-based sentinel lymph node localization significantly shortened the time spent on the preoperative care pathway. The overall operating time and pain levels were similar to those of the conventional approach, whereas the time needed for sentinel lymph node extraction was slightly but not significantly shorter in the Magtrace group. The new localization method did not affect the reimbursement, and the average LoS was similar in the two groups.

Scheduling Tc⁹⁹-based SNB is impeded by the tracer's radioactive half-life (~ 6 h) and availability of nuclear medicine specialists and equipment. With the use of Magtrace, an independent, shortened, and thus simplified

preoperative care pathway facilitates operating room scheduling by enabling surgery postponement within a time frame of 7 days after injection. Magtrace can be administered up to 20 min before surgery, which also allows for short-term changes to the operating room schedule. In addition, the large range in time during which Magtrace can be administered ultimately could benefit rural areas lacking access to nuclear medicine facilities. Our Magtrace patients spent only about 5 ± 1.3 min in the preoperative care pathway dedicated to sentinel lymph node marking, whereas the Tc⁹⁹ group required a mean of 82 ± 20 min. These time savings might particularly benefit elderly or weak patients as well as patients with a long journey to the hospital because unnecessary consultations or overnight stays before surgery can be avoided by marking sentinel lymph nodes intraoperatively or during the preoperative outpatient appointment.

Although Magtrace localization is a new surgical method for our institution and staff, our study reported a shorter duration of sentinel lymph node extraction. In accordance with other research groups, we assume a steep learning curve due to the familiar handling of the Sentimag probe,²⁵ which is similar to the Gamma Finder used for the detection of Tc⁹⁹.

Surgery delay and complications during same-day preoperative marking procedures could further worsen psychological distress and anxiety.^{26,27} We did not detect any differences in pain levels, but an increase in general patient comfort is to be expected, nonetheless. With the implementation of iron-based SNB, same-day marking procedures during the preoperative visit will reduce further appointments and imaging (lymphoscintigraphy), thereby improving the patients' experience. It has been shown that SNB is equally precise even without the information provided by preoperative lymphoscintigraphy.²⁸ However, even with omission of the time needed for lymphographic imaging, preoperative SNB preparation took significantly longer when Tc⁹⁹ was used as the lymph node tracer.

Reimbursement was similar in the two groups, but we found that using Magtrace had a cost-saving effect compared with the use of Tc⁹⁹ at our institution. In 2019, the costs for Tc⁹⁹-based lymph node localization at the Charité Department of Nuclear Medicine were €360 per case for medical staff, material, infrastructure, and clinic overhead. This stands in contrast to the costs associated with the time required for Magtrace injection by a senior breast surgeon, which were calculated at €7.50. Acquisition costs for the Magtrace solution and probe have yet to be added, but are a matter of negotiation. Costs might therefore differ from hospital to hospital but are expected to be lower than the previous expenses.

TABLE 2 Pre- and intraoperative course

	Magtrace (n = 30) n (%)	Technetium-99 (n = 29) n (%)	P Value ^a
Type of surgery			0.158 ^b
Breast-conserving surgery	18 (60)	22 (76)	
Mastectomy	12 (40)	6 (21)	
Only SNB	0 (0)	1 (3)	
Successful localization procedure			1.000 ^b
Yes	30 (100)	29 (100)	
No	0 (0)	0 (0)	
Duration of the localization procedure (min)			< 0.0001 ^c
Mean ± SD	5.4 ± 1.3	82 ± 20	
Missing	1	0	
Duration of the localization procedure without lymphoscintigraphy (min)			< 0.0001 ^c
Mean ± SD	5.4 ± 1.3	54.4 ± 13.6	
Missing	1	0	
Sentinel lymph node detected			1.000 ^b
Yes	27 (90)	26 (89.6)	
No	3 (10)	3 (10.3)	
No. of retrieved lymph nodes			< 0.0001 ^d
Median (Range)	1 (1–7)	1 (1–1)	
Duration of the sentinel extraction (min) ^e			0.151 ^d
Median (IQR)	5 (3–15)	10 (7–15)	
Missing	3	3	
Duration of the whole SNB (min) ^f			0.412 ^d
Median (IQR)	9 (4–15)	10 (7–15)	
Missing	3	3	
Brown-dyed sentinel lymph nodes			
Yes	20 (100)		
No	0 (0)		
Missing	10		
Operating time (min)			0.891 ^d
Median (IQR)	74 (58–99)	71 (56–87)	
Completed pain questionnaires (QUIPS)			0.026 ^b
Not completed	8	1	

SNB, sentinel node biopsy; SD, standard deviation; IQR, interquartile range

^aBold *p* values are significant

^bFisher's exact test

^cTwo-sample *t* test

^dMann-Whitney *U* test

^eTime from the first and definite use of the probe until sentinel extraction

^fTime from the first and definite use of the probe until removal of the last marked lymph node

Lack of consistency in the care pathway and guidelines regarding the patients' hospital admission in this study led to early admission the day before surgery for nine patients in the Magtrace group. Therefore, the iron-based lymph node marking has not led to a reduction in LoS to date. However, educating staff about the new care pathway may lead to lower LoS in the future.

Despite the advantages of Magtrace, some critical aspects need to be mentioned. The rust color of Magtrace serves as a visual aid to lymph node detection,¹⁵ but it also can impair the aesthetic outcome due to skin discoloration if not applied deep enough.⁸ In most cases, discoloration diminishes over time but may remain for more than 15 months.⁸ In this regard, peritumoral injections seem

preferable to reduce skin staining.²⁹ In addition, accumulated SPIO has been shown to compromise MRI, which is particularly problematic for patients who need regular breast MRIs, such as patients with hereditary breast cancer.^{30,31} To address this problem, several studies investigating the feasibility of breast MRI after SPIO application by adjustment of dose, volume, and application mode are currently being conducted.³²

It should be noted that SPIO can cause allergic reactions similar to blue dye and Tc⁹⁹.^{33–35} Consequently, it is crucial to ask patients about allergies, specifically allergies or hypersensitivities against iron oxide or dextran compounds.

Our study was limited by its small sample size, which was calculated with estimated durations of the preoperative course before enrolment. For Tc⁹⁹ use, the estimate was based on our own clinical experience and daily routine. In contrast, the estimation of time expenditure for the Magtrace pathway originated from external colleagues already familiar with the method.

The group allocation was not randomized, which is why selection biases could not be precluded. Furthermore, both patients with breast-conserving surgery and patients with mastectomy were included, limiting the economic analyses. We asked only for pain levels, although in retrospect, detailed patient-reported experience measurements would have been preferable for determination of the patient's view.

Magtrace is a safe alternative to Tc⁹⁹ for sentinel lymph node localization in breast cancer patients. Its accumulation might be disadvantageous for patients in need of a postoperative breast MRI and could impair the aesthetic outcome due to skin discoloration. However, our study showed that Magtrace shortens the preoperative care pathway and does not affect the reimbursement. In addition, it might lead to an increase in patient comfort as well as a reduction in LoS and surgical time once established. The favorable aspects of Magtrace might particularly benefit patients from rural and underserved areas without a nuclear medicine supply by enabling surgery close to their homes or without multiple appointments at an urban breast center. Ultimately, the new method could facilitate a change in the breast cancer care process toward a shorter and more patient-centered approach.

ACKNOWLEDGMENT The material and equipment were provided free of charge and unrestricted by Sysmex (Sysmex Deutschland GmbH, Norderstedt, Germany). Apart from that, this study did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

DISCLOSURE Maria Margarete Karsten and Jens Uwe Blohmer each received a speaker's fee from Sysmex (Sysmex Deutschland GmbH, Norderstedt, Germany). The remaining authors have no conflicts of interest.

FUNDING Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

OPEN ACCESS This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

REFERENCES

1. Giuliano AE, Connolly JL, Edge SB, et al. Breast cancer: major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin*. 2017;67:290–303.
2. Giuliano AE, Ballman KV, McCall L, et al. 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*. 2017;318:918–26.
3. Lucci A, McCall LM, Beitsch PD, et al. 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. *J Clin Oncol*. 2007;25:3657–63.
4. Ashikaga T, Krag DN, Land SR, et al. Morbidity results from the NSABP B-32 trial comparing sentinel lymph node dissection versus axillary dissection. *J Surg Oncol*. 2010;102:111–8.
5. Kuehn T, Bauerfeind I, Fehm T, et al. Sentinel lymph node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): a prospective, multicentre cohort study. *Lancet Oncol*. 2013;14:609–18.
6. Ahmed M, Purushotham AD, Douek M. Novel techniques for sentinel lymph node biopsy in breast cancer: a systematic review. *Lancet Oncol*. 2014;15:e351–62.
7. Wishart GC, Loh SW, Jones L, Benson JR. A feasibility study (ICG-10) of indocyanine green (ICG) fluorescence mapping for sentinel lymph node detection in early breast cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2012;38:651–6.
8. Karakatsanis A, Christiansen PM, Fischer L, et al. The nordic SentiMag trial: a comparison of super paramagnetic iron oxide (SPIO) nanoparticles versus Tc(99) and patent blue in the detection of sentinel node (SN) in patients with breast cancer and a meta-analysis of earlier studies. *Breast Cancer Res Treat*. 2016;157:281–94.
9. Sugie T, Ikeda T, Kawaguchi A, Shimizu A, Toi M. Sentinel lymph node biopsy using indocyanine green fluorescence in early-stage breast cancer: a meta-analysis. *Int J Clin Oncol*. 2017;22:11–7.
10. Teshome M, Wei C, Hunt KK, Thompson A, Rodriguez K, Mittendorf EA. Use of a magnetic tracer for sentinel lymph node detection in early-stage breast cancer patients: a meta-analysis. *Ann Surg Oncol*. 2016;23:1508–14.
11. Thill M, Kurylcio A, Welter R, et al. The central-European SentiMag study: sentinel lymph node biopsy with

- superparamagnetic iron oxide (SPIO) vs radioisotope. *Breast*. 2014;23:175–9.
12. Houpeau JL, Chauvet MP, Guillemin F, et al. Sentinel lymph node identification using superparamagnetic iron oxide particles versus radioisotope: the French sentimag feasibility trial. *J Surg Oncol*. 2016;113:501–7.
 13. Mok CW, Tan SM, Zheng Q, Shi L. Network meta-analysis of novel and conventional sentinel lymph node biopsy techniques in breast cancer. *BJS Open*. 2019;3:445–52.
 14. Papathelemis T, Jablonski E, Scharl A, et al. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer patients by means of indocyanine green using the karl storz VITOM(R) fluorescence camera. *Biomed Res Int*. 2018;2018:6251468.
 15. Douek M, Klaase J, Monypenny I, et al. Sentinel node biopsy using a magnetic tracer versus standard technique: the sentimag multicentre trial. *Ann Surg Oncol*. 2014;21:1237–45.
 16. Murphy JO, Moo TA, King TA, et al. Radioactive seed localization compared to wire localization in breast-conserving surgery: initial 6-month experience. *Ann Surg Oncol*. 2013;20:4121–7.
 17. McGhan LJ, McKeever SC, Pockaj BA, et al. Radioactive seed localization for nonpalpable breast lesions: review of 1,000 consecutive procedures at a single institution. *Ann Surg Oncol*. 2011;18:3096–101.
 18. Berrocal J, Saperstein L, Grube B, et al. Intraoperative injection of technetium-99 m sulfur colloid for sentinel lymph node biopsy in breast cancer patients: a single-institution experience. *Surg Res Pract*. 2017;2017:5924802.
 19. Sickles EA, D'Orsi CJ, Bassett LW, Appleton C, Berg W, Burnside E. ACR BI-RADS[®] mammography. In: American College of Radiology (ed) *ACR BI-RADS[®] Atlas, Breast Imaging Reporting and Data System*. American College of Radiology, Reston, VA, 2013, pp 134–6.
 20. Meissner W. QUIPS: quality improvement in postoperative pain management. *Z Evid Fortbild Qual Gesundheitsw*. 2011;105:350–3.
 21. Malatestinic W, Braun L, Jorgenson JA, Eskew J. Components of Medicare reimbursement. *Am J Health Syst Pharm*. 2003;60(21 Suppl 6):S3–7.
 22. Koné I, Maria Zimmermann B, Nordström K, Simone Elger B, Wangmo T. A scoping review of empirical evidence on the impacts of the DRG introduction in Germany and Switzerland. *Int J Health Plann Manage*. 2019;34:56–70.
 23. Hensen P, Fürstenberg T, Luger TA, Steinhoff M, Roeder N. Case mix measures and diagnosis-related groups: opportunities and threats for inpatient dermatology. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2005;19:582–8.
 24. Thomssen C, Wöckel A. Breast Cancer Surgery Oncological Aspects, 2020. Retrieved 28 July 2020 at https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/_leitlinien/kommission_mamma/2020/PDF_EN/2020E_2008_Breast_20Cancer_20Surgery_20-20Oncological_20Aspects_with_20References.pdf.
 25. Thill M, Kurylcio A, Welter R, et al. Response to Barranger E, Ihrai T, response to the article by Thill et al.: The Central-European SentiMag study: Sentinel lymph node biopsy with supermagnetic iron oxide (SPIO) vs. radioisotope. *The Breast* 2014, 23(2):175–9. *Breast*. 2014;23:692.
 26. Helvie MA, Ikeda DM, Adler DD. Localization and needle aspiration of breast lesions: complications in 370 cases. *Am J Roentgenol*. 1991;157:711–4.
 27. Bleicher RJ, Ruth K, Sigurdson ER, et al. Preoperative delays in the US medicare population with breast cancer. *J Clin Oncol*. 2012;30:4485–92.
 28. Kuemmel S, Holschmidt J, Gerber B, et al. Prospective, multicenter, randomized phase III trial evaluating the impact of lymphoscintigraphy as part of sentinel node biopsy in early breast cancer: SenSzi (GBG80) trial. *J Clin Oncol*. 2019;37:1490–8.
 29. Wärnberg F, Stigberg E, Obondo C, et al. Long-term outcome after retro-areolar versus peri-tumoral injection of superparamagnetic iron oxide nanoparticles (SPIO) for sentinel lymph node detection in breast cancer surgery. *Ann Surg Oncol*. 2019;26:1247–53.
 30. Krischer B, Forte S, Niemann T, Kubik-Huch RA, Leo C. Feasibility of breast MRI after sentinel procedure for breast cancer with superparamagnetic tracers. *Eur J Surg Oncol*. 2018;44:74–9.
 31. Bick U, Engel C, Krug B, et al. High-risk breast cancer surveillance with MRI: 10-year experience from the German consortium for hereditary breast and ovarian cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2019;175:217–28.
 32. Karakatsanis A, Obondo C, Abdsaleh S, Hersi A-F, Eriksson S, Wärnberg F. Optimisation of breast MRI compatibility after sentinel node biopsy with paramagnetic tracers. *Eur J Surg Oncol*. 2018;44:731–2.
 33. Beenen E, de Roy van Zuidewijn DB. Patients blue on patent blue: an adverse reaction during four sentinel node procedures. *Surg Oncol*. 2005;14:151–4.
 34. Chicken DW, Mansouri R, Ell PJ, Keshtgar MR. Allergy to technetium-labelled nanocolloidal albumin for sentinel node identification. *Ann R Coll Surg Engl*. 2007;89:W12–13.
 35. Albo D, Wayne JD, Hunt KK, et al. Anaphylactic reactions to isosulfan blue dye during sentinel lymph node biopsy for breast cancer. *Am J Surg*. 2001;182:393–8.

Publisher's Note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

**Maria Margarete Karsten, Sina Shams, Friedrich Kühn, ASO Author Reflection:
Non-radioactive Sentinel Node Localization with Superparamagnetic Iron Oxide
in Clinically Node-Negative Breast Cancer Patients – A Possibility for
Improvement of the Care Pathway, Annals of Surgical Oncology, 2020**

Journal Data Filtered By: **Selected JCR Year: 2019** Selected Editions: SCIE,SSCI
Selected Categories: **“SURGERY”** Selected Category Scheme: WoS
Gesamtanzahl: 210 Journale

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
1	JAMA Surgery	8,471	13.625	0.038280
2	ANNALS OF SURGERY	50,639	10.130	0.061400
3	JOURNAL OF NEUROLOGY NEUROSURGERY AND PSYCHIATRY	30,621	8.234	0.028510
4	JOURNAL OF HEART AND LUNG TRANSPLANTATION	12,465	7.865	0.028140
5	ENDOSCOPY	10,838	7.341	0.015620
6	AMERICAN JOURNAL OF TRANSPLANTATION	25,598	7.338	0.046240
7	BRITISH JOURNAL OF SURGERY	23,036	5.676	0.027310
8	EUROPEAN JOURNAL OF VASCULAR AND ENDOVASCULAR SURGERY	9,932	5.328	0.013510
9	Hepatobiliary Surgery and Nutrition	939	5.296	0.002520
10	AMERICAN JOURNAL OF SURGICAL PATHOLOGY	19,940	4.958	0.020820
11	NEUROSURGERY	29,977	4.853	0.021690
12	Digestive Endoscopy	2,867	4.774	0.006000
13	JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF SURGEONS	16,886	4.590	0.026130
14	JOURNAL OF BONE AND JOINT SURGERY-AMERICAN VOLUME	45,256	4.578	0.038360
15	LIVER TRANSPLANTATION	9,816	4.570	0.012610
16	Journal of NeuroInterventional Surgery	5,583	4.460	0.015900
17	JOURNAL OF THORACIC AND CARDIOVASCULAR SURGERY	28,491	4.451	0.034300

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
18	CLINICAL ORTHOPAEDICS AND RELATED RESEARCH	38,340	4.329	0.030260
19	ARTHROSCOPY-THE JOURNAL OF ARTHROSCOPIC AND RELATED SURGERY	16,791	4.325	0.020530
20	Bone & Joint Journal	6,764	4.306	0.021970
21	TRANSPLANTATION	24,561	4.264	0.029910
22	PLASTIC AND RECONSTRUCTIVE SURGERY	39,008	4.209	0.029680
23	Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences	3,686	4.160	0.005640
24	World Journal of Emergency Surgery	1,483	4.100	0.002940
25	ANNALS OF SURGICAL ONCOLOGY	29,538	4.061	0.044180
26	DISEASES OF THE COLON & RECTUM	14,061	3.991	0.012380
27	JOURNAL OF NEUROSURGERY	36,589	3.968	0.027880
28	EJSO	9,499	3.959	0.016680
29	JAMA Otolaryngology-Head & Neck Surgery	3,492	3.848	0.012300
30	Surgery for Obesity and Related Diseases	6,756	3.812	0.013780
31	Aesthetic Surgery Journal	4,118	3.799	0.006000
32	JAMA Facial Plastic Surgery	1,216	3.787	0.003300
33	Neurosurgical Focus	7,703	3.642	0.011260
34	ANNALS OF THORACIC SURGERY	35,221	3.639	0.040380
35	EUROPEAN JOURNAL OF CARDIO-THORACIC SURGERY	16,682	3.486	0.025820
36	OBESITY SURGERY	13,608	3.412	0.019160

Selected JCR Year: 2019; Selected Categories: "SURGERY"



ASO AUTHOR REFLECTIONS

ASO Author Reflections: Non-radioactive Sentinel Node Localization with Superparamagnetic Iron Oxide in Clinically Node-Negative Breast Cancer Patients: A Possibility for Improvement of the Care Pathway

Maria Margarete Karsten, MD, Sina Shams , and Friedrich Kühn

Department of Gynecology, Corporate Member of Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin and Berlin Institute of Health, Charité–Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany

PAST

Sentinel node biopsy (SNB) was first established in the therapy of early-stage melanoma,¹ then subsequently adopted for other oncologic entities. Currently, it is a pivotal part of the staging and therapy for breast cancer patients. In this context, various agents for sentinel lymph node localization have proven suitable for reaching high detection rates and low false-negative rates.² Radioactive localization using technetium⁹⁹ (Tc⁹⁹) in combination with blue dye or as a single tracer has long been considered the “gold standard.” However due to the short half-life of technetium, injections need to be scheduled close to surgery. Radiation protection measures, and in Germany additional lymphoscintigraphy, are mandatory and extend the preparation time. A more flexible schedule and thus an increase in patient comfort might be achieved by using superparamagnetic iron oxide (SPIO). Proven equivalent to Tc⁹⁹ for primary SNB by multiple meta-analyses,^{2, 3} SPIO can be administered up to 7 days before surgery.

PRESENT

This study enrolled 59 patients at Charité–Universitätsmedizin Berlin to investigate the impact of SPIO use for SNB on the care process, reimbursement, surgical time, and patient comfort compared with ⁹⁹Tc.⁴ The preoperative preparation time was significantly shorter for the SPIO group (SPIO, 5.4 ± 1.3 min vs TC⁹⁹, 82 ± 20 min; $p < 0.0001$), even with omission of the time spent for lymphoscintigraphy (TC⁹⁹, 54.4 ± 13.6 min; $p < 0.0001$). Also, the duration of the sentinel lymph node extraction was slightly shorter (SPIO, 5 min [range, 3–15 min] vs TC⁹⁹, 10 min [range, 7–15 min]; $p = 0.151$). With SPIO, the duration of the whole SNB procedure also was shorter (SPIO, 9 min [range, 4–15 min] vs TC⁹⁹, 10 min [range, 7–15 min]; $p = 0.412$) despite the fact that the iron-based system was a new method at our institution. Concerning pain assessment and reimbursement, the study could not detect any significant differences between the two groups. The study was limited by its small sample size, non-randomized group allocation, and variation in surgical procedures (mastectomy and breast-conserving surgery). In hindsight, detailed patient-reported experience measurements would have been favorable for examination of patient comfort.

FUTURE

The aforementioned findings show that SPIO-based sentinel-node localization facilitates a shortened preoperative preparation time and has no negative impact on reimbursement in the German health care setting. Due to a multitude of reasons such as lack of health care

Maria Margarete Karsten and Sina Shams have contributed equally to this work.

© The Author(s) 2020

First Received: 22 October 2020

Accepted: 22 October 2020;

Published Online: 10 November 2020

M. M. Karsten, MD

e-mail: maria-margarete.karsten@charite.de

professionals, decreased financial resources, and development of even more complex therapy regimens, specialized oncologic care probably will be provided in fewer but larger centers, thus increasing travel time for patients and making scheduling of procedures even more critical. Flexible and less time-consuming alternatives to radioactive sentinel node-marking, such as the SPIO-guided approach, are necessary, especially in rural areas, where nuclear medicine facilities usually are scarce. Further studies should investigate the safety of SPIO for SNB after neoadjuvant chemotherapy (NACT). Currently, dual tracing with ^{99}Tc and blue dye is recommended in this context. In addition, the SPIO application method and dose for patients in need of postoperative magnetic resonance imaging (MRI) still need to be examined.⁵

FUNDING Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

DISCLOSURE Maria Margarete Karsten received a speaker's fee from SYSMEX Deutschland (Norderstedt, Germany). The remaining authors have no conflicts of interest.

OPEN ACCESS This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless

indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

REFERENCES

1. Morton DL, Wen DR, Wong JH, et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early-stage melanoma. *Arch Surg*. 1992;127:392–9.
2. Mok CW, Tan SM, Zheng Q, Shi L. Network meta-analysis of novel and conventional sentinel lymph node biopsy techniques in breast cancer. *BJS Open*. 2019;3:445–52.
3. Karakatsanis A, Christiansen PM, Fischer L, et al. The Nordic SentiMag trial: a comparison of super paramagnetic iron oxide (SPIO) nanoparticles versus ^{99}Tc and patent blue in the detection of sentinel node (SN) in patients with breast cancer and a meta-analysis of earlier studies. *Breast Cancer Res Treat*. 2016;157:281–94.
4. Shams S, Lippold K, Blohmer JU, Roehle R, Kühn F, Karsten MM. A pilot study evaluating the effects of Magtrace for sentinel node biopsy in breast cancer patients regarding care process optimization, reimbursement, surgical time, and patient comfort compared to standard technetium⁹⁹. *Ann Surg Oncol*. 2020. <https://doi.org/10.1245/s10434-020-09280-1>.
5. Karakatsanis A, Obondo C, Abdsaleh S, Hersi A-F, Eriksson S, Wärnberg F. Optimisation of breast MRI compatibility after sentinel node biopsy with paramagnetic tracers. *Eur J Surg Oncol*. 2018;44:731–2.

Publisher's Note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

10. Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

11. Publikationsliste

Shams, S., Lippold, K., Blohmer, J.U., Kühn, F. & Karsten, M.M. A Pilot Study Evaluating the Effects of Magtrace® for Sentinel Node Biopsy in Breast Cancer Patients Regarding Care Process Optimization, Reimbursement, Surgical Time, and Patient Comfort Compared With Standard Technetium99. *Ann Surg Oncol* (2020). <https://doi.org/10.1245/s10434-020-09280-1>

Karsten, M.M.* , **Shams, S.*** & Kühn, F. ASO Author Reflections: Non-radioactive Sentinel Node Localization with Superparamagnetic Iron Oxide in Clinically Node-Negative Breast Cancer Patients: A Possibility for Improvement of the Care Pathway. *Ann Surg Oncol* (2020). <https://doi.org/10.1245/s10434-020-09325-5>
10.1055/s-0040-1714631 (*als geteilte*r Erstautor*in)

Shams, S., Lippold, K., Roehle, R., Paepke, S., Blohmer, J.-U. & Karsten, MM. (2020). A pilot study evaluating the effects of Magtrace for sentinel biopsy regarding care process optimization, reimbursement, surgical time and patient comfort compared to standard Technetium Senologie - Zeitschrift für Mammadiagnostik und -therapie 2020; 17(02): e43; DOI: 10.1055/s-0040-1710731

Shams, S., Lippold, K., Roehle, R., Paepke, S., Blohmer, J.-U. & Karsten, MM. (2020). A pilot study evaluating the effects of Magtrace for sentinel biopsy regarding care process optimization, reimbursement, surgical time and patient comfort compared to standard Technetium. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2020; 80(06): e61; DOI: 10.1055/s-0040-1714631

12. Danksagung

Insbesondere möchte ich mich bei Dr. med. Maria Margarete Karsten für ihre exzellente Betreuung bedanken. Trotz einer leitenden Position im Brustzentrum ermöglichte sie nicht nur das Projekt, sondern bot stets ihre Unterstützung an. Ich hoffe, Frau Dr. med. Karsten hört mit der Lehre nicht auf und inspiriert noch weitere junge Studierende.

Besonderer Dank gilt Prof. Dr. med. Jens-Uwe Blohmer, welcher meine Promotion vorantrieb und stets Rat gebend und hilfsbereit tätig war.

Zusätzlich möchte ich Friedrich Kühn danken. Er war stets an dem Progress meiner Promotion interessiert und hatte zu jeder Zeit ein offenes Ohr für Fragen.

Auch gilt mein Dank Dr. med. Maximilian Beck und PD Dr. med. Klaus Pietzner. Herr Beck weckte mein Interesse für die Gynäkologie und Geburtsmedizin und stellte den ersten Kontakt zu Frau Karsten her. Herr Pietzner festigte mein Interesse und motivierte mich stets.

Darüber hinaus möchte ich der gesamten AG Karsten-Speiser, dem gesamten Brustzentrum und dem gynäkologischen Operationsteam danken. Diese teilten nicht nur ihren Arbeitsplatz mit mir, sondern auch all ihr Wissen und ihre Erfahrungen, und ermöglichten mir so ein schnelles Voranschreiten.

Dank gilt auch meiner gesamten Familie, besonders meinen Eltern Soghra Amirian und Babak Shams, und meinen Freunden. Hier möchte ich explizit Genoveva Frank danken. Im Besonderen möchte ich meiner Freundin, Kathrin Schellhaaß, für ihre Unterstützung und Geduld danken.