

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

DISSERTATION

Technologische Fortschritte in der onkologischen
Brustchirurgie

Technological advances in oncological breast surgery

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Friedrich Kühn
aus Berlin

Datum der Promotion: 4. März 2022

Inhalt

Vorbemerkung	1
Abkürzungsverzeichnis	2
Abstrakt	3
Abstract	4
1 Einleitung	5
1.1 Stand der Forschung	5
1.1.1 Brusterhaltende Operation	5
1.1.2 Mastektomie und Rekonstruktion	6
1.1.3 Axilläres Staging	7
1.2 Zielsetzung	9
2 Methodik	9
2.1 Brustrekonstruktion mit intraoperativer ICG-Fluoreszenzangiographie	9
2.2 Magnetische Seedmarkierung nicht palpabler Brustläsionen	11
2.3 SPIO-basierte Sentinellymphknotenlokalisierung	12
2.4 Statistische Analyse	13
2.5 Ökonomische Analyse	14
3 Ergebnisse	14
3.1 Kohorte	14
3.2 Prä-, intra- und postoperative Parameter	15
3.3 Patient-Reported Outcome	17
3.4 Kosten und Vergütung	18
4 Diskussion	18
4.1 Hauptergebnisse	18
4.2 Klinische und wissenschaftliche Implikationen	22
4.3 Limitationen	24
5 Zusammenfassung und Schlussfolgerung	25
Literaturverzeichnis	26
Eidesstattliche Versicherung	34
Anteilerklärung	35

Publikationen mit Journal Summary List	36
Kühn F, Blohmer JU, Karsten MM. Intraoperative indocyanine green fluorescence imaging in breast surgery. Arch Gynecol Obstet. 2020;302 (2):463-72.	36
Kühn F, Simon C, 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.	48
Shams S, Lippold K, Roehle R, Blohmer JU, 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 Technetium ⁹⁹ . Ann Surg Oncol. 2021;28(6):3232-40.	59
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. Annals of surgical oncology. 2021;28(6):3241-2.	70
Lebenslauf	74
Publikationsliste	75
Danksagung	76

Vorbemerkung

Die vorliegende Arbeit verwendet geschlechtersensible Sprache. In den zugrundeliegenden Papers (s. u.) und zitierten Quellen wird jedoch das binäre medizinische Modell genutzt. Werden nachfolgend Studien mit ausschließlich weiblichen Teilnehmerinnen zitiert, werden die Personenbezeichnungen daher im Femininum wiedergegeben (z. B. Patientinnen). Andernfalls wird der Gender-Stern * genutzt, um auch männliche und nicht-binäre Identitäten mitzudenken (z. B. Operateur*innen). Der Autor ist sich der oft fehlenden Repräsentation von trans*identen und inter*geschlechtlichen Menschen in der medizinischen Forschung bewusst.

Inhalte der vorliegenden Arbeit wurden vorab in *Archives of Gynecology and Obstetrics*, *In Vivo* und *Annals of Surgical Oncology* publiziert:

Kühn F, Blohmer JU, Karsten MM. Intraoperative indocyanine green fluorescence imaging in breast surgery. *Arch Gynecol Obstet.* 2020;302(2):463-72. / 23.05.2020

Kühn F*, Simon C*, 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. (*als geteilte*r Erstautor*in) / 01.05.2020

Shams S, Lippold K, Roehle R, Blohmer JU, **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. *Ann Surg Oncol.* 2021;28(6):3232-40. / 01.12.2020

Karsten MM, Shams S, **Kühn F**. 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. *Ann Surg Oncol.* 2021;28(6):3241-2. / 10.11.2020

Die Arbeit wurde durch ein Promotionsstipendium des Klamt-Promotionskollegs Gynäkologie der Charité – Universitätsmedizin Berlin gefördert.

Abkürzungsverzeichnis

BET	Brusterhaltende Therapie
RSL	Radioactive Seed Localization
ROLL	Radio-guided Occult Lesion Localization
IOUS	Intraoperativer Ultraschall
SSM	Skin-sparing Mastectomy
MAK	Mamillen-Areola-Komplex
NSM	Nipple-sparing Mastectomy
ICG	Indocyaningrün
SLNE	Sentinellymphonodektomie
AD	Axilläre Dissektion
^{99m} Tc	^{99m} Technetium
NACT	neoadjuvante Chemotherapie
SPIO	Superparamagnetic Iron Oxide
BMI	Body-Mass-Index
PRO	Patient-Reported Outcome
PROM	Patient-Reported Outcome Measure
EORTC	European Organisation of Research and Treatment of Cancer
QLQ-BR23	Quality of Life Questionnaire Breast Cancer Module
QUIPS	Qualitätsverbesserung in der postoperativen Schmerztherapie
ACR	American College of Radiology
BI-RADS	Breast Imaging Reporting and Data System
MRT	Magnetresonanztomographie
(G-)DRG	(German) Diagnosis Related Groups
TRAM	Transverse Rectus Abdominis Myocutaneous (Flap)
DCIS	Duktales Carcinoma in situ
MCID	Minimal Clinically Important Difference
TAD	Targeted Axillary Dissection
PRE	Patient-Reported Experience

Abstrakt

Hintergrund

Magnetische Seeds können anstelle der herkömmlichen Führungsdrähte zur Markierung okkultter Brustläsionen verwendet werden, sollen die Zufriedenheit der Patient*innen und Behandler*innen verbessern und die Operationsplanung vereinfachen. Anders als die wenig reliable subjektive Beurteilung der Gewebepfusion könnte die intraoperative Indocyaningrün(ICG)-Fluoreszenzangiographie die objektive Detektion ischämischer Areale in der rekonstruktiven Brustchirurgie ermöglichen und mithin die postoperative Komplikationsrate verringern. Alternativ zum radioaktiven Technetium stehen für die Sentinelmarkierung beim Mammakarzinom mittlerweile eisenhaltige Tracer (SPIO) zur Verfügung, die die Prozedur von nuklearmedizinischen Fachabteilungen lösen und ebenfalls logistische Vereinfachungen versprechen.

Methoden

Im Brustzentrum der Charité ist jeweils eine Studie zur Tumormarkierung mittels magnetischer Seeds, zur intraoperativen ICG-Angiographie und zur SPIO-basierten Sentinelbiopsie durchgeführt worden. Dabei wurden die Daten von Patientinnen in herkömmlicher und neuer Versorgung verglichen. Primärer Endpunkt der Seed-Studie war die Tumorresektionszeit, den sekundären Endpunkt stellte der Schmerz der Patientinnen nach Draht- bzw. Seedmarkierung dar. In der ICG-Studie wurden die Patientinnen hinsichtlich der postoperativen Wundheilungsstörungen und des Patient-Reported Outcomes (PRO) nach Operation mit ICG-Angiographie oder ohne zusätzliche Perfusionsmessung verglichen. Die SPIO-Studie untersuchte primär die präoperative Vorbereitungszeit und sekundär die Vergütung der Sentinelbiopsie mittels Technetiums bzw. SPIO.

Ergebnisse

Jeweils 14 Patientinnen der Seed-Studie erhielten präoperativ eine Drahtmarkierung bzw. magnetische Seedmarkierung. Die Tumorresektionszeit unterschied sich nicht signifikant, jedoch gaben die Seed-Patientinnen signifikant geringere postinterventionelle Schmerzen an (1 [0,5–2,5] vs. 4 [3–4]; $p < 0,001$). 36 Patientinnen wurden mit und 32 ohne ICG-Angiographie operiert. 11,1% der Patientinnen im ICG-Arm und 9,4% der Patientinnen der Kontrollgruppe entwickelten postoperative Wundheilungsstörungen ($p = 1,0$). Auch das PRO unterschied sich in der ICG-Studie nicht signifikant. In der SPIO-Studie konnte die präoperative Vorbereitungszeit der SPIO-Gruppe ($n = 29$) bei gleichbleibender Vergütung gegenüber der Technetium-Gruppe ($n = 30$) signifikant reduziert werden ($5,4 \pm 1,3$ vs. 82 ± 20 min; $p < 0,0001$).

Schlussfolgerung

Magnetische Seeds stellen eine schmerzärmere und flexiblere Alternative zur Drahtmarkierung nicht palpabler Brustläsionen dar. Die Wirksamkeit der ICG-Angiographie allerdings bedarf weiterer Untersuchungen mit größeren Fallzahlen im prospektiv-randomisierten Setting. Mit der Implementierung von SPIO zur Sentinelmarkierung ist eine deutlich kürzere präoperative Vorbereitungszeit und ggf. Kostenersparnis möglich. Insgesamt ermöglichen die technologischen Neuerungen weitere Schritte hin zu einer patient*innenzentrierten Versorgung.

Abstract

Background

Magnetic seeds can be used instead of conventional guide-wires to mark occult breast lesions. They are expected to improve patient and practitioner satisfaction, and to facilitate surgery scheduling. Unlike the less reliable subjective clinical assessment of tissue perfusion, intraoperative indocyanine green (ICG) fluorescence imaging could allow objective detection of ischemic areas in reconstructive breast surgery and thereby reduce the postoperative complication rate. As an alternative to radioactive technetium, iron-containing tracers (SPIO) are available for localizing the sentinel lymph node during breast cancer surgery. SPIO detaches the procedure from nuclear medicine departments and promises logistical simplifications.

Methods

At Charité Breast Center, one study each has been performed on tumor localization using magnetic seeds, intraoperative ICG-imaging and SPIO-based sentinel node biopsy. Data from patients undergoing conventional surgery and new approaches of care were compared. The primary endpoint of the seed study was tumor resection time, the secondary endpoint represented patient pain levels after guide-wire or seed marking. The ICG study compared patients with regard to postoperative wound healing disorders and patient-reported outcome after surgery with or without ICG-angiography. The SPIO study primarily assessed preoperative preparation time and secondarily reimbursement for sentinel node biopsy using technetium or SPIO.

Results

In the seed study, 14 patients each received preoperative wire marking or magnetic seed marking. Tumor resection time did not differ significantly, but seed patients reported significantly lower post-interventional pain (1 [0.5-2.5] vs. 4 [3-4]; $p < 0.001$). 36 patients were operated with and 32 without ICG-imaging. Neither the rate of postoperative wound healing disorders (11.1% vs. 9.4%; $p = 1.0$) nor the patient-reported outcome differed significantly in the ICG study. In the SPIO study, the preoperative preparation time of the SPIO group ($n = 29$) was significantly shorter (5.4 ± 1.3 vs. 82 ± 20 min; $p < 0.0001$) compared to the technetium group ($n = 30$) with no change in reimbursement.

Conclusion

Magnetic seeds represent a less painful and more flexible alternative to wire-guided localization of impalpable breast lesions. The efficacy of ICG-imaging requires further investigation with larger samples in a prospective randomized setting. The implementation of SPIO for sentinel node marking enables a significantly shorter preoperative preparation time and might facilitate cost savings. Overall, the technological innovations enable further steps towards a more patient-centered care.

1 Einleitung

Die operative Versorgung stellt seit jeher einen Hauptpfeiler der Therapie des Mammakarzinoms dar. Aus heutiger Perspektive der wertebasierten („*value-based*“) und patient*innenzentrierten Medizin ist es jedoch schwer vorstellbar, dass noch bis weit in das 20. Jahrhundert hinein die schon um 1894 von William Halsted beschriebene radikale Mastektomie selbst für frühe Stadien der Erkrankung als Goldstandard der Behandlung galt (1). Das häufig physisch und ästhetisch kompromittierende Vorgehen konnte in der Folge stetiger wissenschaftlicher und technischer Fortschritte glücklicherweise durch weniger invasive Methoden ersetzt werden. Mit subkutanen Mastektomie-Techniken, der brusterhaltenden Therapie sowie der Sentinellymphonodektomie umschreibt die heutige klinische Praxis in dieser Hinsicht einen Paradigmenwechsel weg von der bloßen Fokussierung auf das Überleben, was eine massive Einschränkung der Lebensqualität bedingt, hin zu einer individualisierten, funktionell-ästhetischen Versorgung unter Beibehaltung des Patient*innenwohls und onkologisch sicheren Outcomes. Allerdings birgt auch die moderne operative Senologie mit der breiten Anwendung brusterhaltender, rekonstruktiver und gezielter axillärer Verfahren Hindernisse und Komplikationen, die weitere Modifikationen der Abläufe und Techniken notwendig machen.

Die vorliegende Arbeit fasst drei am Brustzentrum der Charité – Universitätsmedizin Berlin durchgeführte und bereits vorab in Fachzeitschriften mit Peer-Review (ebd. S. 1) publizierte Studien zu Neuerungen in der onkologischen Brustchirurgie zusammen.

1.1 Stand der Forschung

1.1.1 Brusterhaltende Operation

Die brusterhaltende Therapie (BET) stellt für das frühe Mammakarzinom eine sichere Alternative zur Mastektomie dar (2). Der Tumor wird hierbei samt Sicherheitsabstand im Gesunden exstirpiert und das verbleibende Brustgewebe, das Tumorbett und ggf. das Lymphabflussgebiet postoperativ bestrahlt. Fisher et al. zeigten, dass die Überlebensraten bei diesem weitaus weniger invasiven Vorgehen gleichwertig zu denen bei Entfernung des gesamten Brustgewebes sind (2). Voraussetzung für die BET ist jedoch, dass die pathologische Raumforderung intraoperativ zweifelsfrei identifiziert und lokalisiert werden kann. Um auch im Falle klinisch okkulten, das heißt nicht tastbarer Brusttumoren, eine Resektion unter Erhalt des gesunden Restgewebes zu ermöglichen, kommen für die intraoperative Tumorlokalisierung daher verschiedenste Methoden zur Anwendung. In diesem Zusammenhang hat sich als Goldstandard die Drahtmarkierung etabliert, bei der ein dünner Führungsdraht mammographisch, sonographisch oder MRT-gestützt transkutan in den Tumor eingeführt wird und anschließend über das externe Ende von den Operierenden ohne erneute Bildgebung schnell und einfach aufgefunden werden kann. Die Markierung erfolgt jedoch regelhaft am Tag der Operation und je nach bildgebendem Verfahren ggf. durch eine andere Abteilung (Radiologie), wobei logistische Beeinträchtigungen zum Beispiel im Rahmen der Operationsplanung nicht auszuschließen sind (3). Weiterhin sind Unbehagen aufgrund des sicht- und spürbaren Drahts sowie Komplikationen bis hin zur vaso-vagalen Synkopierung und Pneumothoraces während der Prozedur beschrieben worden (4). Die Schwierigkeit einer präzisen Positionierung, eine mögliche Dislokation oder Durchtrennung und thermische Schäden führen im Zusammengang mit den Vorigen zunehmend zu Zweifeln an der gängigen Praxis (4). Etabliert sind darum inzwischen auch

Verfahren, die eine Tumorklassifizierung mittels radioaktiv markierter Seeds („*radioactive seed localization*“, RSL) oder intratumoralen Radionuklidinjektion („*radio-guided occult lesion localization*“, ROLL) möglich machen. RSL und ROLL umgehen die oben beschriebenen Nachteile der Draht-basierten Markierung und zeigen bezüglich der Resektionssicherheit gleichwertige Ergebnisse (5), erfordern allerdings strahlenschutztechnische Vorkehrungen und verursachen damit ebenfalls etwaige Unannehmlichkeiten. Als nicht-invasive Alternative kann auch der intraoperative Ultraschall (IOUS) zur Lokalisation einer nicht-palpablen Brustläsion die präoperative Drahtmarkierung ersetzen. Die sonographisch gestützte Ortung okkulten Brusttumoren ermöglicht eine ebenso sichere Resektion (6), stellt jedoch hohe Anforderungen an die Operierenden und kann im ungünstigsten Fall des Nichtauffindens des Tumors die Operationsdauer verlängern. Zudem können Mikrokalzifikationen, z. B. im Zusammenhang mit duktalem in situ Karzinom, sonographisch häufig nicht dargestellt werden.

Analog zu den radioaktiven Seeds stehen seit einigen Jahren jedoch auch Seeds zur Verfügung, die eine präzise Ortung auf Grundlage ihrer Magnetisierbarkeit möglich machen: Die etwa reiskorngroßen (1x5 mm), helikal geformten, magnetischen Seeds aus medizinischem Edelstahl werden Ultraschall- oder Mammographie-gestützt über eine 18 Gauge Kanüle implantiert und intraoperativ über einen Magnetdetektor lokalisiert, wobei die Signalstärke der Sonde von der Entfernung zum Seed abhängig ist (7). Gera et al. zeigten in einer Übersichtsarbeit, dass in Bezug auf die Raten der Nachresektionen im Vergleich zur herkömmlichen Drahtmarkierung keine signifikanten Unterschiede vorliegen (8). Insgesamt konnten 99,86% der magnetischen Seeds in den eingeschlossenen Publikationen erfolgreich lokalisiert werden (8).

1.1.2 Mastektomie und Rekonstruktion

Im Falle eines ungünstigen Größenverhältnisses von Tumor und Brust, Kontraindikationen der für die brusterhaltende Therapie immanenten Nachbestrahlung, mehrfach inkompletter Tumorsektion oder auf Wunsch der Erkrankten ist die Entfernung des gesamten Brustgewebes trotz vergleichbarer Überlebensraten von Mastektomie und brusterhaltender Therapie nach wie vor indiziert (9). Ebenso stellt die Mastektomie für Träger*innen bestimmter pathogener Genvarianten in Abhängigkeit vom Alter und der familiären Risikokonstellation eine Option zur Reduktion des Erkrankungsrisikos dar (Risiko-reduzierende Mastektomie) (10). Zum Erhalt der körperlichen Integrität kann die Brust im Anschluss mittels autologer Gewebetransplantation (z. B. Perforatorlappen aus dem Unterbauch) und/oder Implantat-basiert (heterolog) plastisch rekonstruiert werden. Subkutane Operationstechniken wie die Haut-sparende Mastektomie (Skin-sparing Mastectomy, SSM) oder die Mastektomie unter Erhalt des Mamillen-Areola-Komplexes (MAK; Nipple-sparing Mastectomy, NSM) ermöglichen dabei sogar ein einzelnes Vorgehen. Ein Haut- und MAK-sparendes Procedere bei der Mastektomie ist für die Betroffenen aus onkologischer Sicht nicht nachteilig: De la Cruz et al. konnten in einer Übersichtsarbeit keine signifikanten Unterschiede zwischen NSM, SSM und modifiziert-radikaler Mastektomie bezüglich des Gesamtüberlebens, des krankheitsfreien Überlebens, der Lokal- und MAK-Rezidive feststellen (11).

Jedoch können im Zusammenhang mit der Brustrekonstruktion verlängerte Krankenhausaufenthalte oder Rehospitalisierungen durch Wundheilungsstörungen, Infektionen oder Revisionsoperationen bis hin zum Implantat- oder Transplantatverlust zu massiven Beeinträchtigungen des Patient*innenwohls und

Steigerung der Behandlungskosten führen. Dabei stellen postoperative Komplikationen nach Rekonstruktion für die Betroffenen neben der physischen oft auch eine große seelische Belastung dar: Mastektomierte Patientinnen mit Rekonstruktion zeigten signifikant stärkere Angst- und depressive Symptome, wenn im postoperativen Verlauf Komplikationen wie z. B. Wundheilungsstörungen auftraten (12). Eine am Memorial Sloan Kettering Cancer Center in New York (USA) durchgeführte prospektive Studie zu ischämischen Komplikationen nach Mastektomie und Brustrekonstruktion zeigt in diesem Zusammenhang eine Inzidenz von 14% für Hautnekrosen auf (13). In 5% der 606 durchgeführten Operationen wurden diese als schwerwiegend, das heißt als revisionsbedürftig (operatives Debridement, Implantatverlust) oder mit massiv prolongiertem Heilungsverlauf (>8 Wochen), eingestuft (13).

Um besagte Komplikationen zu verhindern, ist es daher notwendig, potentiell gefährdetes Gewebe schon während der Operation zu erkennen und ggf. zu reseziieren, unter Umständen die Implantatform, -lage bzw. -größe anzupassen oder im Falle autologer Rekonstruktionen die Perfusion des Transplantats zu sichern. Mithilfe der intraoperativen Indocyaningrün (ICG)-basierten Fluoreszenzangiographie soll die Identifikation etwaig ischämischer Areale objektivierbar gemacht und so die rein klinische, subjektive Beurteilung der Perfusion durch die Operierenden ergänzt werden. Nach intravenöser Applikation bindet der Farbstoff, der ursprünglich für Zwecke der Infrarotfotographie entwickelt wurde, an Plasmaproteine und fluoresziert bei Bestrahlung mit nahem Infrarot (Wellenlänge 805 nm) mit einer maximalen Wellenlänge von 835 nm (14). Über spezielle Kameratechniken kann das emittierte Licht sichtbar gemacht und die Evaluation der Gewebepfusion somit visuell unterstützt werden. ICG wird hepatisch eliminiert und besitzt eine Halbwertszeit von drei bis vier Minuten (14).

Nach Brustsofortrekonstruktion, bei der der Wiederaufbau der Brust direkt im Anschluss an die subkutane Mastektomie erfolgt, bestätigten Newman et al. für die ICG-Fluoreszenzangiographie eine zuverlässige Detektion kritisch minderperfundierten Gewebes und eine reliable Vorhersage der Nekrotisierung mit hoher Sensitivität (100%) und Spezifität (91%) (15). Dabei ist in der Literatur unter anderem sowohl eine Reduktion der Gesamtkomplikationsrate von 15,1% auf 4% (16) als auch eine Reduktion der Nekroserate von 23,4% auf 13% und eine erhebliche Kostenersparnis von 614 US\$ pro Fall durch die Implementierung der ICG-gestützten intraoperativen Bildgebung beschrieben worden (17).

1.1.3 Axilläres Staging

Neben der eigentlichen Entfernung des Tumors und unabhängig des hierfür gewählten chirurgischen Procederes ist das axilläre Staging maßgeblicher Teil der Diagnostik und operativen Therapie des Mammakarzinoms. Es gibt wichtige Aufschlüsse über das Erkrankungsstadium und kann sich somit direkt auf die Prognose und weitere Behandlung der Betroffenen auswirken. Da die Sentinellymphonodektomie (SLNE) im Falle eines klinisch nodal negativen Befundes (cN0) die axilläre Dissektion (AD) aufgrund gleichwertiger onkologischer Outcomes mittlerweile ersetzen kann (18), ist eine zuverlässige und reliable prä- oder intraoperative Markierung des Wächterlymphknotens (Sentinels) unabdingbar. Selbst bei geringfügig positivem Nodalstatus (cN0 pN1_{sn}: 1 bis 2 infiltrierte, klinisch unauffällige Sentinellymphknoten) im Zusammenhang mit einer brusterhaltenden Operation (im Tumorstadium T1 bis T2) und adjuvanter Brustbestrahlung konnte im Rahmen der ACOSOG-Z0011-Studie für die alleinige SLNE gegenüber der AD kein Überlebensnachteil festgestellt werden (19). Die Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie

empfiehlt die *primäre AD* daher nur noch bei „präoperativ histologisch gesichert [positivem Nodalstatus (pN+), Anmerkung des Autors] ohne neoadjuvante Systemtherapie“ (20) sowie klinisch okkulten positiven Sentinellymphknoten (cN0 pN1_{sn}) bei Mastektomie ohne nachfolgende Bestrahlung der Thoraxwand (20). Für die sichere Lokalisierung des Sentinellymphknotens während der Operation sind ebenso wie für die Tumormarkierung verschiedene Methoden verfügbar. Goldstandard unter diesen ist derzeit die Lokalisation mithilfe des Gammastrahlers ^{99m}Technetium (^{99m}Tc), der intraoperativ durch eine Gammasonde detektiert wird. ^{99m}Tc muss aufgrund seiner Radioaktivität und kurzen Halbwertszeit von etwa sechs Stunden in der Regel am Vortag oder Morgen der Operation durch nuklearmedizinisches Fachpersonal appliziert werden, wobei besondere Vorkehrungen hinsichtlich der Lagerung, Handhabung und der Entsorgung des Tracers notwendig sind. Die nuklearmedizinische Markierung bedarf somit einer engen interdisziplinären Koordination und kann ggf. die flexible Terminierung der Operation beeinträchtigen. Nach der Injektion des Tracers erfolgt außerdem stets eine lymphographische Kontrolle in Form einer Lymphoszintigraphie, die den Zeitaufwand für das Procedere nochmals erhöht. Obwohl die SenSzi Studie hierfür keinen diagnostischen oder therapeutischen Mehrwert ermitteln konnte (21), ist die zusätzliche Bildgebung nach wie vor gesetzlich vorgeschrieben (20).

Sugie et al. zeigten in einer multizentrischen, prospektiven Kohortenstudie, dass die SLNE mit Hilfe des bereits aus Punkt 1.1.2 bekannten Indocyaningrüns der herkömmlichen Methode bei Detektionsraten von jeweils etwa 97% nicht unterlegen ist (22). Die ICG-Injektion würde erst intraoperativ und durch die Operierenden selbst erfolgen und könnte die zeitaufwändige präoperative Prozedur somit umgehen. Aufgrund fehlender behördlicher Zulassungen kommt der fluoreszierende Farbstoff für die Lymphknotenlokalisierung als Alternative zum radioaktiven Tracer in der klinischen Routine jedoch (noch) nicht in Frage. In Kombination mit ^{99m}Technetium werden beispielsweise im Rahmen der SLNE nach neoadjuvanter Chemotherapie (NACT) auch blaue Farbstoffe (z. B. Isosulfan- oder Patentblau) für die Sentinellokalisierung verwendet. Die SENTINA-Studie zeigte gegenüber der alleinigen Verwendung des Radiokolloids bei dualem Tracing mit Blaufarbstoff deutlich bessere Detektionsraten der SLNE für Patientinnen mit initial klinisch positivem Nodalstatus (cN+) und klinischer Komplettremission nach NACT (ycN0) (23). Jedoch beschreiben Pesek et al. in einer Metaanalyse, dass die Farbstoffe, wenn sie alleinig verwendet werden, dem radioaktiven Tracer in Bezug auf die Falsch-Negativ-Raten unterlegen sind (24). Auch führen sie bei der dualen Markierung im neoadjuvanten Setting nicht zu einer signifikanten Senkung der Falsch-Negativ-Rate (23). Sie kommen daher als alleinige Tracer nur bei Kontraindikationen gegen ^{99m}Tc oder bei dessen fehlender Verfügbarkeit in Frage, wobei selbst eine Schwangerschaft nach heutigem Kenntnisstand explizit keine Kontraindikation gegen ^{99m}Tc darstellt (25).

Eine Markierungssubstanz, die durch die Senolog*innen 7 Tage (seit Dezember 2020 sogar bereits 30 Tage (26)) bis 20 Minuten vor der Operation selbst injiziert werden kann, ist das superparamagnetische Eisenoxid (superparamagnetic iron oxide, SPIO), welches für die SLNE bei frühem Mammakarzinom bereits behördlich zugelassen ist und intraoperativ ähnlich wie die oben beschriebenen magnetischen Seeds mittels Magnetdetektor und analog zur Gammasonde bei ^{99m}Tc-Markierung lokalisiert wird (27). Der hohe zeitliche Aufwand und dessen Auswirkungen auf den klinischen Ablauf durch die nuklearmedizinische Markierungsmethode könnten hiermit vermieden werden. Dabei sind die Detektionsrate und die

onkologische Sicherheit denen des Radioisotops (mit oder ohne Blaufarbstoff) nicht unterlegen (28). Der magnetische, rostbraune Tracer kann auch zur Verfärbung der Lymphknoten führen – analog zur Blaumarkierung ist daher auch eine visuell unterstützte intraoperative Lokalisierung möglich (27, 29).

1.2 Zielsetzung

Ob die obigen technischen Neuerungen zukünftig Einzug in die klinische Routine halten, hängt in erster Linie von ihrem Zugewinn für die Erkrankten, aber auch von ihrem Kosten-Nutzen-Verhältnis für die Kliniken ab. Übergeordnetes Ziel ist eine möglichst nebenwirkungsarme und wirtschaftlich vertretbare, evidenzbasierte operative Versorgung mit befriedigendem ästhetischen und sicherem onkologischen Ergebnis. In den dieser Arbeit zugrundeliegenden Studien wurden daher die modernen Methoden (ICG-Fluoreszenzangiographie bei Brustrekonstruktion, magnetische Seedmarkierung nicht-tastbarer Brusttumoren und SPIO-gestützte SLNE) mit der in Deutschland üblichen Versorgung verglichen.

Für die intraoperative ICG-Fluoreszenzangiographie ist überprüft worden, ob sich die in der Literatur beschriebenen Vorteile im Vergleich zur herkömmlichen Versorgung (rein klinische Beurteilung der Durchblutung) im deutschen Setting reproduzieren lassen und die Implementierung in diesem Umfeld sinnvoll erscheint (ICG-Studie, Publikation 1) (30).

Da die Resektionssicherheit nach magnetisch gestützter Lokalisierung nicht palpabler Brustläsionen bereits hinlänglich untersucht wurde, sollten die Auswirkungen der Tumormarkierung mittels magnetischer Seeds auf das Wohlbefinden der Erkrankten und organisatorische Aspekte im Vergleich mit der Drahtmarkierung überprüft werden (Seed-Studie, Publikation 2) (31).

Ein weiteres Anliegen war zudem die Evaluation der Auswirkungen des Eisen-basierten Tracers für die SLNE auf den klinischen Arbeitsablauf und die Vergütung im Vergleich mit der herkömmlichen ^{99m}Tc-Technetium-Markierung (SPIO-Studie, Publikation 3 und zugehöriges Editorial) (32, 33).

2 Methodik

2.1 Brustrekonstruktion mit intraoperativer ICG-Fluoreszenzangiographie

68 Patientinnen, die zwischen April und Dezember 2017 in der Klinik für Gynäkologie mit Brustzentrum der Charité – Universitätsmedizin Berlin eine Brustrekonstruktion erhielten, wurden in die retrospektive Studie eingeschlossen. In diesem Zeitraum ist bei einem Teil der Patientinnen intraoperativ eine ICG-Fluoreszenzangiographie durchgeführt worden. Zur Evaluation der Perfusion im Operationsgebiet wurde hierbei am Ende der Operation ein Bolus von 0,1 – 0,3 mg/kg Körpergewicht Indocyaningrün (Verdye® 5 mg/ml, Diagnostic Green, Deutschland) intravenös appliziert und mithilfe des SPY Imaging Fluorescence Systems (Stryker, USA – vormals NOVADAQ, Kanada) dargestellt. Die Entscheidung zur Resektion des als minderperfundiert angezeigten Gewebes wurde dennoch auf Grundlage der subjektiven Beurteilung durch die Operierenden getroffen, da bis dato keine einheitlichen Richtlinien zur Abgrenzung von ICG-angiographisch kritisch-ischämischem und gesundem Gewebe definiert wurden. Aufgrund der Hinweise auf ein erhöhtes Komplikationsrisiko durch bilaterale Rekonstruktionen (34) sind im Falle einer beidseitigen

Operation auch kontralaterale nicht-rekonstruktive Eingriffe (z. B. angleichende Reduktionsplastik) in die Analyse eingegangen.

Für den Vergleich der innerhalb des Studienzeitraums herkömmlich operierten Patientinnen (n=32 [47,1%]) und denen, die eine intraoperative ICG-Angiographie erhielten (n=36 [52,9%]), wurden die studienrelevanten demographischen und anamnestischen sowie die operationsspezifischen Daten aus dem Krankenhausinformationssystem akquiriert. Die Entscheidung zur Durchführung einer ICG-Fluoreszenzangiographie oblag den Operateur*innen. Primärer Endpunkt der Studie war das Auftreten von Wundheilungsstörungen, definiert als Wunddehiszenz von mehr als 5 mm, Wundinfektion (Erregernachweis im Wundabstrich), Nekrose oder Verlust des MAK. Die Patientinnen beider Studiengruppen wurden unter anderem hinsichtlich des Alters und Body-Mass-Indexes (BMI), internistischer Vorerkrankungen (Diabetes mellitus und arterielle Hypertonie), der senologischen (Voroperationen der Brust, vorangegangene Strahlentherapie) sowie der Suchtmittelanamnese (Nikotinabusus) verglichen. Studienrelevante operative Parameter waren die Art der primären Operation (NSM, SSM, andere), das rekonstruktive Procedere (Implantat, Gewebeexpander, die Verwendung eines Netzes oder azellulärer dermaler Matrix, autologe Gewebetransplantation) und im Falle einer Prothesenbasierten Mammarekonstruktion die Form (rund, anatomisch), Lage (prä- oder subpektoral) und das Volumen des Implantats bzw. Gewebeexpanders. Zudem erfolgte ein Vergleich der Notwendigkeit von Revisionsoperationen, anderer Komplikationen (Hämatom, Serom) und der Nachbeobachtungszeit (von der Operation bis zum letzten Termin im Brustzentrum).

Zur Evaluation der Betroffenenperspektive (sekundärer Endpunkt) sind darüber hinaus die im Brustzentrum als Teil der klinischen Routine erhobenen Patient-Reported Outcomes (PRO) in die Analyse einbezogen worden, deren Messung im postoperativen Verlauf automatisiert per E-Mail über eine elektronische PRO-Datenbank (Heartbeat ONE, HRTBT Medical Solutions, Deutschland) erfolgte. PROs sind alle gesundheitsbezogenen Aspekte, die von Patient*innen direkt und unter Umgehung der sonst zwischengeschalteten Interpretation der behandelnden Ärzt*innen rückgemeldet werden (35). Dies erfolgt über sogenannte Patient-Reported Outcome Measures (PROMs) – standardisierte Messinstrumente in Form von Fragebögen. Karsten et al. berichten für das Brustzentrum der Charité – Universitätsmedizin Berlin hohe Rücklaufquoten (durchschnittlich 67%) mit steigender Tendenz nach initialer Implementierung und eine hohe Akzeptanz der digitalen PRO-Erhebungen mit Langzeit-Follow-Up, sogar in der Gruppe der über 80-Jährigen (36). Im Rahmen der zunehmend individualisierten und patient*innenzentrierten Gesundheitsversorgung erlangen PROs in den letzten Jahren immer mehr Bedeutung, da sie zur Verbesserung der Kommunikation zwischen Patient*innen und Behandelnden, dem Symptommonitoring und der Patient*innenzufriedenheit beitragen können (37).

In der vorliegenden Arbeit stützte sich die Analyse auf das international validierte Quality of Life Questionnaire Breast Cancer Module (QLQ-BR23) der European Organisation of Research and Treatment of Cancer (EORTC) (38). Der Fragebogen ergänzt das Kerninstrument der EORTC Quality of Life Gruppe (EORTC QLQ-C30) um brustkrebsspezifische Domänen und erfasst 23 Items (Fragen) zu vier Funktions- (Körperbild, sexuelle Funktion, sexueller Genuss, Zukunftsperspektive) sowie vier Symptomskalen (Nebenwirkungen einer systemischen Therapie, Brustsymptome, Armsymptome, Haarausfall). Alle 23 Fragen wurden in Bezug auf die der Befragung vorangegangene bzw. im Falle der sexuellen Funktion auf

die vorangegangenen vier Wochen auf einer vierstufigen Likert Skala (1 – überhaupt nicht, 2 – wenig, 3 – mäßig, 4 – sehr) beantwortet. Die Berechnung der Scores erfolgte anschließend auf Grundlage des Raw Scores der zugehörigen Einzelantworten (Items) und anschließender linearer Transformation mittels folgender Formeln (39):

Raw Score	
$RS = \left\{ \frac{(I_1 + I_2 + \dots + I_{(n)})}{n} \right\}$	
Lineare Transformation	
<i>Funktionsskalen</i>	$S = \left\{ 1 - \frac{(RS-1)}{range} \right\} \times 100$
<i>Symptomskalen</i>	$S = \left\{ \frac{RS-1}{range} \right\} \times 100$

Modifiziert nach: Fayers PM, Aaronson NK, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A, on behalf of the EORTC Quality of Life Group. The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (3rd Edition). Brüssel: European Organisation of Research and Treatment of Cancer; 2001.

Die *Range* entspricht der Differenz zwischen Maximum und Minimum der möglichen Antworten – in diesem Falle 3. / Item, *RS* Raw Score, *S* Score

Die Scores bewegen sich nach linearer Transformation auf einer Skala zwischen 0 und 100, wobei höhere Werte auf den Symptomskalen einer stärkeren symptomatischen Belastung und höhere Werte auf den Funktionsskalen einer besseren Funktionalität entsprechen (39). Es wurden die Antworten zu Körperbild (*Body Image*, 4 Items), Armsymptomen (*Arm Symptoms*, 3 Items) und Brustsymptomen (*Breast Symptoms*, 4 Items) evaluiert.

2.2 Magnetische Seedmarkierung nicht palpabler Brustläsionen

Zwischen Mai 2018 und Januar 2019 wurde im Brustzentrum der Charité – Universitätsmedizin Berlin ein Teil der klinisch okkulten Brusttumoren für die intraoperative Lokalisation präoperativ mit magnetischen Seeds (Magseed®, Endomagnetics, Großbritannien) anstelle der hausüblichen Führungsdrähte markiert. Im Rahmen einer internen Evaluation der Patientinnenperspektive auf die Methodik der Tumormarkierung wurden in diesem Zusammenhang 14 Patientinnen nach magnetischer Seedmarkierung und 14 Patientinnen nach herkömmlicher Drahtmarkierung gebeten, einen Schmerzfragebogen (Qualitätsmanagement in der postoperativen Schmerztherapie, QUIPS) auszufüllen. Der auf Deutsch validierte QUIPS-Schmerzfragebogen umfasst 16 Fragen, unter anderem zur Schmerzintensität (Numerische Rating Skala von 0 – kein Schmerz, bis 10 – stärkster vorstellbarer Schmerz) und analgetischen Therapie aber auch zu schmerzbedingten Beeinträchtigungen (u. a. von Schlaf, Bewegung und Luftholen/Husten) (40). Wie unter Punkt 1.1.1 bereits beschrieben, erfolgte die intraoperative Lokalisierung der magnetischen Seeds mit Hilfe eines Magnetdetektors (Sentimag® Gen2, Endomagnetics, Großbritannien), dessen Signalstärke abhängig von der räumlichen Entfernung zum Seed ist und eine zielgenaue Detektion des Tumors durch die Operierenden ermöglicht. Primärer Endpunkt der Untersuchungen war die Operationszeit (d. h. Dauer der Tumorexstirpation), sekundäre Endpunkte waren

die Schmerzintensität und schmerzbedingte Limitationen der Bewegung, des Schlafs und des Luftholens/Hustens (=PRO). Welche Methode für die Lokalisierung angewendet wurde, entschieden die behandelnden Ärzt*innen – Voraussetzung für eine Seedmarkierung stellte hierbei allerdings die sonographische Detektabilität der Läsion dar, da sie durch die Senolog*innen selbst vorgenommen wurde. Die Drahtmarkierungen erfolgten durch Kolleg*innen der Klinik für Radiologie. Ausgeschlossen wurden Patientinnen nach Vakuumbiopsie und jene, die der Prozedur nicht zustimmten. Die klinischen Daten der Patientinnen wurden retrospektiv aus dem Krankenhausinformationssystem und den Krankenakten akquiriert. Für den Vergleich beider Gruppen sind das Alter und der BMI der Patientinnen herangezogen worden. Außerdem wurden die Gruppen hinsichtlich der sonographisch gemessenen Tumorgöße, der Tumordignität, des Vorhandenseins von Mikrokalk sowie im Falle einer malignen Läsion hinsichtlich des Tumorstadiums und Residualstatus verglichen.

Für die Studie wurde ein positives Votum der Ethikkommission der Charité – Universitätsmedizin Berlin eingeholt (EA4/246/19).

2.3 SPIO-basierte Sentinellymphknotenlokalisierung

Im Zeitraum von Mai 2019 bis Januar 2020 wurde eine Studie zur Evaluation einer Eisen-basierten SLNE gegenüber der herkömmlichen Methode mittels ^{99}Tc -Kolloid durchgeführt. Als primäre Endpunkte wurden hierfür die präoperative Vorbereitungszeit sowie die Dauer der Operation (von der Inbetriebnahme des Detektors bis zur Extraktion des Sentinellymphknotens) definiert. Die Schmerzintensität nach der Sentinelmarkierung (=PRO) und die Vergütung respektive Behandlungskosten stellten sekundäre Endpunkte der Studie dar.

Teilnehmen konnten Patientinnen, die aufgrund eines invasiven Mammakarzinoms (cT1 bis cT3) ohne Lymphknoten- oder Fernmetastasierung (cN0, cM0) im Zusammenhang mit einer brusterhaltenden Operation oder Mastektomie eine axilläre SLNE erhielten und in die Studie einwilligten. Ausgeschlossen wurden Patientinnen, die zum Zeitpunkt ihrer Operation jünger als 40 Jahre alt waren oder eine pathologische BRCA1- bzw. BRCA2- Variante aufwiesen. Weitere Ausschlusskriterien stellten eine hohe Brustdichte (ACR BI-RADS Kategorie c oder d), eine Überempfindlichkeit oder Allergie gegen Eisenoxid oder Dextranverbindungen, die Notwendigkeit einer Magnetresonanztomographie (MRT) der Mamma bzw. Axilla in den nächsten fünf Jahren sowie eine Hämochromatose und axilläre oder thorakale Metallimplantate (z. B. Schrittmacher) dar. Insgesamt konnten 59 Patientinnen in die Studie aufgenommen werden, von denen nach Entscheidung der Behandelnden 29 eine ^{99}Tc -basierte und 30 eine SPIO-gestützte SLNE erhielten.

In der Klinik für Nuklearmedizin erfolgte die Sentinelmarkierung der Patientinnen im Kontrollarm mittels 40 bis 180 MBq ^{99}Tc -Albumin-Nanokolloid (Natrium[^{99}Tc]Perchnetat mit NanoHSA-ROTOP, Rotop, Deutschland) über vier periarioläre, subkutane Injektionen. Dabei erhielten 17 Patientinnen die Injektion am Morgen und 12 Patientinnen am Vortag der Operation. Die fünf beteiligten Operateur*innen injizierten am Vortag der Operation bei 23 Patientinnen, drei Tage vor der Operation bei fünf Patientinnen und intraoperativ bei zwei Patientinnen der Studiengruppe jeweils 2 ml SPIO (Magtrace[®], Endomagnetics, Großbritannien) perimammillär-interstitiell in den oberen äußeren Quadranten der erkrankten Brust.

Die Messungen der Zeit für die präoperative Markierung begannen im Kontrollarm (^{99}Tc -Gruppe), sobald die Patientinnen die Station bzw. das Brustzentrum verließen. Sowohl die Dauer für den Weg zur Klinik für Nuklearmedizin, die Wartezeit vor und nach der Injektion, die Vorbereitungszeit, Dauer der Injektion und Lymphszintigraphie als auch die Zeit für den Rückweg, mit dessen Abschluss die Zeitmessung beendet wurde, sind in diesem Zusammenhang separat gemessen worden. Im Falle einer präoperativen Injektion wurden die Zeiten im Studienarm (SPIO-Gruppe) für das Ent- sowie Bekleiden und die SPIO-Injektion ebenso separat gemessen. Bei intraoperativer Applikation stellten die Vorbereitungsmaßnahmen für die Injektion und die Entfernung der Injektionskanüle den Beginn und das Ende für die Zeitmessungen dar. Vor und direkt im Anschluss an die Injektion wurden alle Patientinnen gebeten, den unter 2.3 beschriebenen QUIPS-Schmerzfragebogen zu beantworten (ebd. S. 11).

Für die Detektion der ^{99}Tc -markierten Lymphknoten im Kontrollarm wurde der Gamma Finder[®] II (W.O.M. World of Medicine GmbH, Deutschland) verwendet. Bei 12 Patientinnen dieser Gruppe konnten sowohl die Tumoroperation als auch die SLNE über eine Inzision erfolgen, bei den restlichen 17 war für die SLNE ein zusätzlicher axillärer Hautschnitt erforderlich. Wie auch für die Lokalisierung der magnetischen Seeds, verwendeten die Operateur*innen im Studienarm zur Detektion der SPIO-markierten Lymphknoten die SentiMag[®] Gen 2 Sonde (Endomagnetics, Großbritannien). Die Tumorumlage erforderte bei 11 Patientinnen dieser Gruppe einen zusätzlichen axillären Zugang für die SLNE.

Als Sentinel wurde der Lymphknoten mit der höchsten Signalgebung definiert, die nach erfolgreicher Extraktion ex vivo überprüft wurde. Die SLNE wurde nur im Falle eines $\geq 10\%$ höheren verbleibenden axillären Signals fortgesetzt, was bei 9 Patientinnen im Studienarm zu einer Extraktion von mehr als einem Lymphknoten führte.

Die Ethikkommission der Charité – Universitätsmedizin Berlin stimmte der Durchführung der Studie zu (EA4/161/19).

2.4 Statistische Analyse

Die Fallzahlplanung für die prospektive SPIO-Studie wurde mit SPSS SamplePower 3 (IBM, USA) durchgeführt. Von einer Normalverteilung der Daten ausgehend, ist mit einem T-Test für unabhängige Stichproben eine Fallzahl von 28 Patientinnen pro Arm kalkuliert worden. Die Schätzung der Dauer des gesamten Markierungsablaufs basierte in diesem Zusammenhang auf der klinischen Erfahrung der Studienleitung und für die SPIO-Markierung auf Berichten externer Kolleg*innen, die mit dem neuen Tracer bereits vertraut waren.

Alle statistischen Analysen wurden mit SPSS Version 25 (IBM, USA) und R (R Foundation, Österreich; nur für die Seed-Studie) durchgeführt. Metrische Variablen sind mittels Shapiro-Wilk Test (alle Studien) und Kolmogorov-Smirnov-Test (SPIO-Studie) auf Normalverteilung überprüft und als Mittelwert \pm Standardabweichung oder im Falle nicht-normalverteilter Werte als Median mit Interquartilabstand (25. bis 75. Perzentil) dargestellt worden. Univariate Vergleiche erfolgten bei normaler Verteilung mittels T-Test für unabhängige Stichproben, andernfalls mittels Mann-Whitney-U-Test. Für den Vergleich kategorialer

(nominaler) Variablen wurden Chi-Quadrat-Tests nach Pearson oder exakte Tests nach Fisher durchgeführt. P-Werte kleiner 0,05 galten als signifikant.

Beidseitig operierte Patientinnen der ICG-Studie zählten in der Berechnung der brustspezifischen Parameter (u. a. Wundheilungsstörung) häufig, um die Ergebnisse der Studie nicht zu verzerren. Stellenweise werden die Werte daher als Dezimalzahl (z. B. 0,5) angegeben. Dieses Vorgehen stellt sicher, dass relevante Charakteristika, die Einfluss auf den primären Endpunkt der Studie haben können (z. B. Alter, BMI, Nikotinabusus), in der Analyse nicht doppelt ins Gewicht fallen oder eine Patientin z. B. in Bezug auf das operative Vorgehen nicht mehrfach gezählt wird.

In der SPIO-Studie hingegen wurden bilateral operierte Patientinnen hinsichtlich der OP-Dauer und präoperativen Vorbereitungszeit als zwei einzelne Fälle betrachtet und die benannten Parameter somit individuell für jede Seite erhoben, um auch hier eine Verzerrung der Ergebnisse für die primären Endpunkte zu vermeiden. Die Zeit zum Ent- und Bekleiden (Studienarm) bzw. für den Weg zur Nuklearmedizin und zurück (Kontrollarm) wurden daher gedoppelt und mit der separat gemessenen Injektionszeit pro Seite verknüpft.

2.5 Ökonomische Analyse

Die Vergütung aller Fälle der SPIO-Studie erfolgte nach deutschem DRG-System (German Diagnosis Related Groups, G-DRG). Für die Auswertung wurden alle Patientinnen, auch jene, die in 2020 operiert wurden, nach G-DRG 2019 gruppiert. Das System ist Anfang der 2000er Jahre nach australischem Vorbild implementiert worden und basiert auf einer Vergütung per Fallpauschalen pro DRG (41). Die DRGs ergeben sich jeweils aus den Haupt- und Nebendiagnosen der Patientinnen nach ICD-10 (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems der World Health Organization, WHO) und den vorgenommenen Prozeduren nach OPS (Operationen- und Prozedurenschlüssel) (41). Dabei wird die endgültige Höhe der Fallpauschale nach DRG-Gruppierung durch das Relativgewicht des Falls, welches die Fallschwere angibt, bestimmt (42). Aus dem Mittelwert der Relativgewichte lässt sich im Anschluss der sogenannte Case-Mix-Index ableiten, der auf die durchschnittliche Komplexität der Fälle und die Höhe der Vergütung schließen lässt (42).

3 Ergebnisse

3.1 Kohorte

ICG-Studie

Das durchschnittliche Alter der ICG-Gruppe betrug 43,4 ($\pm 10,7$) Jahre. In der Kontrollgruppe waren die Patientinnen im Mittel 46,5 ($\pm 10,7$) Jahre alt ($p = 0,245$). Die statistischen Analysen ergaben keine signifikanten Unterschiede in der Zusammensetzung der Gruppen hinsichtlich des BMIs, der Vorerkrankungen und senologischen Voroperationen, der Vorbestrahlung der Brust sowie des Nikotinabusus.

Seed-Studie

Die Patientinnen im Studienarm der Seed-Studie waren durchschnittlich 51,9 ($\pm 10,1$) und im Kontrollarm 54,9 ($\pm 13,3$) Jahre alt ($p = 0,508$). Die beiden Gruppen unterschieden sich bezüglich des BMIs und auch der sonographisch gemessenen TumorgroÙe nicht signifikant (Seed: 8,5 [6,8 – 10,3] mm; Kontrolle: 11,0 [5,0 – 16,0] mm; $p = 0,467$).

In 71,4% ($n = 10$) der Fälle des Seed-Arms und 57,1% ($n = 8$) des Kontrollarms handelte es sich bei der zu operierenden Brustläsion um eine Erstdiagnose, 28,6% ($n = 4$) respektive 42,9% ($n = 6$) waren Rezidive ($p = 0,695$). Während der präoperativen Diagnostik wurden in der Kontroll-Gruppe signifikant häufiger Mikrokalzifikationen in der Mammographie detektiert als in der Seed-Gruppe (10 [71,4%] vs. 2 [14,4%]; $p = 0,006$). Jeweils 11 der 14 Patientinnen beider Gruppen (78,6%) stellten sich mit einer malignen oder semimalignen Tumorerkrankung der Brust vor. Dabei verzeichneten auch in dieser Subgruppe signifikant mehr Patientinnen im Kontrollarm mammographischen Mikrokalk (8 [72,7%] vs. 2 [20%]; $p = 0,030$), was zur etwas höheren Rate an duktalem in-situ Karzinomen (DCIS) bzw. begleitender intraduktaler Tumorkomponente in dieser Gruppe passt (9 [81,8%] vs. 6 [54,4%]; $p = 0,361$).

SPIO-Studie

Die beiden Gruppen der SPIO-Studie unterschieden sich hinsichtlich ihrer Altersverteilung nicht signifikant (SPIO: 60,9 [$\pm 11,1$], Kontrolle: 62,6 [$\pm 13,3$]; $p = 0,594$), jedoch lag der mediane BMI der SPIO-Gruppe über dem der Kontrollgruppe (24,8 [22,9 – 29,3] kg/m² vs. 23,1 [20,7 – 25,5] kg/m²; $p = 0,028$). Wenn auch nicht statistisch signifikant, wiesen mehr Patientinnen der SPIO-Gruppe ein invasiv lobuläres Mammakarzinom auf (31% vs. 7,4%), während in der Kontrollgruppe häufiger ein invasives Karzinom ohne speziellen Typ (77,8% vs. 55,2%) diagnostiziert wurde ($p = 0,091$). In der Gruppe der radioaktiv markierten Patientinnen lagen zudem etwas häufiger begleitende DCIS (9 [30%] vs. 16 [55,2%]; $p = 0,067$) und signifikant öfter ostrogenrezeptor negative Tumoren vor (6 [26,1%] vs. 0 [0%]; $p = 0,007$). Bezüglich des HER2neu-Status (human epidermal growth factor receptor 2) unterschieden sich die beiden Gruppen allerdings nicht signifikant ($p = 0,117$).

3.2 Prä-, intra- und postoperative Parameter

ICG-Studie

22 Patientinnen (61,1%) der ICG-Gruppe wurden einseitig und 14 (38,9%) beidseitig operiert – in der Kontrollgruppe waren es 20 (62,5%) bzw. 12 (37,5%). Der GroÙteil der Patientinnen in beiden Gruppen unterzog sich einer MAK-sparenden Mastektomie (ICG: 18,5 [51,4%]; Kontrolle: 19 [59,4%]; $p = 0,275$) und einer Implantat-basierten Rekonstruktion (ICG: 28,5 [79,2%]; Kontrolle: 29,5 [92,2%]; $p = 0,197$), wobei in der ICG-Gruppe signifikant häufiger anatomisch geformte Implantate verwendet wurden (27,5 [100%] vs. 23 [80,7%]; $p = 0,023$). Wenn auch nicht statistisch signifikant, unterschieden sich die Gruppen ebenso hinsichtlich der Implantatlage: 61,4% der Implantate wurden in der ICG-Gruppe subpektoral eingelegt – in der Kontrollgruppe waren es lediglich 37,3% ($p = 0,070$). Zwar wurde im Vergleich zur Kontrollgruppe ($n = 2$ [6,3%]) mehr als doppelt so vielen Patientinnen der ICG-Gruppe ($n = 5$ [13,9%]) zunächst ein Gewebeexpander eingelegt, dieser Unterschied zeigte sich statistisch jedoch nicht signifikant ($p = 0,434$).

Zwei Patientinnen in der ICG-Gruppe (5,6%) erhielten eine Rekonstruktion mittels gestielter TRAM-Lappenplastik.

Bezüglich der restlichen operativen Parameter, wie dem Implantat- oder Expandervolumen, der Netz- oder ADM-Nutzung sowie der Operationszeit konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden. Das Resektionsgewicht betrug median 260 (149,3 – 381,8) Gramm in der ICG-Gruppe und 254,5 (173 – 449,3) Gramm in der Kontrollgruppe und war damit ebenfalls nicht signifikant unterschiedlich ($p = 0,153$). In beiden Gruppen wurden bei dem Großteil der Patientinnen weniger als 500 Gramm reseziert (ICG: 33,5 [93,1%]; Kontrolle: 25,5 [86,4%]; $p = 0,692$).

In 31,9% ($n = 11,5$) der Patientinnen in der ICG-Gruppe konnte ICG-angiographisch ein ischämisches Areal identifiziert werden, welches in 4 Fällen, entsprechend 34,8% der Subgruppe, reseziert wurde. Bei den verbleibenden 65,2% blieb das Gewebe erhalten.

Es ergaben sich in Bezug auf die postoperativen Komplikationen keine signifikanten Unterschiede zwischen der ICG- und der Kontrollgruppe. Mit 58,3% ($n = 21$) im ICG-Arm und 46,9% ($n = 15$) im Kontrollarm war das Serom die häufigste Komplikation in der Gesamtkohorte ($p = 0,466$). 4 Patientinnen in der ICG-Gruppe (11,1%) und 3 in der Kontrollgruppe (9,4%) entwickelten eine Wundheilungsstörung, wobei sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Auftretens von Wunddehiszenzen, Nekrosen oder Infektionen zeigten. Nekrosen entwickelten sich in 8,8% der Gesamtkohorte (ICG: 3 [8,3%]; Kontrolle: 3 [9,4%]; $p = 1,0$), und in jeweils 4 Fällen beider Gruppen (ICG: 11,1%; Kontrolle: 12,5%) traten revisionsbedürftige postoperative Komplikationen auf.

Von 4 Patientinnen mit ICG-angiographisch kritischer Ischämie entwickelten im postoperativen Verlauf trotz Resektion des Gewebes lediglich 0,5 (12,5%), entsprechend einer Brust einer beidseits operierten Patientin, eine Wundheilungsstörung. Die ICG-Angiographie zeigte in diesem Fall eine kritische Minderperfusion um den 3-Punkt¹ an, die trotz Exzision zu einer Wunddehiszenz mit begleitender Wundinfektion führte.

Die statistischen Analysen zeigten, dass im Falle der vorliegenden Studie keine signifikante Assoziation zwischen einer Ischämie in der ICG-Fluoreszenzangiographie und postoperativen Wundheilungsstörungen vorlag ($p = 0,304$). 37,5% ($n = 1,5$) der Patientinnen im ICG-Arm wiesen trotz postoperativer Wundheilungsstörung ($n = 4$) intraoperativ keine Ischämie in der ICG-Angiographie auf und lediglich 67,5% ($n = 2,5$) entwickelten sie im als kritisch perfundiert angezeigten Gebiet. Zudem traten in der Mehrheit der Patientinnen, bei denen trotz auffälliger ICG-Angiographie keine Resektion des Gewebes erfolgte (5,5 von 7,5 – entsprechend 73,3%), keine Wundheilungskomplikationen auf. Als einziger Faktor, der signifikant mit der Entstehung von Wundheilungsstörungen assoziiert ist, konnte für die Gesamtkohorte dieser Studie ein Resektionsgewicht von ≥ 500 Gramm ausgemacht werden (Relatives Risiko 6,8; 95%-Konfidenzintervall 1,93 – 23,81; $p = 0,022$).

¹ Am 3-Punkt trifft bei einer ankerförmigen Narbenformation die vertikale auf die horizontale Naht.

Seed-Studie

Die mediane Tumorsektionszeit unterschied sich zwischen den Gruppen zwar nicht signifikant, war verglichen mit der Kontrollgruppe im Seed-Arm jedoch etwas kürzer (14 [IQR 11 – 18] vs. 17,5 [11 – 24] min; $p = 0,541$). Auch fiel eine signifikant unterschiedliche Verteilung bezüglich der Tumorstadien in der

histopathologischen Befundung (pT) auf: Die Seed-Gruppe verzeichnete vornehmlich pT1-Tumoren (90,9%), während in der Kontrollgruppe eine variabelere Verteilung mit mehrheitlich pTis (45,5%) festgestellt wurde ($p = 0,018$). Ebenso wurden die Tumoren der Seed-Gruppe häufiger als in der Kontrollgruppe im Gesunden exstirpiert, wobei dieser Unterschied wiederum nicht statistisch signifikant war (12 [85,7%] vs. 10 [71,4%]; $p = 0,648$).

SPIO-Studie

Für die präoperative Sentinellymphknotenmarkierung wurden in der SPIO-Gruppe lediglich 5,4 ($\pm 1,3$) Minuten und damit signifikant weniger Zeit benötigt als in der Gruppe der ^{99}Tc markierten Patientinnen (82 [± 20] min; $p < 0,0001$). Da für die radioaktive Markierung eine zusätzliche Bildgebung erforderlich war, sind die Zeiten nochmals abzüglich der Dauer für die Lymphszintigraphie verglichen worden: Auch hier zeigte sich der Zeitaufwand für die SPIO-Markierung, verglichen mit den durchschnittlich notwendigen 54,4 ($\pm 13,6$) Minuten in der Kontrollgruppe, signifikant geringer ($p < 0,0001$).

Zwar wurden die Patientinnen beider Studiengruppen mehrheitlich brusterhaltend operiert, im Vergleich mit der Kontrollgruppe ($n = 6$ [21%]) erhielten jedoch doppelt so viele 12 (40%) Patientinnen der SPIO-Gruppe ($n = 12$ [40%]) eine Mastektomie, davon eine Studienteilnehmerin beidseits. Nur bei einer Patientin (3%) im Kontrollarm erfolgte die SLNE isoliert. In jeweils etwa 90% beider Gruppen war die Detektion des Sentinels erfolgreich, jedoch wurden in der SPIO-Gruppe signifikant mehr Lymphknoten entfernt ($p < 0,001$), wobei dies am ehesten auf anfängliche Schwierigkeiten des OP-Personals mit der neuen Technik und dem neuen Tracer zurückgeführt werden könnte – in jeweils einem Fall wurden sieben bzw. fünf Lymphknoten entfernt, in jeweils zwei Fällen vier, drei und zwei Lymphknoten. Bei den übrigen Patientinnen der SPIO-Gruppe und der gesamten ^{99}Tc -Gruppe wurde lediglich ein Lymphknoten reseziert. Von der Inbetriebnahme der Detektionssonde bis zur Entfernung des ersten Lymphknotens verging in der SPIO-Gruppe dabei etwas weniger Zeit als in der Kontrollgruppe (5 [3 – 15] min vs. 10 [7 – 15] min; $p = 0,151$). Auch die Gesamtdauer bis zur Entfernung des letzten markierten Lymphknotens war in der SPIO-Gruppe etwas kürzer (9 [4 – 15] min vs. 10 [7 – 15] min; $p = 0,412$).

Bezüglich des Tumorstadiums und Nodalstatus zeigte der Vergleich der histopathologischen Befunde eine ähnliche Verteilung in beiden Gruppen. 8 (26,7%) Patientinnen der SPIO-Gruppe und 7 (24,1%) Patientinnen der Kontrollgruppe wiesen bereits axilläre Lymphknotenmetastasen auf (pN1 und pN2).

Die durchschnittliche stationäre Verweildauer betrug in der SPIO-Gruppe 5,1 ($\pm 2,3$) und in der Kontrollgruppe 4,5 ($\pm 3,2$) Tage. Dabei sind 9 Patientinnen zur SPIO-Markierung bereits am präoperativen Tag stationär aufgenommen worden – lediglich 3 weniger als für die ^{99}Tc -Markierung.

3.3 Patient-Reported Outcome

ICG-Studie

16 (80%) der in der PRO-Datenbank registrierten Patientinnen der ICG-Gruppe und 8 (57,1%) der registrierten Patientinnen der Kontrollgruppe nahmen an der Befragung 12,9 (6,2 – 25,5) respektive 9,4 (6,5 – 21,3) Wochen postoperativ teil. Der EORTC QLQ-BR23 Körperbild-Score (funktioneller Score) betrug im ICG-Arm im Mittel 62,4 ($\pm 25,7$) und im Kontrollarm 70,9 (± 24). Allerdings zeigte sich die Differenz von 8,5 Punkten nicht statistisch signifikant ($p = 0,447$). Der Brust- bzw. Armsymptom-Score lag in der ICG-

Gruppe bei 26,5 ($\pm 22,5$) bzw. 34,6 ($\pm 18,7$) und in der Kontrollgruppe bei 30,3 ($\pm 24,8$) respektive 30,4 ($\pm 21,2$). Auch diese Unterschiede führten nicht zu statistischer Signifikanz ($p = 0,713$ und $p = 0,602$).

Seed-Studie

Der über den QUIPS-Fragebogen rückgemeldete postinterventionell stärkste Schmerz auf der numerischen Schmerzskala war in der Seed-Gruppe signifikant geringer als in der Kontrollgruppe (1 [0,5 – 2,5] vs. 4 [3 – 4]; $p < 0,001$). Nach der Seed-Markierung wurden zudem keinerlei schmerzbedingte Einschränkungen beim Husten oder Luftholen, bei Bewegung oder Schlaf angegeben. Signifikant häufiger traten diese Einschränkungen allerdings in der Kontrollgruppe auf. 57% der Befragten gaben an, dass das Luftholen und Husten nach der Drahtmarkierung aufgrund von Schmerzen eingeschränkt war ($p = 0,002$), 46% waren es in Bezug auf das Schlafen ($p = 0,046$) und sogar 71% in Bezug auf die Bewegung ($p < 0,001$).

SPIO-Studie

Die Befragungen mittels QUIPS-Fragebogen zeigten weder vor noch nach der Sentinelmarkierung signifikante Unterschiede der Schmerzintensität zwischen den beiden Gruppen auf. Insgesamt war das Schmerzniveau in beiden Gruppen nach der Prozedur sehr gering (SPIO: 0, Kontrolle: 1 [0 – 1]).

3.4 Kosten und Vergütung

Die DRGs beider Gruppen differierten deutlich und auch der Case-Mix-Index war in der SPIO-Gruppe höher als in der Kontrollgruppe (1,64 vs. 1,46). Diese Unterschiede waren jedoch nicht Folge der unterschiedlichen Methoden der Sentinellymphknotenmarkierung bzw. SLNE, sondern, so zeigte die Analyse der ICD- und OPS-Kodierungen, der verschiedenen operativen Prozeduren (brusterhaltende Operation vs. Mastektomie).

Für den Vergleich der DRGs ist der durch die Prozeduren der Klinik für Nuklearmedizin zusätzlich generierte OPS-Code bei den SPIO-Patientinnen ergänzt worden, was jedoch nicht zu einer Änderung der DRG-Zuordnung führte. Die Methode der Sentinelmarkierung zeigte somit also keinen Einfluss auf die Vergütung der Fälle. Die Kosten für die Markierung mittels ^{99}Tc -Kolloid (Personal, Material, Infrastruktur) durch die Kolleg*innen der Nuklearmedizin waren mit 360 € pro Fall jedoch weitaus höher als für die SPIO-Markierung mit 7,50 €. Allerdings wurde diese Summe ungeachtet der Material- und Gerätekosten nur für die Zeit kalkuliert, die senologische Oberärzt*innen für die SPIO-Injektion aufbrachten.

4 Diskussion

4.1 Hauptergebnisse

Die Ergebnisse der drei Studien zeigen unterschiedliche Auswirkungen der neuen Operationsmethoden auf die Arbeitsabläufe und das Outcome der Patientinnen. Während für die intraoperative ICG-basierte Fluoreszenzangiographie aus den retrospektiv erhobenen Routinedaten keine signifikanten Unterschiede bezüglich der postoperativen Wundheilungsstörungen und des Patient-Reported Outcomes gegenüber der herkömmlich operierten Kontrollgruppe gezeigt werden konnten, legt die Seed-Studie dar, dass durch die

präoperative Markierung klinisch okkulten Brustläsionen mit magnetischen Seeds im Vergleich zur Drahtmarkierung deutlich geringere Schmerzen und schmerzbedingte Beeinträchtigungen verursacht werden. Zwar konnte die Operationszeit durch die Seed-Lokalisierung nicht signifikant reduziert werden, jedoch ist zukünftig auch eine Zeit- und damit ggf. sogar Kostenersparnis denkbar, wenn der Umgang der Operierenden mit dem neuen Material und Equipment routinierter wird. Eine signifikante Verkürzung der präoperativen Vorbereitungszeit zur axillären Lymphknotenmarkierung wie auch eine Tendenz hin zur kürzeren Dauer der SLNE ohne Einfluss auf die Vergütung und das Schmerzniveau der Patientinnen wurden durch die dritte Studie für die Nutzung des SPIO-Tracers gegenüber dem Radiokolloid ^{99m}Tc-Technetium demonstriert.

Der positive Effekt der intraoperativen ICG-Angiographie auf die Komplikationsraten nach Brustrekonstruktion konnte anhand der retrospektiven Evaluation nicht bestätigt werden. Im Gegensatz zu Harless et al., die eine Reduktion der Nekroserate von 6,7% auf 0,9%, entsprechend einer Reduktion von 86%, und der perfusionsbedingten Gesamtkomplikationsrate von 13,8% auf 6,6% durch die Implementierung der ICG-Bildgebung verzeichneten (43), zeigten beide Gruppen in der vorliegenden Arbeit sehr ähnliche Raten an Wundheilungsstörungen und Nekrosen. Womöglich ist dieser Unterschied jedoch auf das operative Vorgehen zurückzuführen, das sich im Falle dieser und der eingangs zitierten Studien nicht unerheblich von dem der hier besprochenen unterscheidet. Vornehmlich hautsparende Prozedere und eine zweizeitige Rekonstruktion mit primärer Einlage eines Gewebeexpanders in der Literatur (16, 17, 43) stehen der mehrheitlich MAK-sparenden Mastektomie mit direkter Implantateinlage in dieser Auswertung gegenüber. Zwar ist die Implantat-basierte Sofortrekonstruktion („*direct-to-implant*“) nicht mit höheren Komplikationsraten verbunden als die zweizeitige Rekonstruktion mit primärer Gewebeexpansion („*two-staged*“) (44), jedoch geht die NSM per se mit einem höheren Komplikationsrisiko einher als die SSM (45). Im Zusammenhang mit den ohnehin niedrigeren Nekroseraten als in der Literatur (13, 46) könnte dies möglicherweise erklären, warum der postoperative Verlauf unserer Patientinnen sich trotz ICG-Angiographie nicht signifikant von dem der Kontrollgruppe unterschied. Auch wurden in den zitierten Arbeiten die Operationen von zwei unterschiedlichen Teams durchgeführt – die Mastektomie durch onkologische Brustchirurg*innen und die Rekonstruktion durch Kolleg*innen der plastischen Chirurgie. In Deutschland dagegen ist es nicht unüblich, dass, wie auch in der ICG-Studie, dasselbe chirurgische Team beide Eingriffe vornimmt. Diese Annahme ist rein spekulativer Natur, jedoch liegen möglicherweise Unterschiede im Umgang mit dem Gewebe vor, wenn die Mastektomie von derselben Person durchgeführt wird wie die anschließende Rekonstruktion. Allerdings konnten auch die dänischen Autor*innen um Niels Hammer-Hansen, die retrospektiv den Verlauf nach Implantat-Sofortrekonstruktionen vor und nach Implementierung der intraoperativen ICG-Angiographie untersuchten, in ihrer Analyse keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Komplikationsraten feststellen, wobei in diesem Falle die stets vorangegangene SSM ebenfalls durch andere Chirurg*innen vorgenommen wurde als der Wiederaufbau der Brust (47).

Im Einklang mit der Übersichtsarbeit von Pruijboom et al. kann vor dem Hintergrund der im Hinblick auf die Endpunkte, das Design und die zugrundeliegenden operativen Prozedere sehr heterogenen Studienlage mit mehrheitlich niedriger Evidenz also noch keine genaue Aussage zur Wirksamkeit der ICG-

Fluoreszenzangiographie in der rekonstruktiven Brustchirurgie getroffen werden (14). Weitere Publikationen weisen außerdem darauf hin, dass die Intervention womöglich zu Überkorrekturen, heißt zur Resektion eigentlich vitalen Gewebes, v. a. bei Raucher*innen und nach Injektion adrenalinhaltiger Tumescenzlösung (Injektionslösung zur lokalen Anästhesie und Vasokonstriktion) führen könnte und sich auch ein wirtschaftlicher Vorteil nur für die Behandlung ausgewählter Risikogruppen abzeichnet (48-51). Dass ein großer Teil der als ischämisch detektierten Areale in der vorliegenden Studie trotz ausbleibender Resektion keine Heilungskomplikationen aufwies, deutet die Gefahr der Überkorrektur ebenfalls an, jedoch ist einschränkend anzumerken, dass die Studie keine Angaben zur Verwendung von Tumescenzlösung für die Mastektomien enthält.

Pruimboom et al. verweisen in ihrem Review zusätzlich auf die fehlende Evaluation der Patient*innenperspektive über Patient-Reported Outcomes im Rahmen der bisher durchgeführten Studien (14). Diesbezüglich lagen in unserer Studie keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der ICG- und der Kontrollgruppe vor. Allerdings müssen die Werte auch unter Einbezug der minimalen klinisch relevanten Differenz („*minimal clinically important difference*“, MCID) für das verwendete Messinstrument betrachtet werden, die, so eine mögliche Definition, die subjektiv-klinische Wahrnehmung der Respondent*innen ins Auge fasst. Anders als die bloße statistische Differenz gibt die MCID an, ab welcher Veränderung der Scores sich der Zustand der Betroffenen aus eigener Perspektive tatsächlich und merklich verbessert oder verschlechtert hat. Das Scoring-Manual der EORTC zitiert für die Interpretation der Messwerte des EORTC QLQ-C30, dessen brustkrebspezifische Erweiterung der EORTC QLQ-BR23 ist, eine Arbeit von Osoba et al. (39). Die Autor*innen sprechen von einer geringen subjektiven Veränderung ab 5 bis 10 Punkten Unterschied (52), die von den Mittelwertunterschieden zwischen ICG- und Kontrollgruppe in Bezug auf die Brust- und Armsymptome deutlich unterschritten wurden. Daher ist von einer relevanten Differenz der beiden Gruppen hinsichtlich dieser Domänen nicht auszugehen. Lediglich das Körperbild scheint sich mit einem Mittelwertunterschied von 8,5 Punkten auch subjektiv (jedoch allenfalls geringfügig) zu unterscheiden, wobei der Ursprung dessen multifaktoriell bedingt (53) und vermutlich weniger auf die Methodik der intraoperativen Perfusionsmessung denn auf Unterschiede in der individuellen Wahrnehmung der Patientinnen zurückzuführen ist. So fragt der EORTC QLQ-BR23 unter anderem nach der Zufriedenheit mit dem Körper, Schwierigkeiten, sich nackt zu sehen, sowie nach der Einschätzung der körperlichen Attraktivität und Weiblichkeit (38), deren mögliche psychosoziale Einflussfaktoren über die retrospektive Studie nicht abgebildet werden konnten. Snyder et al. ermittelten für die Skalen des EORTC QLQ-C30 klinischen Beratungs- bzw. Unterstützungsbedarf erst ab einer Veränderung von mehr als 10 Punkten (54), sodass die klinische Relevanz der Differenz im Körperbildscore zwischen den beiden Gruppen unserer Kohorte nach wie vor fraglich bleibt.

Die Interpretation der Messwerte kann ebenfalls über den Vergleich mit Referenzwerten erfolgen (39), die aufgrund der noch seltenen Implementation von PROs in die klinische Routine allerdings noch rar publiziert sind. Im Verhältnis zu den Referenzwerten von Langendijk et al. (Körperbild 72,4; Brustsymptome 16,3; Armsymptome 19,8 – für die Gruppe der Patientinnen mit Implantatrekonstruktion) (55) erscheinen zumindest die Symptomskalen unserer Patientinnen hoch. Da die Werte in der vorliegenden Arbeit jedoch zeitnah postoperativ erhoben wurden und mit einer Verbesserung der Symptomatik im weiteren Verlauf zu

rechnen ist, sind sie mit den median 5 Jahre nach OP erhobenen Scores der niederländischen Arbeitsgruppe nur bedingt vergleichbar (55).

Abschließend fällt in der ICG-Studie eine insgesamt sehr hohe Rate an postoperativen Seromen auf, die wir auf die im Rahmen der klinischen Nachsorge routinemäßig durchgeführten Ultraschalluntersuchungen zurückführen, die außerhalb Deutschlands sehr selten von den Operateur*innen in der klinischen Routine und bei jeder postoperativen Patient*innenvorstellung durchgeführt werden. Auch kleine Seromformationen ohne therapeutische Relevanz wurden hierüber in dieser Studie detektiert und dokumentiert.

Die Markierung nicht tastbarer Brustläsionen mittels magnetischer Seeds ist den Ergebnissen der Seed-Studie folgend weniger schmerzhaft und verursacht signifikant weniger schmerzbedingte Einschränkungen. Mithin werden in dieser Hinsicht Ergebnisse von Arbeiten zur radioaktiven Seedmarkierung bestätigt (56). Neuere Forschungsergebnisse zeigen zudem, dass auch Angstgefühle durch die magnetische Seedmarkierung im Vergleich zum Draht geringer ausfallen (57, 58). Die gleichbleibende Operationsdauer und die Möglichkeit zur flexibleren Planung des Eingriffs, da die Implantation anders als bei der Drahtmarkierung nicht am Tag der Operation erfolgen muss, deuten zusätzlich die Überlegenheit der magnetischen Seeds bezüglich der organisatorischen Prozesse in der Klinik an. Singh et al. liefern in einer kürzlich publizierten Arbeit neben Daten zur onkologischen Sicherheit Ergebnisse zur Perspektive der Kliniker*innen, die die Handhabung der Seeds bei der Implantation, Lokalisierung und Identifikation im Präparat mehrheitlich als sehr bzw. eher einfach einschätzen (59). Auch Micha et al. beschreiben eine höhere Zufriedenheit und einfache Handhabung der Seedmarkierung und – lokalisierung (58). Von einer steilen Lernkurve, die zukünftig auch eine Verkürzung der Operationsdauer ermöglichen könnte, kann daher ausgegangen werden.

Die Rate positiver Schnittränder der Seed-Gruppe bewegt sich mit etwa 12% im Rahmen einer gepoolten Analyse von 16 Studien, aus der sich eine Reexzisionsrate von 11% ergab (8), und etwas höher als bei Singh et al., die sie mit 9% beziffern (59). Die gepoolte Analyse legt zudem dar, dass keine signifikanten Unterschiede der Nachresektionsraten nach Seed- und Drahtmarkierung bestehen (8). Die im Vergleich zur Seed-Gruppe mehr als doppelt so hohe R1-Rate unserer Kontrollgruppe muss vor diesem Hintergrund also genauer betrachtet werden. Sie ist am ehesten auf den höheren Anteil an duktalem Carcinomata in situ zurückzuführen, die laut Langhans et al. mit einer höheren Nachresektionsrate einhergehen als invasive Karzinome (60). DCIS fallen mehrheitlich und somit passend zu den Befunden der Kontrollgruppe durch mammographische Mikrokalzifikationen auf (61) und wurden in der Studie daher präoperativ durch Kolleg*innen der Radiologie markiert, die zu diesem Zeitpunkt keine Seed-Implantationen vorgenommen hatten.

Die SPIO-Studie zeigt eindrücklich, dass sich mit der Einführung des Eisen-basierten Tracers eine deutliche Reduktion der für die präoperative Sentinelmarkierung notwendigen Zeit erreichen lässt. Eine flexiblere Planung der Operationen und vorbereitenden Prozeduren, die auch kurzfristige Änderungen des Operationsplans ermöglicht, könnte im Zusammenhang mit der gleichbleibenden Vergütung und Einsparung personeller Ressourcen auch zur Kostenreduktion für die Klinik führen. Man et al. berechneten für ihre Institution in Hong Kong eine jährliche Kostenersparnis von mehr als 22.000 \$ (62). Da die

finanziellen Aufwendungen für die SPIO-Injektionslösung und den Magnetdetektor (Sentimag®) ähnlich wie jene für die nuklearmedizinische Markierung zwischen den Ländern und Kliniken unterschiedlich hoch sind, kann an dieser Stelle keine abschließende allgemeine Aussage zu möglichen Kostensenkungen durch den Einsatz der SPIO-Technologie abgegeben werden.

In der Studie wurde eine nur unwesentlich längere stationäre Verweildauer in der SPIO-Gruppe festgestellt, die am ehesten auf den etwas höheren Anteil an Mastektomien zurückzuführen ist. Außerdem erfolgte die stationäre Aufnahme der SPIO-Gruppe trotz der Möglichkeit einer ambulanten Markierung bis zu einer Woche (mittlerweile 30 Tage) vor der Operation in fast genauso vielen Fällen am präoperativen Tag wie in der Kontrollgruppe. Um eine Aussage bezüglich der Auswirkungen des neuen Tracers auf die Verweildauer treffen zu können, müsste das Aufnahmeprotokoll der Markierungsprozedur zukünftig angepasst werden. Mit der intraoperativen oder zuvor ambulant durchgeführten SPIO-Injektion ist über die taggleiche Aufnahme zur Operation zukünftig wahrscheinlich auch mit einer Verkürzung der Verweildauer zu rechnen, wenn eine genaue Unterrichtung des zuständigen Personals erfolgt.

Zwar konnten in der Evaluation der Schmerzfragebögen keine Unterschiede zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden, angesichts der Notwendigkeit der taggleichen Markierung der nüchternen Patient*innen, der zusätzlichen Bildgebung und der längeren Vorbereitungszeit in verschiedenen Abteilungen ist eine Verbesserung der Patient*innenerfahrung („*patient experience*“) mittels SPIO-Markierung jedoch durchaus denkbar: Bleicher et al. zeigten auf, dass die Koordination der verschiedenen Fachdisziplinen und damit komplexere Terminfindung bei der radioaktiven Sentinelmarkierung zu Verzögerungen in der Zeit zwischen der Brustkrebsdiagnose und der Operation führen kann (63). Sie vermuten, dass eine Reduktion dieses präoperativen Intervalls die Zufriedenheit der Patientinnen erhöhen und Angst reduzieren könnte (63).

Analog zu den magnetischen Seeds ist auch für die SPIO-Lokalisierung von einer steilen Lernkurve auszugehen (64), da sich die Handhabung kaum von der herkömmlichen Gamma-Sonde unterscheidet (27). Die etwas kürzere Dauer der SLNE in der SPIO-Gruppe unserer Studie bestätigt diese Annahme, da keine*r der beteiligten Operateur*innen in der Studie Erfahrung im Umgang mit dem neuen Equipment hatte.

4.2 Klinische und wissenschaftliche Implikationen

Weitere Studien zur ICG-gestützten Perfusionsmessung in der rekonstruktiven Brustchirurgie sind unabdingbar, um den Effekt auf den postoperativen Verlauf abschließend eruieren zu können. Zunächst sollten – auch zur besseren Vergleichbarkeit im Rahmen von Metaanalysen – einheitliche Grenzwerte determiniert und genaue Richtlinien für den Umgang mit etwaig minderperfundierte Gewebe in der Angiographie festgelegt werden. Da sich die zitierten ökonomischen Auswertungen nur bedingt in das deutsche Gesundheitssystem übertragen lassen, könnte dies ebenso Inhalt weitergehender Analysen sein. Hinsichtlich der Anwendung für die SLNE zeigen Studien recht vielversprechende Ergebnisse (65), jedoch sind auch hier größere, prospektive Auswertungen ausstehend. Zu untersuchen bliebe in diesem Zusammenhang z. B. der Umgang mit tiefliegenden Wächterlymphknoten, die sich bei einer rein visuell gestützten Lokalisierung mittels Fluoreszenzfarbstoff schwierig gestalten könnte. Die Ergebnisse der ICG-

Studie bekräftigen außerdem, dass MCIDs und normative (Verlaufs-)Werte für den EORTC QLQ-BR23 zur Interpretation der PRO-Werte weiterer Untersuchungen bedürfen.

Für Patient*innen mit längerer Anreise oder auch ältere Patient*innen könnte der neue eisenhaltige Tracer zur Sentinelmarkierung vorteilhaft sein, weil sich zusätzliche Termine und/oder eine frühere Krankenhausaufnahme vermeiden ließen. Unannehmlichkeiten, wie z. B. Schwierigkeiten in der Terminfindung oder Komplikationen, die sich ähnlich wie bei der Drahtmarkierung durch unmittelbar präoperative Prozeduren an der (nüchternen) Patientin ergeben (z. B. Angst, Synkopen – ebd. S. 5), könnten umgangen werden. Außerdem wären Krankenhäuser ohne nuklearmedizinische Fachabteilung durch SPIO selbst in der Lage, Wächterlymphknotenbiopsien durchzuführen, und damit eine wohnortnahe Versorgung für Patient*innen aus ländlichen Regionen zu gewährleisten.

Da die SLNE bis zu 30 Tage nach SPIO-Injektion erfolgen kann, ist sie womöglich auch für Patient*innen mit klinischer DCIS-Diagnose von Vorteil. Sollten sich im histopathologischen Befund doch invasive Herde zeigen, könnte in diesen Fällen zeitnah und ohne weitere Vorbereitung eine verspätete SLNE („*delayed sentinel*“) erfolgen. Ergebnisse zur Konkordanzprüfung von Tc⁹⁹ in Kombination mit Blaufarbstoff gegenüber der dualen Markierung mit SPIO und Blaufarbstoff zeigen dahingehend sogar eine bessere Detektionsrate für den eisenhaltigen Tracer (66).

Überprüft werden sollte der Nutzen von SPIO im Rahmen der SLNE nach neoadjuvanter Chemotherapie ggf. sogar in gemeinsamer Verwendung mit magnetischen Seeds zur gezielten axillären Dissektion („*targeted axillary dissection*“, TAD). Nach NACT geht diese Prozedur bestehend aus SLNE und der Exstirpation primär bioptisch gesichert infiltrierter Lymphknoten („*target lymph node*“) laut der SenTa-Studie mit einer niedrigen Falsch-Negativ-Rate von lediglich 4,3% einher (67). Sie stellt damit eine geeignete und weit weniger invasive Alternative zur kompletten Axilladissektion für das axilläre Staging im neoadjuvanten Therapiesetting dar. Caudle et al. beschreiben in diesem Zusammenhang sogar eine noch geringere Falsch-Negativ-Rate von nur 2% (68). Die Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie empfiehlt deshalb die TAD bei histologisch gesichert nodal-positivem Brustkrebs (pN⁺C_{NB}) mit axillärer Remission nach NACT (ycN0) (20). Die prätherapeutisch mit einem Clip markierten Target-Lymphknoten müssen dabei vor der Operation bildgebend relokalisiert werden. Allerdings berichten Kuemmel et al., dass bei 44 von 423 Patientinnen (entsprechend 10,4%) Clip-markierte Lymphknoten nach NACT sonographisch nicht mehr darstellbar waren (67). Auch in der Axilla erfolgt zur Vereinfachung der intraoperativen Lokalisation häufig eine Drahtmarkierung der geclipten Target-Lymphknoten, die jedoch, wie einleitend für die Tumormarkierung beschrieben, Einschränkungen des Patient*innenwohls und der klinischen Arbeitsabläufe bedingen kann (ebd. S. 5). Erste Arbeiten zeigen, dass magnetische Seeds auch für die Lymphknotenmarkierung mit einer hohen Detektionsrate einhergehen und eine sichere Alternative zur Drahtmarkierung darstellen (69). Außerdem sind sie kürzlich auch für die Langzeit- und Weichgewebeimplantation zugelassen worden und können daher anstelle der Clips verwendet werden, sodass sich eine nochmalige präoperative Markierung erübrigt (70). Thill et al. präsentierten auf der Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe 2020 in diesem Zusammenhang erste vielversprechende Ergebnisse nach durchschnittlicher Liegedauer der Seeds von

172 Tagen (71). Weitere Studien hinsichtlich der Langzeitimplantation magnetischer Seeds zur TAD nach NACT rekrutieren derzeit (72).

Wie unter 1.1.3 erläutert, gilt die duale Markierung des Wächterlymphknotens mit ^{99}Tc und Blaufarbstoff in der neoadjuvanten Situation derzeit als Standard (ebd. S. 8). Ob SPIO auch in diesem Falle alternativ eingesetzt werden kann, bedarf weiterer Untersuchungen. Eine gemeinsame Verwendung mit magnetischen Seeds für die TAD wirft Fragen nach Signalinterferenzen der beiden Marker auf, die in künftigen Studien überprüft werden könnten. Zumindest für die gleichzeitige Nutzung der magnetischen Seeds und SPIO zur Tumormarkierung respektive SLNE konnten Pohlodek et al. keine Signalüberlagerungen feststellen (73). Durch die simultane Anwendung ergibt sich weiteres Einsparpotential für Kosten und Operationsdauer, da der Magnetdetektor für beide Marker ausgelegt ist. Zusätzlich ermöglicht die Unabhängigkeit von anderen Fachabteilungen (zumindest, wenn sich die Markierung des Tumors ultraschallgestützt umsetzen lässt) ggf. auch die ambulant operative Versorgung, die in vielen Ländern schon zur Routine gehört. Susini et al. stellten fest, dass ambulant operierte Patientinnen postoperativ signifikant geringere Angst und Depressivität aufwiesen als die Patientinnen der stationär behandelten Kontrollgruppe (74). Aktuell ist im Brustzentrum der Charité eine Studie in Planung, die den Bedarf und das Interesse an ambulanten Brustkrebsoperationen evaluieren und die dafür in Frage kommende Klientel identifizieren wird. Im weiteren Verlauf könnten unter Verwendung magnetischer Seeds und SPIO die tatsächlichen Auswirkungen der ambulanten Versorgung von Mammakarzinompatient*innen in Deutschland untersucht werden. So können weitere Schritte in Richtung einer personalisierten Anpassung der Versorgung gegangen werden. Allerdings muss in dieser Hinsicht einschränkend erwähnt werden, dass die Verwendung von SPIO für manche Patient*innen noch zusätzlicher Untersuchungen bedarf, da nach Injektion des Tracers noch über Jahre hinweg Interferenzen in der MRT auftreten können (75), die beispielsweise für Patient*innen mit sehr dichtem Drüsengewebe erforderlich ist (76). In einer schwedischen Studie wird daher unter anderem überprüft, ob MRT-Artefakte sich durch eine tiefere peritumorale Injektion und eine Anpassung der Dosierung reduzieren oder gar vermeiden lassen (77). Durch die peritumorale Injektion und Reduktion der Dosis lassen sich bei gleicher Wirksamkeit auch Hautverfärbungen reduzieren, die der braunfarbene Tracer noch Monate nach der Operation hinterlassen kann (78, 79).

Abschließend bleibt zu erwähnen, dass die Verwendung eines Magnetdetektors für die Zeit der intraoperativen Detektion einen Austausch metallischer Instrumente im Operationsgebiet bedingt.

4.3 Limitationen

Die Evidenz der vorliegenden Arbeit ist aufgrund der retrospektiven Datenakquise und –evaluation im Falle der ICG- und Seed-Studie sowie durch die fehlende Randomisierung in allen drei Studien eingeschränkt. Zudem liegt in allen Arbeiten eine recht kleine Fallzahl vor, und es wurden keine multivariaten Analysen durchgeführt. Die drei hier vorgestellten Studien wurden als Pilotstudien angelegt. Mit Pilotstudien beginnt die wissenschaftliche Auseinandersetzung mit neuen Verfahren. Aus den Pilotstudien ergeben sich die Fragestellungen für spätere prospektive und randomisierte Studien, die das Standardverfahren mit dem neuen, experimentellen Verfahren vergleichen.

Die Kohorte der ICG-Studie war bezüglich der operativen Proceduren sehr heterogen, und auch die zugrundeliegende Intervention konnte retrospektiv nicht in Gänze erfasst werden: So war z. B. die Erhebung der Perfusions- und Auswaschzeit des Indocyaningrüns rückblickend nicht möglich und auch der Entschluss zur Resektion des gefährdeten Gewebes anhand der Routedokumentation nachträglich nicht nachvollziehbar, da keine prospektiv definierten Grenzwerte vorlagen. Diep et al. beschreiben, dass eine Verbesserung des Outcomes nach ICG-Angiographie sich erst mit wachsender Erfahrung (d. h. Fallzahl) der Operateur*innen andeutet und führen zusätzlich eine Studie an, die das Intervall der „Lernphase“ mit etwa drei Monaten beziffert (80, 81). Da alle beteiligten Operateur*innen mit der Methode nicht vertraut waren, ist davon auszugehen, dass auch sie sich, wie von Sood et al. geschildert, primär auf ihre subjektiv klinische Einschätzung denn auf die ICG-Angiographie verlassen haben (80). Da sich der Studienzeitraum mit der Implementierung der digitalen PRO-Erhebung in die Routineversorgung überschneidet, lagen nicht für alle Studienpatientinnen PRO-Werte vor. Außerdem fehlten aufgrund anfänglicher Unregelmäßigkeiten der neuen Abläufe in der Hochschulambulanz die Baseline-Werte, die für die Auswertung etwaiger longitudinaler Veränderungen der PRO-Werte notwendig sind. Im Zusammenhang mit der Rekonstruktion erfolgte darüber hinaus keine Erhebung des ästhetischen Outcomes, das mit einem spezifischeren PROM, wie z. B. dem EORTC QLQ-BR45 oder Breast-Q abgefragt werden kann (82, 83). Das Update des EORTC QLQ-BR23 auf den EORTC QLQ-BR45 erfolgte jedoch erst Ende 2019 – der Fragebogen stand zum Zeitpunkt der Erhebung also noch nicht zur Verfügung (82).

In der SPIO-Studie wäre zusätzlich zur Erhebung des Schmerzlevels auch eine PRE-Messung (Patient-Reported Experience) wünschenswert gewesen, um die Verkürzung des Ablaufs und Reduktion der beteiligten Fachabteilungen aus Betroffenenperspektive beurteilen zu können. Wie bereits limitierend angemerkt, ist die genaue Einweisung des beteiligten Personals über den präoperativen Ablauf mit neuen Markierungssubstanzen notwendig, um die Auswirkungen auf die stationäre Verweildauer untersuchen zu können. Die Studie konnte mithin keine Verkürzung des stationären Aufenthaltes durch die Verwendung von SPIO anstelle des radioaktiven Tracers feststellen.

Ein Selektionsbias in der Seed-Studie führte zu unterschiedlicher Verteilung bezüglich des Tumorstadiums und mammographisch detektierter Mikrokalzifikationen und ist bereits hinreichend unter Punkt 4.1 beschrieben worden (ebd. S. 21). Weiterhin fehlen auch für die Seed-Studie PRE-Messungen und Erhebungen zum ästhetischen Outcome, welches sich womöglich aufgrund der flexibleren Planung der Schnittführung unterscheidet, die nicht mehr abhängig vom Eintrittspunkt des Führungsdrahtes ist.

5 Zusammenfassung und Schlussfolgerung

Die heterogene Studienlage und die methodologischen Limitationen der vorliegenden retrospektiven Auswertung lassen keinen definitiven Rückschluss auf die Effektivität der Indocyaningrün-basierten Fluoreszenzangiographie in der deutschen Routineversorgung zu, jedoch stellen die Ergebnisse eine gute Basis zur Planung prospektiver, randomisiert-kontrollierter Studien zum Thema dar. Die Arbeit zeigt, dass sich anschließende Studien eines festen Protokolls bezüglich der Perfusions- und Auswaschzeit, der Grenze zwischen Ischämie und vitalem Gewebe, strenger Ein- und Ausschlusskriterien sowie Follow-Up-

Visiten mit genauer Wunddokumentation und eines spezifischeren PROMs samt Baseline-Befragung bedürfen.

Die Markierung nicht palpabler Brustläsionen mittels magnetischer Seeds ist onkologisch sicher, hat positive Auswirkungen auf das Patient*innenwohl und könnte mit wachsender Erfahrung der Operierenden auch zur Verkürzung der Operationsdauer führen. Weitere Studien zur Langzeitimplantation im neoadjuvanten Therapiesetting, zur Lymphknotenmarkierung, zur Kosten-Nutzen-Relation und zu etwaigen Einflüssen auf die *Patient Experience* und das ästhetische Ergebnis bei brusterhaltenden Operationen könnten sich anschließen.

SPIO als Alternative zu ^{99m}Tc-Technetium ist ebenfalls onkologisch sicher, verkürzt die präoperative Vorbereitungszeit und potentiell auch die Dauer der Operation. Zudem kann vor dem Hintergrund der gleichbleibenden Vergütung von einer Kostenersparnis gegenüber der traditionellen radioaktiven Sentinelmarkierung ausgegangen werden, da sich der Personal-, Lagerungs- und Entsorgungsaufwand reduziert. Zukünftige Studien sollten den Einsatz nach neoadjuvanter Chemotherapie, die simultane Verwendung mit magnetischen Seeds und den Einfluss auf die *Patient Experience* untersuchen.

Insgesamt legt die Arbeit nahe, dass eine patient*innenzentrierte operativ-senologische Versorgung mithilfe der beschriebenen technologischen Neuerungen weiter lanciert werden könnte.

Literaturverzeichnis

1. Osborne MP. William Stewart Halsted: his life and contributions to surgery. *The Lancet Oncology*. 2007;8(3):256-65.
2. Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER, Jeong J-H, Wolmark N. Twenty-Year Follow-up of a Randomized Trial Comparing Total Mastectomy, Lumpectomy, and Lumpectomy plus Irradiation for the Treatment of Invasive Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2002;347(16):1233-41.
3. Zhang Y, Seely J, Cordeiro E, Hefler J, Thavorn K, Mahajan M, Domina S, Aro J, Ibrahim AM, Arnaout A, Gravel D, Nessim C. Radioactive Seed Localization Versus Wire-Guided Localization for Nonpalpable Breast Cancer: A Cost and Operating Room Efficiency Analysis. *Annals of surgical oncology*. 2017;24(12):3567-73.
4. Dua SM, Gray RJ, Keshtgar M. Strategies for localisation of impalpable breast lesions. *Breast (Edinburgh, Scotland)*. 2011;20(3):246-53.
5. Chan BK, Wiseberg-Firtell JA, Jois RH, Jensen K, Audisio RA. Localization techniques for guided surgical excision of non-palpable breast lesions. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2015(12):Cd009206.
6. Colakovic N, Zdravkovic D, Skuric Z, Mrda D, Gacic J, Ivanovic N. Intraoperative ultrasound in breast cancer surgery—from localization of non-palpable tumors to objectively measurable excision. *World Journal of Surgical Oncology*. 2018;16(1):184.
7. Sysmex. Sentimag - Magseed. Magnetische Lokalisierung von Läsionen und Lymphknoten. [URL: https://www.sysmex.de/fileadmin/media/f101/Produktflyer/Oncology/Magseed_Flyer_DE.pdf. Letzter Zugriff: 18. Dezember 2020].

8. Gera R, Tayeh S, Al-Reefy S, Mokbel K. Evolving Role of Magsseed in Wireless Localization of Breast Lesions: Systematic Review and Pooled Analysis of 1,559 Procedures. *Anticancer Res.* 2020;40(4):1809-15.
9. S3-Leitlinie Mammakarzinom. Langversion 4.2. Leitlinienprogramm Onkologie; 2019. [URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Mammakarzinom_4_0/Version_4.2/LL_Mammakarzinom_Langversion_4.2.pdf. Letzter Zugriff: 5. Dezember 2019].
10. Meijers-Heijboer H, van Geel B, van Putten WL, Henzen-Logmans SC, Seynaeve C, Menke-Pluymers MB, Bartels CC, Verhoog LC, van den Ouweland AM, Niermeijer MF, Brekelmans CT, Klijn JG. Breast cancer after prophylactic bilateral mastectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *The New England journal of medicine.* 2001;345(3):159-64.
11. De La Cruz L, Moody AM, Tappy EE, Blankenship SA, Hecht EM. Overall Survival, Disease-Free Survival, Local Recurrence, and Nipple-Areolar Recurrence in the Setting of Nipple-Sparing Mastectomy: A Meta-Analysis and Systematic Review. *Annals of surgical oncology.* 2015;22(10):3241-9.
12. Gopie JP, Timman R, Hilhorst MT, Hofer SO, Mureau MA, Tibben A. The short-term psychological impact of complications after breast reconstruction. *Psychooncology.* 2013;22(2):290-8.
13. Matsen CB, Mehrara B, Eaton A, Capko D, Berg A, Stempel M, Van Zee KJ, Pusic A, King TA, Cody HS, Pilewskie M, Cordeiro P, Sclafani L, Plitas G, Gemignani ML, Disa J, El-Tamer M, Morrow M. Skin Flap Necrosis After Mastectomy With Reconstruction: A Prospective Study. *Annals of surgical oncology.* 2016;23(1):257-64.
14. Pruijboom T, Schols RM, Van Kuijk SM, Van der Hulst RR, Qiu SS. Indocyanine green angiography for preventing postoperative mastectomy skin flap necrosis in immediate breast reconstruction. *The Cochrane database of systematic reviews.* 2020;4(4):Cd013280.
15. Newman MI, Samson MC, Tamburrino JF, Swartz KA. Intraoperative laser-assisted indocyanine green angiography for the evaluation of mastectomy flaps in immediate breast reconstruction. *Journal of reconstructive microsurgery.* 2010;26(7):487-92.
16. Komorowska-Timek E, Gurtner GC. Intraoperative perfusion mapping with laser-assisted indocyanine green imaging can predict and prevent complications in immediate breast reconstruction. *Plastic and reconstructive surgery.* 2010;125(4):1065-73.
17. Duggal CS, Madni T, Losken A. An outcome analysis of intraoperative angiography for postmastectomy breast reconstruction. *Aesthetic surgery journal.* 2014;34(1):61-5.
18. 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. *The Lancet Oncology.* 2010;11(10):927-33.
19. 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.
20. Thommsen C, Wöckel A. Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome. Operative Therapie des Mammakarzinoms unter onkologischen Aspekten. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e. V.; 2020. [URL: https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/_leitlinien/kommission_mamma/2020/PDF_DE/2020D%2008_Operative%20Therapie%20des%20Mammakarzinoms%20unter%20onkologischen%20Aspekten_mit%20Literatur.pdf. Letzter Zugriff: 10. August 2020].
 21. 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.
 22. Sugie T, Kinoshita T, Masuda N, Sawada T, Yamauchi A, Kuroi K, Taguchi T, Bando H, Yamashiro H, Lee T, Shinkura N, Kato H, Ikeda T, Yoshimura K, Ueyama H, Toi M. Evaluation of the Clinical Utility of the ICG Fluorescence Method Compared with the Radioisotope Method for Sentinel Lymph Node Biopsy in Breast Cancer. *Annals of surgical oncology*. 2016;23(1):44-50.
 23. Kuehn T, Bauerfeind I, Fehm T, Fleige B, Hausschild M, Helms G, Lebeau A, Liedtke C, Minckwitz Gv, 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. *The Lancet Oncology*. 2013;14(7):609-18.
 24. 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.
 25. Han SN, Amant F, Cardonick EH, Loibl S, Peccatori FA, Gheysens O, Sangalli CA, Nekljudova V, Steffensen KD, Mhallem Gziri M, Schröder CP, Lok CAR, Verest A, Neven P, Smeets A, Pruneri G, Cremonesi M, Gentilini O. Axillary staging for breast cancer during pregnancy: feasibility and safety of sentinel lymph node biopsy. *Breast cancer research and treatment*. 2018;168(2):551-7.
 26. Sysmex. Sentimag® – Magtrace® – Lokalisierung von Läsionen und Lymphknoten. [URL: <https://www.sysmex.de/n/produkte/details/sentimagr-magtracer.html>. Letzter Zugriff: 21. Mai 2021].
 27. Sysmex. Sentimag®– Magtrace®: Magnetische Lymphknoten-Lokalisierung. [URL: https://www.sysmex.de/fileadmin/media/f101/Produktflyer/Oncology/Sentimag_Magtrace_Produktflyer.pdf. Letzter Zugriff: 30. Dezember 2020].
 28. 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. *Annals of surgical oncology*. 2016;23(5):1508-14.
 29. Karakatsanis A, Christiansen PM, Fischer L, Hedin C, Pistioli L, Sund M, Rasmussen NR, Jørnsgård H, Tegnелиus D, Eriksson S, Daskalakis K, Wärnberg F, Markopoulos CJ, Bergkvist L. The Nordic SentiMag trial: a comparison of super paramagnetic iron oxide (SPIO) nanoparticles

- versus Tc99 and patent blue in the detection of sentinel node (SN) in patients with breast cancer and a meta-analysis of earlier studies. *Breast cancer research and treatment*. 2016;157(2):281-94.
30. Kühn F, Blohmer JU, Karsten MM. Intraoperative indocyanine green fluorescence imaging in breast surgery. *Arch Gynecol Obstet*. 2020;302(2):463-72.
 31. Kühn F, Simon C, 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.
 32. 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.
 33. 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. *Annals of surgical oncology*. 2021;28(6):3241-2.
 34. Wilkins EG, Hamill JB, Kim HM, Kim JY, Greco RJ, Qi J, Pusic AL. Complications in Postmastectomy Breast Reconstruction: One-year Outcomes of the Mastectomy Reconstruction Outcomes Consortium (MROC) Study. *Annals of surgery*. 2018;267(1):164-70.
 35. Schmidt M, Steindorf K. Lebensqualität nach Brustkrebs: Erfassung, Relevanz und effektive Interventionen. *senologie*. 2020;17(02):88-93.
 36. Karsten MM, Speiser D, Hartmann C, Zeuschner N, Lippold K, Kiver V, Gocke P, Kirchberger V, Blohmer JU. Web-Based Patient-Reported Outcomes Using the International Consortium for Health Outcome Measurement Dataset in a Major German University Hospital: Observational Study. *JMIR cancer*. 2018;4(2):e11373.
 37. Chen J, Ou L, Hollis SJ. A systematic review of the impact of routine collection of patient reported outcome measures on patients, providers and health organisations in an oncologic setting. *BMC Health Serv Res*. 2013;13:211.
 38. Sprangers MA, Groenvold M, Arraras JI, Franklin J, te Velde A, Muller M, Franzini L, Williams A, de Haes HC, Hopwood P, Cull A, Aaronson NK. The European Organization for Research and Treatment of Cancer breast cancer-specific quality-of-life questionnaire module: first results from a three-country field study. *J Clin Oncol*. 1996;14(10):2756-68.
 39. Fayers PM, Aaronson NK, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A, on behalf of the EORTC Quality of Life Group. *The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (3rd Edition)*. Brüssel: European Organisation of Research and Treatment of Cancer; 2001.
 40. Meissner W, Mescha S, Rothaug J, Zwacka S, Goettermann A, Ulrich K, Schleppers A. Quality improvement in postoperative pain management: results from the QUIPS project. *Dtsch Arztebl Int*. 2008;105(50):865-70.
 41. Hoffmann J, Wallwiener D. Breast cancer surgery and financial reimbursement in Germany. *Breast Care (Basel)*. 2012;7(5):384-8.

42. Lungen M, Lauterbach KW. Die Messung der Fallschwere unter einem DRG-basierten Vergütungssystem. *Medizinische Klinik*. 2002;97(2):70-6.
43. Harless CA, Jacobson SR. Tailoring through Technology: A Retrospective Review of a Single Surgeon's Experience with Implant-Based Breast Reconstruction before and after Implementation of Laser-Assisted Indocyanine Green Angiography. *The breast journal*. 2016;22(3):274-81.
44. Roostaeian J, Sanchez I, Vardanian A, Herrera F, Galanis C, Da Lio A, Festekjian J, Crisera CA. Comparison of immediate implant placement versus the staged tissue expander technique in breast reconstruction. *Plastic and reconstructive surgery*. 2012;129(6):909e-18e.
45. Wang M, Huang J, Chagpar AB. Is nipple sparing mastectomy associated with increased complications, readmission and length of stay compared to skin sparing mastectomy? *Am J Surg*. 2020;219(6):1030-5.
46. Hultman CS, Daiza S. Skin-sparing mastectomy flap complications after breast reconstruction: review of incidence, management, and outcome. *Ann Plast Surg*. 2003;50(3):249-55; discussion 55.
47. Hammer-Hansen N, Juhl AA, Damsgaard TE. Laser-assisted indocyanine green angiography in implant-based immediate breast reconstruction: a retrospective study. *J Plast Surg Hand Surg*. 2018;52(3):158-62.
48. Munabi NC, Olorunnipa OB, Goltsman D, Rohde CH, Ascherman JA. The ability of intra-operative perfusion mapping with laser-assisted indocyanine green angiography to predict mastectomy flap necrosis in breast reconstruction: a prospective trial. *Journal of plastic, reconstructive & aesthetic surgery : JPRAS*. 2014;67(4):449-55.
49. Mattison GL, Lewis PG, Gupta SC, Kim HY. SPY Imaging Use in Postmastectomy Breast Reconstruction Patients: Preventative or Overly Conservative? *Plastic and reconstructive surgery*. 2016;138(1):15e-21e.
50. Kanuri A, Liu AS, Guo L. Whom should we SPY? A cost analysis of laser-assisted indocyanine green angiography in prevention of mastectomy skin flap necrosis during prosthesis-based breast reconstruction. *Plastic and reconstructive surgery*. 2014;133(4):448e-54e.
51. Struk S, Honart JF, Qassemyar Q, Leymarie N, Sarfati B, Alkhashnam H, Mazouni C, Rimareix F, Kolb F. Utilisation du vert d'indocyanine en chirurgie sénologique et reconstruction mammaire. *Annales de Chirurgie Plastique Esthétique*. 2018;63(1):54-61.
52. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *J Clin Oncol*. 1998;16(1):139-44.
53. Paterson CL, Lengacher CA, Donovan KA, Kip KE, Tofthagen CS. Body Image in Younger Breast Cancer Survivors: A Systematic Review. *Cancer Nurs*. 2016;39(1):E39-E58.
54. Snyder CF, Blackford AL, Sussman J, Bainbridge D, Howell D, Seow HY, Carducci MA, Wu AW. Identifying changes in scores on the EORTC-QLQ-C30 representing a change in patients' supportive care needs. *Qual Life Res*. 2015;24(5):1207-16.
55. Legendijk M, van Egdom LSE, Richel C, van Leeuwen N, Verhoef C, Lingsma HF, Koppert LB. Patient reported outcome measures in breast cancer patients. *Eur J Surg Oncol*. 2018;44(7):963-8.

56. Bloomquist EV, Ajkay N, Patil S, Collett AE, Frazier TG, Barrio AV. A Randomized Prospective Comparison of Patient-Assessed Satisfaction and Clinical Outcomes with Radioactive Seed Localization versus Wire Localization. *The breast journal*. 2016;22(2):151-7.
57. Small S, McAdam A, Mathers H. P156. Analysis of Patient Anxiety related to Magseed and Guide-wire localisation techniques. *European Journal of Surgical Oncology*. 2019;45(5):925.
58. Micha AE, Sinnett V, Downey K, Allen S, Bishop B, Hector LR, Patrick EP, Edmonds R, Barry PA, Krupa KDC, Rusby JE. Patient and clinician satisfaction and clinical outcomes of Magseed compared with wire-guided localisation for impalpable breast lesions. *Breast Cancer*. 2020.
59. Singh P, Scoggins ME, Sahin AA, Hwang RF, Kuerer HM, Caudle AS, Mittendorf EA, Thompson AM, Bedrosian I, Teshome M, DeSnyder SM, Meric-Bernstam F, Hunt KK. Effectiveness and Safety of Magseed Localization for Excision of Breast Lesions: A Prospective, Phase IV Trial. *Annals of Surgery Open*. 2020;1(2):e008.
60. Langhans L, Jensen M-B, Talman M-LM, Vejborg I, Kroman N, Tvedskov TF. Reoperation Rates in Ductal Carcinoma In Situ vs Invasive Breast Cancer After Wire-Guided Breast-Conserving Surgery. *JAMA Surgery*. 2017;152(4):378-84.
61. Salvatorelli L, Puzzo L, Vecchio GM, Caltabiano R, Virzi V, Magro G. Ductal Carcinoma In Situ of the Breast: An Update with Emphasis on Radiological and Morphological Features as Predictive Prognostic Factors. *Cancers (Basel)*. 2020;12(3):609.
62. 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.
63. Bleicher RJ, Ruth K, Sigurdson ER, Ross E, Wong Y-N, Patel SA, Boraas M, Topham NS, Egleston BL. Preoperative Delays in the US Medicare Population With Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2012;30(36):4485-92.
64. 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 (Edinburgh, Scotland)*. 2014;23(5):692.
65. 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.
66. Karakatsanis A, Hersi A-F, Pistiolis L, Olofsson Bagge R, Lykoudis PM, Eriksson S, Wärnberg F, on behalf of the SentiNot Trialists Group. 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). *BJS (British Journal of Surgery)*. 2019;106(6):720-8.
67. Kuemmel S, Heil J, Rueland A, Seiberling C, Harrach H, Schindowski D, Lubitz J, Hellerhoff K, Ankel C, Graßhoff ST, Deuschle P, Hanf V, Belke K, Dall P, Dorn J, Kaltenecker G, Kuehn T, Beckmann U, Potenberg J, Blohmer JU, Kostara A, Breit E, Holtschmidt J, Traut E, Reinisch M. A Prospective, Multicenter Registry Study to Evaluate the Clinical Feasibility of Targeted Axillary Dissection (TAD) in Node-Positive Breast Cancer Patients. *Ann Surg*. 2020.

68. 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. *J Clin Oncol.* 2016;34(10):1072-8.
69. Greenwood HI, Wong JM, Mukhtar RA, Alvarado MD, Price ER. Feasibility of Magnetic Seeds for Preoperative Localization of Axillary Lymph Nodes in Breast Cancer Treatment. *AJR Am J Roentgenol.* 2019;213(4):953-7.
70. Sysmex. Magseed® magnetischer Marker zugelassen in Europa für Weichgewebe und Langzeit-Implantation 2020. [URL: <https://www.sysmex.at/unternehmen/news-und-events/news/news-detail/magseedR-magnetischer-marker-zugelassen-in-europa-fuer-weichgewebe-und-langzeit-implantation-1026.html>. Letzter Zugriff: 30. Dezember 2020].
71. Thill M, Khandan F, Schnitzbauer T. Magseed®-guided long-term marking of target lymph nodes in neoadjuvant therapy of early breast cancer patients – first experiences and prospectives. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2020;80(10):P046.
72. Magseed Enabled Long-Term Localization of Axillary Lymph Nodes (MAGELLAN) (Clinicaltrials.gov Identifier: NCT03796559) 2020. [URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03796559>. Letzter Zugriff: 30. Dezember 2020].
73. Pohlodek K, Sečanský P, Haluzová I, Mečiarová I. Localization of impalpable breast lesions and detection of sentinel lymph nodes through magnetic methods. *Eur J Radiol.* 2019;120:108699.
74. Susini T, Carriero C, Tani F, Mattioli G, Renda I, Biglia N, Nori J, Vanzi E, Bianchi S. Day Surgery Management of Early Breast Cancer: Feasibility and Psychological Outcomes. *Anticancer Res.* 2019;39(6):3141-6.
75. 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.
76. Fallenberg EM, Maass N. Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome. Früherkennung und Diagnostik. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e. V.; 2020. [URL: https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/_leitlinien/kommission_mamma/2020/PDF_DE/2020D%2003_Fruherkennung%20und%20Diagnostik_mit%20Literatur.pdf. Letzter Zugriff: 30. Dezember 2020].
77. The compatibility of POSToperative breast MRI in patients who underwent MAGnetic guided sentinel lymph node biopsy (POSTMAG MRI): a prospective study (ISRCTN85167182). [URL: <http://www.isrctn.com/ISRCTN85167182>. Letzter Zugriff: 30. Dezember 2020].
78. 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. *Eur J Surg Oncol.* 2020;46(12):2195-201.

79. 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.
80. Sood M, Glat P. Potential of the SPY intraoperative perfusion assessment system to reduce ischemic complications in immediate postmastectomy breast reconstruction. *Annals of surgical innovation and research*. 2013;7(1):9.
81. Diep GK, Marmor S, Kizy S, Huang JL, Jensen EH, Portschy P, Cunningham B, Choudry U, Tuttle TM, Hui JYC. The use of indocyanine green angiography in postmastectomy reconstruction: Do outcomes improve over time? *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*. 2019;72(4):548-54.
82. Bjelic-Radusic V, Cardoso F, Cameron D, Brain E, Kuljanic K, da Costa RA, Conroy T, Inwald EC, Serpentine S, Pinto M, Weis J, Morag O, Lindviksmoen Astrup G, Tomaszewski KA, Pogoda K, Sinai P, Sprangers M, Aaronson N, Velikova G, Greimel E, Arraras J, Bottomley A. An international update of the EORTC questionnaire for assessing quality of life in breast cancer patients: EORTC QLQ-BR45. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2020;31(2):283-8.
83. Pusic AL, Klassen AF, Scott AM, Klok JA, Cordeiro PG, Cano SJ. Development of a new patient-reported outcome measure for breast surgery: the BREAST-Q. *Plastic and reconstructive surgery*. 2009;124(2):345-53.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Friedrich Kühn, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Technologische Fortschritte in der onkologischen Brustchirurgie / Technological advances in oncological breast surgery“ 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 Autor*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

Anteilerklärung

Friedrich Kühn hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1. Friedrich Kühn, Jens-Uwe Blohmer, Maria Margarete Karsten, Intraoperative Indocyanine Green Fluorescence Imaging in Breast Surgery, *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 2020

Beitrag im Einzelnen: Als Erstautor erfolgte durch Friedrich Kühn die Datenakquise (aus dem Krankenhausinformationssystem), statistische Analyse in SPSS, Literaturrecherche, Dateninterpretation, Manuskripterstellung, -einreichung und -revision, sowie die Erstellung der Tabellen.

Publikation 2. Friedrich Kühn*, Charlotte Simon*, Ilhamiyya Aliyeva, Julia Kußmaul, Jessica Groß, Oliver Schweizerhof, Jens-Uwe Blohmer, Maria Margarete Karsten, A German Study Comparing Standard Wire Localization With Magnetic Seed Localization of Non-palpable Breast Lesions, *In Vivo*, 2020 (*als geteilte*r Erstautor*in)

Beitrag im Einzelnen: Als geteilter Erstautor erfolgte gemeinsam mit Dr. Charlotte Simon zu gleichen Teilen die Literaturrecherche, Dateninterpretation und Manuskripterstellung. Friedrich Kühn übernahm die statistische Analyse für die Ergebnisse in Tabelle 1, die Einreichung des Manuskripts sowie in Teilen die Revision. In Zusammenarbeit mit Oliver Schweizerhof sind die Abbildungen 3, 4 und 5 entstanden.

Publikation 3. 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*, 2021

Zugehöriges Editorial. 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*, 2021

Beitrag im Einzelnen: Friedrich Kühn war an der Literaturrecherche, Dateninterpretation, Manuskripterstellung (als Autor der *Discussion*) und -revision beteiligt. Er überarbeitete und ergänzte maßgeblich die Abschnitte Abstract, Introduction, Methods, Results, sowie die Tabellen und die Abbildung und schrieb als Letztautor gemeinsam mit Dr. Maria M. Karsten und Sina Shams die ASO Author Reflection (Autor des Abschnitts *Future*, Überarbeitung der übrigen Abschnitte) zum Thema.

Unterschrift, Datum und Stempel des erstbetreuenden Hochschullehrers (Prof. Dr. Jens-Uwe Blohmer)

Friedrich Kühn *Doktorand*

Publikationen mit Journal Summary List

Kühn F, Blohmer JU, Karsten MM. Intraoperative indocyanine green fluorescence imaging in breast surgery. Arch Gynecol Obstet. 2020;302 (2):463-72.

Journal Data Filtered By: **Selected JCR Year: 2018** Selected Editions: SCIE,SSCI
Selected Categories: **"OBSTETRICS and GYNECOLOGY"** Selected Category
Scheme: WoS

Gesamtanzahl: 83 Journale

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
1	HUMAN REPRODUCTION UPDATE	9,206	12.878	0.014390
2	AMERICAN JOURNAL OF OBSTETRICS AND GYNECOLOGY	40,864	6.120	0.049260
3	ULTRASOUND IN OBSTETRICS & GYNECOLOGY	12,336	5.595	0.020140
4	HUMAN REPRODUCTION	31,338	5.506	0.035890
5	FERTILITY AND STERILITY	37,019	5.411	0.043020
6	BJOG-AN INTERNATIONAL JOURNAL OF OBSTETRICS AND GYNAECOLOGY	16,718	5.193	0.026130
7	OBSTETRICS AND GYNECOLOGY	33,344	4.965	0.051050
8	GYNECOLOGIC ONCOLOGY	22,766	4.393	0.032090
9	MATURITAS	6,920	3.654	0.011270
10	BREAST	4,845	3.494	0.011240
11	MOLECULAR HUMAN REPRODUCTION	5,327	3.396	0.005890
12	MENOPAUSE-THE JOURNAL OF THE NORTH AMERICAN MENOPAUSE SOCIETY	5,517	2.942	0.008220
13	REPRODUCTIVE BIOMEDICINE ONLINE	6,794	2.930	0.010540
14	CONTRACEPTION	6,780	2.928	0.011410
15	Journal of Gynecologic Oncology	1,134	2.914	0.002640
16	SEMINARS IN PERINATOLOGY	3,334	2.883	0.005240
17	JOURNAL OF ASSISTED REPRODUCTION AND GENETICS	4,940	2.820	0.009830

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
18	CLINICS IN PERINATOLOGY	2,468	2.798	0.003890
19	BEST PRACTICE & RESEARCH CLINICAL OBSTETRICS & GYNAECOLOGY	3,215	2.792	0.005560
20	PLACENTA	8,943	2.773	0.011330
21	ACTA OBSTETRICIA ET GYNECOLOGICA SCANDINAVICA	7,788	2.741	0.009920
22	PAEDIATRIC AND PERINATAL EPIDEMIOLOGY	3,240	2.681	0.004580
23	SEMINARS IN REPRODUCTIVE MEDICINE	2,036	2.585	0.002790
24	Reproductive Sciences	3,699	2.559	0.007420
25	CLIMACTERIC	2,278	2.533	0.003870
26	International Breastfeeding Journal	855	2.475	0.001230
27	PRENATAL DIAGNOSIS	5,754	2.434	0.011300
28	Breast Journal	2,780	2.433	0.003710
29	Journal of Minimally Invasive Gynecology	3,808	2.414	0.006910
30	BMC Pregnancy and Childbirth	8,144	2.413	0.024250
31	CURRENT OPINION IN OBSTETRICS & GYNECOLOGY	2,227	2.411	0.003520
32	JOURNAL OF HUMAN LACTATION	2,031	2.349	0.002870
33	Journal of Psychosomatic Obstetrics & Gynecology	1,372	2.327	0.001160
34	Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology	2,119	2.298	0.004360
35	ARCHIVES OF GYNECOLOGY AND OBSTETRICS	6,632	2.199	0.010970
36	BIRTH-ISSUES IN PERINATAL CARE	2,346	2.129	0.002130
37	OBSTETRICAL & GYNECOLOGICAL SURVEY	1,901	2.113	0.001840

Selected JCR Year: 2018; Selected Categories: "OBSTETRICS and GYNECOLOGY"

Kühn F, Blohmer JU, Karsten MM. Intraoperative indocyanine green fluorescence imaging in breast surgery. Arch Gynecol Obstet. 2020;302 (2):463-72. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00404-020-05582-7>

**Kühn F, Simon C, 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.**

Journal Data Filtered By: **Selected JCR Year: 2018** Selected Editions: SCIE,SSCI
Selected Categories: **“MEDICINE, RESEARCH and EXPERIMENTAL”**
Selected Category Scheme: WoS
Gesamtanzahl: 136 Journale

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
1	NATURE MEDICINE	79,243	30.641	0.162840
2	Science Translational Medicine	30,485	17.161	0.121980
3	JOURNAL OF CLINICAL INVESTIGATION	108,879	12.282	0.139970
4	TRENDS IN MOLECULAR MEDICINE	9,946	11.028	0.018900
5	JOURNAL OF EXPERIMENTAL MEDICINE	63,983	10.892	0.071790
6	EMBO Molecular Medicine	7,507	10.624	0.025980
7	Annual Review of Medicine	6,068	10.091	0.009030
8	MOLECULAR THERAPY	16,991	8.402	0.030050
9	MOLECULAR ASPECTS OF MEDICINE	5,568	8.313	0.009020
10	Theranostics	8,769	8.063	0.020270
11	EBioMedicine	5,401	6.680	0.022310
12	ALTEX-Alternatives to Animal Experimentation	1,361	6.183	0.001920
13	Wiley Interdisciplinary Reviews-Nanomedicine and Nanobiotechnology	2,345	6.140	0.004130
14	JCI Insight	4,351	6.014	0.020440
15	Molecular Therapy-Nucleic Acids	3,189	5.919	0.010410
16	Molecular Therapy-Oncolytics	486	5.710	0.001990
17	Nanomedicine-Nanotechnology Biology and Medicine	10,131	5.570	0.014480
18	Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine	6,223	5.564	0.016730
19	CLINICAL SCIENCE	10,951	5.237	0.014190
20	JOURNAL OF BIOMEDICAL SCIENCE	4,083	5.203	0.006300

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
21	npj Vaccines	282	5.020	0.001120
22	AMYLOID-JOURNAL OF PROTEIN FOLDING DISORDERS	1,335	4.919	0.003270
23	Translational Research	3,669	4.915	0.008530
24	Molecular Therapy-Methods & Clinical Development	1,078	4.875	0.004020
25	Vaccines	1,077	4.760	0.003910
26	JOURNAL OF MOLECULAR MEDICINE-JMM	7,195	4.746	0.010880
27	EXPERIMENTAL AND MOLECULAR MEDICINE	4,046	4.743	0.007380
28	Stem Cell Reviews and Reports	2,436	4.697	0.004690
29	CANCER GENE THERAPY	2,842	4.681	0.003200
30	EPMA Journal	815	4.661	0.001320
31	JOURNAL OF CELLULAR AND MOLECULAR MEDICINE	12,391	4.658	0.015760
32	Stem Cell Research & Therapy	6,132	4.627	0.015810
33	Cancer Biology & Medicine	1,043	4.467	0.003040
34	EXPERT REVIEWS IN MOLECULAR MEDICINE	1,758	4.407	0.001450
35	mAbs	4,415	4.405	0.011150
36	MOLECULAR PHARMACEUTICS	16,792	4.396	0.028020
37	CYTOTHERAPY	5,969	4.297	0.009690
38	JOURNAL OF INHERITED METABOLIC DISEASE	5,868	4.287	0.008410
39	PPAR Research	1,434	4.186	0.001600
40	ARCHIVES OF PATHOLOGY & LABORATORY MEDICINE	10,039	4.151	0.012620
41	Journal of Translational Medicine	10,831	4.098	0.022910
42	CTS-Clinical and Translational Science	1,351	3.989	0.003190

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
43	HUMAN GENE THERAPY	5,639	3.855	0.007540
44	Nucleic Acid Therapeutics	854	3.780	0.003000
45	GENE THERAPY	7,223	3.749	0.007040
46	BIOMEDICINE & PHARMACOTHERAPY	14,983	3.743	0.023480
47	Annals of Translational Medicine	3,430	3.689	0.010900
48	Orphanet Journal of Rare Diseases	6,654	3.687	0.015860
49	LABORATORY INVESTIGATION	10,025	3.684	0.009110
50	MOLECULAR GENETICS AND METABOLISM	7,018	3.610	0.009900
51	EXPERT OPINION ON BIOLOGICAL THERAPY	4,481	3.585	0.007720
52	Wiley Interdisciplinary Reviews-Systems Biology and Medicine	1,165	3.542	0.002190
53	XENOTRANSPLANTATION	1,689	3.484	0.002390
54	CELL TRANSPLANTATION	5,941	3.477	0.009210
55	JOURNAL OF IMMUNOTHERAPY	3,142	3.455	0.004000
56	LIFE SCIENCES	21,687	3.448	0.016400
57	VACCINE	40,222	3.269	0.070760
58	American Journal of Translational Research	5,434	3.266	0.012240
59	ADVANCES IN THERAPY	3,008	3.260	0.006540
60	STEM CELLS AND DEVELOPMENT	7,899	3.147	0.013510
61	Drug Delivery and Translational Research	1,298	3.111	0.002430
62	Journal of Diabetes Research	3,653	3.040	0.011530
63	EXPERIMENTAL BIOLOGY AND MEDICINE	6,301	3.005	0.007610
64	MOLECULAR MEDICINE	4,918	2.991	0.004770

Selected JCR Year: 2018; Selected Categories: "MEDICINE, RESEARCH and EXPERIMENTAL"

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
65	INTERNATIONAL JOURNAL OF MOLECULAR MEDICINE	10,049	2.928	0.015060
66	WOUND REPAIR AND REGENERATION	5,808	2.850	0.006110
67	EUROPEAN JOURNAL OF CLINICAL INVESTIGATION	5,946	2.784	0.006180
68	Human Gene Therapy Clinical Development	302	2.778	0.001070
69	DISEASE MARKERS	3,479	2.761	0.006820
70	Journal of Cardiovascular Translational Research	1,458	2.756	0.003220
71	NEUROMODULATION	2,109	2.663	0.004600
72	CLINICAL AND EXPERIMENTAL MEDICINE	1,200	2.642	0.001970
73	Experimental Neurobiology	876	2.630	0.002520
74	EXPERIMENTAL HEMATOLOGY	5,176	2.462	0.006120
75	MELANOMA RESEARCH	2,300	2.381	0.004040
76	Current Research in Translational Medicine	132	2.353	0.000450
77	CURRENT MEDICAL RESEARCH AND OPINION	7,181	2.345	0.010810
78	LARYNGOSCOPE	22,642	2.343	0.026200
79	JOURNAL OF BONE AND MINERAL METABOLISM	2,685	2.310	0.003370
80	Contemporary Clinical Trials	3,616	2.280	0.012300
81	Biomarkers in Medicine	1,689	2.268	0.003440
82	Clinical Trials	2,080	2.257	0.006120
83	Biomed Research International	36,776	2.197	0.109840
84	CURRENT MOLECULAR MEDICINE	3,555	2.196	0.004410
85	Innate Immunity	1,341	2.173	0.002920
86	Advances in Experimental Medicine and Biology	19,627	2.126	0.033870
87	Human Gene Therapy Methods	410	2.089	0.001220

Selected JCR Year: 2018; Selected Categories: "MEDICINE, RESEARCH and EXPERIMENTAL"

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
88	Advances in Medical Sciences	1,004	2.080	0.001620
89	JOURNAL OF INVESTIGATIVE MEDICINE	1,602	1.994	0.002640
90	MEDICAL SCIENCE MONITOR	8,289	1.980	0.012700
91	Trials	8,790	1.975	0.032190
92	Discovery Medicine	1,705	1.929	0.002910
93	ARCHIVES OF MEDICAL RESEARCH	3,229	1.895	0.003380
94	CANCER BIOTHERAPY AND RADIOPHARMACEUTICALS	1,562	1.894	0.001590
95	Journal of Zhejiang University-SCIENCE B	2,673	1.879	0.003050
96	Iranian Journal of Basic Medical Sciences	2,057	1.854	0.003520
97	Molecular Medicine Reports	15,450	1.851	0.033140
98	BRAZILIAN JOURNAL OF MEDICAL AND BIOLOGICAL RESEARCH	5,233	1.850	0.003970
99	Frontiers of Medicine	903	1.847	0.002190
99	STATISTICS IN MEDICINE	24,925	1.847	0.034040
101	EUROPEAN JOURNAL OF MEDICAL RESEARCH	1,572	1.736	0.001550
102	IN VIVO	2,875	1.609	0.002590
103	Metabolic Syndrome and Related Disorders	1,404	1.597	0.002090
104	TOHOKU JOURNAL OF EXPERIMENTAL MEDICINE	2,902	1.584	0.003060
105	Journal of Ophthalmology	2,410	1.580	0.006940
106	JOURNAL OF GENE MEDICINE	1,868	1.561	0.001040
107	JOURNAL OF BIOLOGICAL REGULATORS AND HOMEOSTATIC AGENTS	1,759	1.558	0.002530
108	Lymphatic Research and Biology	835	1.493	0.001180
109	Bosnian Journal of Basic Medical Sciences	614	1.458	0.000790

Kühn F, Simon C, 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. DOI: <https://doi.org/10.21873/invivo.11888>

Shams S, Lippold K, Roehle R, Blohmer JU, 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. Ann Surg Oncol. 2021;28(6):3232-40.

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

Shams S, Lippold K, Roehle R, Blohmer JU, 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. *Ann Surg Oncol*. 2021;28(6):3232-40. DOI: <https://doi.org/10.1245/s10434-020-09280-1>

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. Annals of surgical oncology. 2021;28(6):3241-2.

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"

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. *Annals of surgical oncology*. 2021;28(6):3241-2. DOI: <https://doi.org/10.1245/s10434-020-09325-5>

Lebenslauf

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

Publikationsliste

Kühn F, Blohmer JU, Karsten MM. Intraoperative indocyanine green fluorescence imaging in breast surgery. Arch Gynecol Obstet. 2020;302(2):463-72. (Impact Factor: 2.199)

Kühn F*, Simon C*, 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. (*als geteilte*r Erstautor*in) (Impact Factor: 1.609)

Karsten MM, **Kühn F**, Blohmer JU, PRO-B-Konsortium. PRO B – „patient-reported outcomes“ bei Brusterkrankungen. Forum. 2020;35(5):420-1.

Kühn F*, Karsten MM*, Kendel F, Feufel MA, Speiser D. Training Courses on Hereditary Breast and Ovarian Cancer to Strengthen Cross-sectoral Care in Underserved Areas. Pat Educ Couns. 2021;104(6):1431-1437. (*als geteilte*r Erstautor*in) (Impact Factor: 2.607)

Shams S, Lippold K, Roehle R, Blohmer JU, **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. Ann Surg Oncol. 2021; 28(6):3232-40. (Impact Factor: 4.061)

Karsten MM, Shams S, **Kühn F**. 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. Ann Surg Oncol. 2021; 28(6):3241-2.

Clarijs ME, Thurell J, **Kühn F**, Uyl-de Groot CA, Hedayati E, Karsten MM, Jager A, Koppert LB. Measuring Quality of Life Using Patient-Reported Outcomes in Real-World Metastatic Breast Cancer Patients: The Need for a Standardized Approach. Cancers. 2021;13(10), 2308. doi: 10.3390/cancers13102308. (Impact Factor: 6.126)

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Dr. Maria Margarete Karsten für ihre Betreuung und die vertrauensvolle Zusammenarbeit.

Ebenso möchte ich meinem Doktorvater Prof. Dr. Jens-Uwe Blohmer für die Überlassung der Themen, die Betreuung und das Korrektorat der Arbeit, sowie allen Koautor*innen, insbesondere Dr. Charlotte Simon und Sina Shams, danken.

Weiterhin danke ich Dr. Dörte Huscher, Oliver Schweizerhof und Robert Röhle für die statistische Beratung und dem Klamt Promotionskolleg Gynäkologie für die finanzielle Förderung.

Abschließend bedanke ich mich bei Dr. Niky Ghorbani, Emma Kühn, Franziska Latt, Dr. Therese Pross, Priv.-Doz. Dr. Dorothee Speiser, Johanna Sprenger, Mirjam Schicht, Tillmann Tietz und Sabine Kündiger für ihre Unterstützung.