

Aus der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Onkologische Chirurgie,
Robert-Rössle-Klinik, Helios Klinikum Berlin-Buch, Berlin

DISSERTATION

Die Fluoreszenzfarbstoff-gestützte Sentinel-Lymphknoten-Biopsie
mittels Indocyanin Grün bei solitären Tumoren

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Sergiu G. Doniga
aus Oradea/Rumänien

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. M. Hünerbein
2. Prof. Dr. med. B. Rau
3. Prof. Dr. med. G. Kähler

Datum der Promotion: 23.06.2013

Gewidmet meiner Mutter für ihre unfassbare Stärke,
meinem Vater für seine Courage
und meinem Bruder für seine Zielstrebigkeit!

Inhaltsverzeichnis

1	EINLEITUNG	7
1.1	Solitäre Tumoren mit regionaler Lymphknotenmetastasierung und ihre therapeutischen Ansätze	8
1.1.1	Mammakarzinom	8
1.1.2	Analkarzinom	9
1.1.3	Magenkarzinom	10
1.1.4	Kolonkarzinom	11
1.2	Entwicklung des Lymphknotenstagings und Einführung der Sentinel- Lymphknoten-Biopsie	12
1.2.1	Die Lymphknotendisektion	13
1.2.2	Das Sentinel-Lymphknoten-Konzept (SLNK)	14
1.3	Techniken der Sentinel-Lymphknoten-Biopsie	16
1.3.1	Blaufarbstoff	17
1.3.2	Radiokolloid	18
1.3.3	Fluoreszenzfarbstoffmethode	19
1.3.4	Konventionelle Methoden	20
1.4	Ziele der Studie	20
2	PATIENTEN UND METHODEN:	22
2.1	Studiendesign und Ein- / Ausschlusskriterien	22
2.2	Zielparameter	22
2.3	Mammakarzinom	23
2.4	Analkarzinom	26
2.5	Magenkarzinom	27
2.6	Kolonkarzinom	29

2.7	Technik der SLN Detektion und Real time Lymphographie mit ICG Fluoreszenz - Navigation	32
2.8	Histopathologie	33
3	ERGEBNISSE	34
3.1	Allgemein	34
3.2	Visualisierung der Lymphgefäße, Identifikation und Darstellung des SLN in solitären Tumoren – gesamtes Patientengut	34
3.3	ICG-Fluoreszenzfarbstoff-gesteuerte Sentinel-Lymphknoten-Biopsie bei axillär nodalem Staging beim Mammakarzinom.....	36
3.4	ICG-Fluoreszenz-gesteuerte Sentinel-Lymphknoten-Biopsie bei inguinal nodalem Staging vom Analkarzinom	38
3.5	ICG-Fluoreszenz-gesteuerte Sentinel-Lymphknoten-Biopsie beim Magenkarzinom	41
3.6	ICG-Fluoreszenz-gesteuerte Sentinel-Lymphknoten-Biopsie beim Kolonkarzinom	42
4	DISKUSSION.....	44
4.1	ICG-Navigation beim Mammakarzinom	44
4.2	ICG-Navigation beim Analkarzinom.....	48
4.3	ICG-Navigation beim Magenkarzinom	50
4.4	ICG-Navigation beim Kolonkarzinom.....	52
4.5	Methodenkritik.....	53
4.6	Alternative Techniken	54
4.7	Ausblick.....	55

5	ZUSAMMENFASSUNG	57
6	LITERATURVERZEICHNIS	59
7	ANHANG	77
7.1	Abkürzungsverzeichnis	77
7.2	Abbildungsverzeichnis	78
7.3	Tabellenverzeichnis	78
7.4	Selbstständigkeitserklärung	79
7.5	Danksagung	80
7.6	Lebenslauf	81
7.7	Studienprotokoll	84

1 Einleitung

Ein wichtiges Ziel in der Behandlung solitärer, maligner Tumoren ist die stadiengerechte Therapie. Neben dem lokalen, infiltrativen Wachstum ist die Prognose maßgeblich durch die frühzeitige hämatogene und lymphonodale Disseminierung der Primärtumoren bestimmt.¹ Der Lymphknotenbefall der regionalen Lymphknotenstationen stellt dabei für die Therapie einer Vielzahl solitärer Tumore einen wesentlichen und unabhängigen prognostischen Faktor dar.^{2,3-5} Um diesen prognostischen Faktor möglichst genau bestimmen zu können, erfolgte anfänglich das Lymphknoten-Staging zunächst durch radikale Ausräumung der Lymphknotenstation.^{6,7} Dabei wurden postoperative Komplikationen, wie z.B. die Entwicklung eines Lymphödems und die radikalen Resektionen benachbarter Organe im Lymphabstromgebiet regelmäßig in Kauf genommen. Aufgrund der damit verbundenen hohen Morbidität dieser Prozedur, wurde zunehmend die Suche nach einer individualisierten und minimalinvasiven Stagingmethode aufgenommen. Neben vielen anderen maßgeblichen Entwicklungen wurde vor diesem Hintergrund 1977 durch Cabanas et al. die Sentinel-Lymphknotenbiopsie (SLNB) erstmals für das Peniskarzinom beschrieben⁸ und verschiedene Techniken untersucht. In der vorliegenden Arbeit wurde als neue Methode die Fluoreszenzfarbstoff-gestützte Sentinel Lymphknoten Biopsie einer prospektiven Machbarkeitsstudie analysiert.

1.1 Solitäre Tumoren mit regionaler Lymphknotenmetastasierung und ihre therapeutischen Ansätze

Die Arbeiten von Cabanas et al.⁸ wurden weiterentwickelt für Tumorentitäten mit potentieller, lymphonodaler Metastasierung in die entsprechenden Lymphknoten-Regionen (axillär, inguinal, mesenterial) und unter Verwendung verschiedener Techniken validiert. In diese Arbeit wurden Patienten mit Mammakarzinom, Analkarzinom, Magenkarzinom und Kolonkarzinom eingeschlossen, so dass sich die Herleitung der Thematik auf diese Entitäten beschränken soll.

1.1.1 Mammakarzinom

Das Mammakarzinom gehört mit weltweit 16% aller weiblichen Tumoren zu den frühzeitig lymphonodal metastasierenden, malignen Tumorentitäten und zu den häufigsten Krebserkrankungen der Frau.⁹ Der Lymphknotenstatus zählt beim Mammakarzinom zu den wichtigsten prognostischen Faktoren.^{4,5,10,11} Wird ein palpabler Tumor diagnostiziert, so erfolgt zur histologischen Sicherung des Tumors eine so genannte Vakuumsaugbiopsie oder Feinnadelbiopsie. Bei kleineren, nicht palpablen Tumoren, können zur Biopsiedurchführung radiologisch-interventionelle Möglichkeiten genutzt werden (Ultraschall/Mammographie/MRT-Mammographie), um eine Biopsie aus dem Tumorgewebe zu entnehmen.

Neben der Diagnosestellung durch histologische Sicherung des Primärtumors ist ein entscheidender Schritt für die Einleitung einer multimodalen Therapie das regionale Lymphknoten-Staging.¹² Das Lymphknoten-Staging erfolgt unter Berücksichtigung des potentiellen Lymphabstroms. Je nach Lokalisation des Primärtumors erfolgt die Tumordissemination vorzugsweise zu den axillären Lymphknotenstationen, kann jedoch auch zu den supraclaviculären, parasternalen oder weiteren extraanatomischen Lymphknotenstationen erfolgen.¹³ Estourgie et al. zeigten, dass die Drainage hauptsächlich von der Lokalisation und Größe des Tumors abhängig ist.¹³ Krag et al. demonstrierten eine Rate von 3% an extra-axillären, positiven Sentinel-Lymphknoten (SLN)¹⁴, die sog. Wächterlymphknoten, die das höchste Risiko einer lymphatischen Metastasierung in der Lymphabflussregion eines Tumors besitzen.¹⁵

Geschichtlich hat das Lymphknotenstaging für das Mammakarzinom einen großen

Wandel erfahren. Heute erfolgt die differenzierte Therapie des Lymphabflusses durch individualisierte, maßgeschneiderte und minimal-invasive Ansätze in der chirurgischen Onkologie des Mammakarzinoms zur Reduzierung der Morbidität.^{16,17}

1.1.2 Analkarzinom

Das Analkarzinom macht 1-4% der anorektalen Karzinome aus und ist damit relativ selten. In Deutschland liegt die Inzidenz bei 4-15 Neuerkrankungen/1 Million Einwohner/Jahr. Das Analkarzinom geht meistens von der kolorektalen Übergangszone, den Analdrüsen und den anorektalen Fisteln aus. In 80% der Fälle handelt es sich dabei um Plattenepithelkarzinome, in 20% um Adenokarzinome.³³

Der inguinale Lymphknotenstatus ist ein wichtiger und unabhängiger prognostischer Faktor für die Bestimmung der lokoregionalen Rezidive und das Gesamtüberleben bei Analkarzinomen.² Abhängig von der Tumorgöße und dem histologischen Grading, metastasiert das Analkarzinom inguinal in 15%-25% der T1/T2 Karzinome und in bis zu 50% bei T3/T4 Karzinomen.¹⁸ Trotz erheblicher Toxizität und unabhängig vom dem inguinalen Lymphknotenstatus, erfolgt die primäre Behandlung des Analkarzinoms überwiegend mittels Radiochemotherapie. Für das Lymphknotenstaging der Inguinalregion besitzen die verfügbaren non-invasiven Verfahren jedoch eine begrenzte Sensitivität. Bildgebende Lymphknotenuntersuchungen mit der Magnet-Resonanztomografie (MRT) oder mittels Ultraschall (US) können lediglich Lymphknoten mit einer Größe von mehr als 1cm im Durchmesser detektieren und sind damit weniger spezifisch.¹⁹ Die prophylaktische Radiotherapie der Lymphknotenstationen kann die Rate der inguinalen LK Metastasen von 25% auf 4% reduzieren.²⁰ Dennoch bleibt die prophylaktische inguinale Radiotherapie auf Grund hoher lokaler Toxizität und dem Risiko der Entwicklung eines Lymphödems ein kontroverses Thema ohne eindeutige Empfehlung.^{21,22} Die Therapie des Analkarzinoms wurde anfangs maßgeblich durch operative Interventionsverfahren bestimmt. Infolge der Pionierarbeit von Nigro im Jahre 1974 hat sich die primäre Therapie des Analkarzinoms gewandelt.²³ Die Radiochemotherapie ist dabei zur Standardtherapie etabliert worden, wodurch die Inzidenz der metachron inguinalen Lymphknotenmetastasen deutlich reduziert werden konnte.²⁴ Auf dieser Grundlage wurden auch die Empfehlungen der Fachgesellschaften entsprechend angepasst, so dass Analkarzinome primär durch Radiochemotherapie behandelt werden sollen. Eine primäre Lymphknotendissektion ist

nicht indiziert. Jedoch verbleiben die bildgebenden Limitationen bei der Beurteilung des Lymphknotenstatus. Prinzipiell ermöglicht die SLNB ein erweitertes Staging durch minimalinvasive und akkurate Beurteilung des Tumorbefalls.²⁵ Es zeichnete sich ab, dass die SLNB in Zukunft stärker in das radioonkologische bzw. chirurgische Konzept der Behandlung des Analkarzinoms einfließen kann.

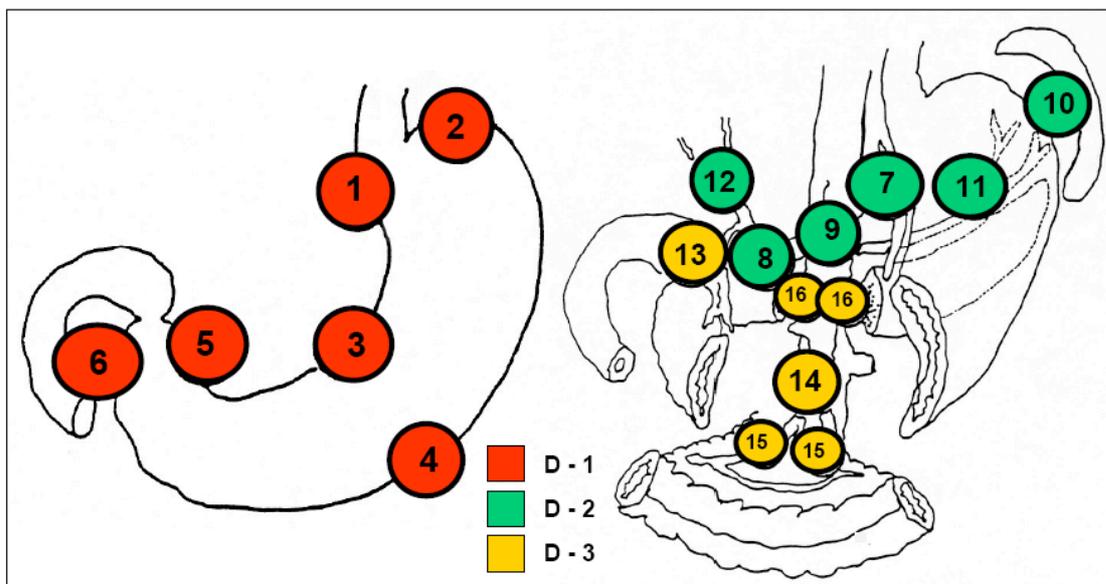
1.1.3 Magenkarzinom

Mit starken regionalen Variationen ist das Magenkarzinom weltweit die zweithäufigste tumorbedingte Todesursache mit einer Inzidenz von 12-15 Patienten pro 100.000 Einwohner. Histologisch handelt es sich in über 90% der Magenkarzinome um Adenokarzinome, die nach ihrem Wachstumsmuster in einen intestinalen und einen diffusen Typ nach Lauren klassifiziert werden. Da das Magenkarzinom in frühen Stadien nur eine oberflächliche Ausbreitung erfährt und damit weitestgehend asymptomatisch bleibt, ist es in 70% der Fälle bei der Diagnosestellung bereits fortgeschritten und metastasiert. Diese Metastasierung erfolgt in der Regel entweder hämatogen oder lymphogen. Insgesamt werden die Lymphknotenstationen des Magens in mehreren Unterstationen eingeteilt. Dabei werden 16 verschiedene Einzelstationen und drei Kompartimente unterschieden (D1: 1-6, D2: 7-12, D3: 13-16). Eine genaue Einteilung kann aus der Abb. 1 entnommen werden. Hinsichtlich der Metastasierungsreihenfolge vom Primärtumor zu den D1 und ggf. später zu D2 und D3 gibt es bisher keine klare Datenlage. Klar ist jedoch, dass mit zunehmender Tumordinfiltrationstiefe auch die Häufigkeit der lymphatischen Streuung zunimmt und die Prognose abnimmt.²⁶

Die Beurteilung des lokalen Tumorwachstums erfolgt mittels endoskopischer Ultraschalluntersuchung (EUS), die hinsichtlich des T-Stadiums eine Treffsicherheit von 67-92% erreicht. Aufgrund unterschiedlicher Vorhersagewerte in zahlreichen Studien kann die EUS nicht als aussagekräftige präoperative Bestimmung des Lymphknotenstatus erachtet werden.²⁷ Trotz verbesserter Untersuchungsmethoden wie z.B. das Spiral-CT, zeigt das präoperative Staging des T- und N-Stadiums mittels CT lediglich eine Sensitivität zwischen 24 - 43%.²⁷ Eine adäquate therapeutische Vorgehensweise ist die chirurgische Resektion des Tumors mit den dazugehörigen Lymphknoten, ggf. gefolgt von anschließender Radio-Chemo-Therapie. In den bisherigen chirurgischen Vorgehensweisen wurde der Tumor mit den angrenzenden LK

Stationen (D1 und D2) geplant en bloc reseziert. Da jedoch der Lymphabstrom variabel ist und je nach Ausmaß der Metastasierung die Resektionsgrenzen variiert werden können, wurde die Notwendigkeit nach einem individualisierten Stagingverfahren immer größer. So war es eine logische Folgerung, dass im Zuge einer zunehmend individualisierten Therapie die Anwendung der SLN Biopsie auch auf das Magenkarzinom übertragen wurde. Dadurch sollte ein maßgeschneiderter Ansatz umgesetzt werden, mit dem Ziel zur Reduktion des Resektionsausmaßes des Magens, bei fehlendem Anhalt für eine lymphonodale Metastasierung.²⁸ In der Folge zeigten große japanische Fallserien die gute Durchführbarkeit dieses Konzeptes.^{29,30,31} Das Sentinel-Lymphknotenkonzept wurde somit für das Magenkarzinom etabliert.

Abb. 1: Darstellung der Lokalisation der 16 Lymphknotenstationen des Magens mit Zuordnung zu den drei verschiedenen Kompartimenten D1, D2 und D3.



Quelle: Gretschel et al, 2008²⁵

1.1.4 Kolonkarzinom

Das Kolonkarzinom zählt mit einer jährlichen Inzidenz von mehr als 35000 Neuerkrankungen (Männer = Frauen) zur zweithäufigsten Krebserkrankung deutschlandweit. Die 5-Jahres Überlebensrate beträgt bei beiden Geschlechtern ca. 55%.³³

Das Kolonkarzinom kann per continuitatem, lymphogen, hämatogen oder kavitär

metastasieren.³⁴ Per continuitatem erfolgt die Ausbreitung entlang der Darmwand in das umliegende perikolische Gewebe.³⁵ Nach Einbruch in die Lymphgefäße erfolgt die Tumorinvasion in die perikolischen Lymphknoten, wie auch in die Lymphknoten entlang der A. ileocolica, A. colica dextra, media, sinistra und inferior.³⁶

Die chirurgische Therapie zielt auf die Entfernung des Primärtumors mit dreidimensionalem Sicherheitsabstand sowie auf die Entfernung potenziell befallener regionärer Lymphknoten im Lymphabflussgebiet. Als Minimum sollten mindestens 12 Lymphknoten entfernt werden mit Anwendung einer individuell ermittelten adjuvanten oder neoadjuvanten Radio- bzw. Chemotherapie.

Bei makroskopischem Befall sollte über den dreidimensionalen Sicherheitsabstand hinaus reseziert werden, sofern eine R0-Resektion erzielt werden kann.³⁷

Zunehmender Fokus wurde in der Therapie des Kolonkarzinoms auf das erweiterte lymphonodale Staging gesetzt, da der lymphonodale Status ein wichtiger prognostischer Faktor für weitere therapeutische Maßnahmen ist. Die Bestimmung des präoperativen lymphonodalen Status des Kolonkarzinoms ist bisher mit bildgebenden Verfahren nur beschränkt möglich. Auch auf das Kolonkarzinom wurde die SLNB mit verschiedenen Techniken übertragen, jedoch verbleibt für diese Entität, aufgrund reduzierter Sensitivität, die Aussagekraft der Methode bisher unklar.^{38,39} Die weiterführenden Untersuchungen zur Wertigkeit der minimal-invasiven SLNB kann in Zukunft möglicherweise zur Verbesserung des individualisierten Stagings und der Prognoseeinschätzung beitragen sowie die systemische Therapie maßgeblich beeinflussen.³³

1.2 Entwicklung des Lymphknotenstagings und Einführung der Sentinel-Lymphknoten-Biopsie

Neben der operativen Therapie des Primärtumors ist zunehmend die Diagnostik und Therapie potentieller regionaler Metastasen in den Lymphknoten-Stationen in den Vordergrund gerückt. Anfänglich erfolgte sowohl diagnostisch als auch zur lokoregionären Tumorkontrolle die Ausräumung der gesamten Lymphknotenstation. Zunehmend wurde der Fokus auf einen minimal-invasiven Zugang mit reduzierter Morbidität gesetzt. So entwickelte sich folglich das Konzept der SLNB.

1.2.1 Die Lymphknotendisektion

Die Technik der Lymphknotendisektion wurde in den 60er Jahren anhand der Axilladisektion erstmals standardisiert. Es wurde schrittweise klar, dass eine Lymphknotenmetastase entweder in frühen Tumorstadien, die einzige Lokalisation einer Dissemination darstellte oder als Marker für entfernte Erkrankungen fungieren konnte.⁴⁰ Die Beobachtung, dass Malignompatienten nach einer angemessenen Behandlung durch lokoregionäre Lymphknotendisektion „geheilt“ wurden, verdeutlichte die Auswirkungen der regionalen Lymphknoten. Die elektive Axilladisektion (ALND) hatte sich zu einem Standardverfahren für die Therapie, das Staging und die regionale Tumorkontrolle des Mammakarzinoms entwickelt.⁴¹ Im Laufe der Jahre hatte sich die chirurgische Behandlung des Frühphasen-Mammakarzinoms zu einer konservativen Behandlung hin verändert, wobei die brusterhaltenden Maßnahmen anstelle der Mastektomie als gebräuchlichstes Verfahren sich etablieren konnten.¹² Folglich wurde die Rolle der regionalen Lymphknoten als eine der wichtigsten unabhängigen und prognostischen Variablen definiert. Die traditionelle histopathologische Untersuchung nach ALND galt als Übertherapie und inadäquates diagnostisches Mittel, wenn mittels anderer Methoden ein negativer Lymphknotenstatus zuvor bestimmt wurde. Dennoch wurde die ALND kontrovers diskutiert. Der Grund hierfür war die individuelle Übertherapie bei Patienten ohne Lymphknotenmetastasen und ohne einen Überlebensvorteil.⁴² Darüber hinaus haben die Morbidität bei ALND und die damit zugrunde liegenden potenziellen chirurgischen und Langzeitkomplikationen Zweifel über den erweiterten axillären Ansatz geweckt.^{6,7} Die Einführung des SLNK's war eine logische und wichtige Voraussetzung zur Klärung dieser Kontroversen.

Im Zuge der Entwicklung der onkologischen Chirurgie wurde für das Mammakarzinom, das Magenkarzinom und Kolonkarzinom die vollständige Lymphknotendisektion für ein radikales Tumortherapiekonzept postuliert.⁴³ Auch für das fortgeschrittene Analkarzinom wurde noch in den 70er Jahren eine inguinale Lymphknotendisektion umgesetzt. Das Konzept der Lymphknotendisektion diente sowohl der Diagnostik im Rahmen des Stagings als auch der Therapie.⁴³

Die Lymphknotendisektion ist im Wesentlichen von zwei Faktoren abhängig, die einerseits mit dem Chirurgen und andererseits dem Pathologen assoziiert sind.

Der Chirurg bestimmt durch die Disektion die Anzahl und Qualität der resezierten Lymphknoten. Diese charakterisiert sich hauptsächlich durch seine Radikalität und die

Ausweitung der Lymphknotendisektion. Die Technik der Dissektion orientiert sich dabei an dem anatomischen, dem Tumor zugeordneten Lymphabflussgebiet, und weniger an funktionelle Kriterien.

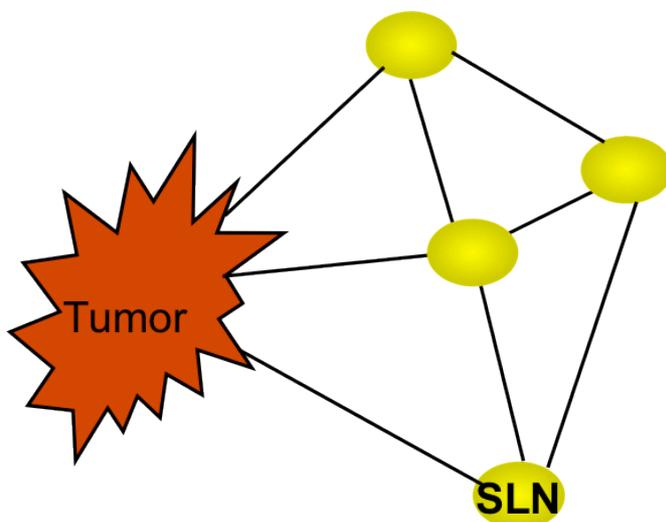
Der Pathologe interveniert seinerseits wiederum in dieser Einstufung durch die Genauigkeit seiner Lymphknotenauswahl sowie dessen Präparation. Eine nicht zu unterschätzende Rolle wird dabei der Anzahl der zu untersuchenden Lymphknoten zugeschrieben. So konnte für verschiedene Tumorentitäten gezeigt werden, dass die Anzahl der untersuchten Lymphknoten mit den nodal positiv klassifizierten Patienten und deren Überleben korreliert.⁴⁴ Dieser Zusammenhang ist nicht nur für nodal positive, aber vor allem auch für nodal negative Patienten von Bedeutung, deren Diagnose durch die höhere Anzahl untersuchter Lymphknoten präziser wird.

Insgesamt lässt sich die Tendenz erkennen, für jede Tumorentität eine selektive Lymphknotendisektion zu etablieren. Das Konzept des Sentinel Lymphknoten ist dabei für viele Entitäten ein erfolgsversprechender Ansatz, um den lymphnodalen Status individuell zu bestimmen, bei gleichzeitiger Minimierung der chirurgisch bedingten Morbidität.¹⁵

1.2.2 Das Sentinel-Lymphknoten-Konzept (SLNK)

Das SLNK basiert auf die Tumorbilogie bei lymphnodaler Metastasierung, wonach die Tumorzellen als erstes mit der höchsten Wahrscheinlichkeit in einen spezifischen Lymphknoten disseminieren, den sog. SLN (Abb.2).

Abb. 2: Konzept des SLN



Von hier aus erfolgt dann die Ausbreitung auf weiter entfernt gelegene Lymphknoten und/oder Lymphknotenstationen. Nach dem SLNK erfolgt die weitere Metastasierung in andere Lymphknotenareale erst, wenn der SLN mit Tumorzellen infiltriert ist. Demnach sind tumorfreie SLN ein Hinweis für das Fehlen von Lymphknotenmetastasen und die mögliche Grundlage für weitere therapeutische Schritte.

Die essentiellen Studien, in denen das SLNK für solitäre Tumore erstmals vorgestellt wurde, können auf den Anatomen J. H. Gray zurückgeführt werden. Dieser ermöglichte mit seinen richtungweisenden anatomischen Studien des lymphatischen Systems die Etablierung der indirekten Lymphographie in den 30er Jahren. So stellte er die Hypothese auf, dass die meisten Körperregionen fokal lymphatische Drüsen aufweisen, die als erste und am wahrscheinlichsten von Metastasen befallen werden.⁴⁵ Im Jahre 1960 berichtete E. A. Gould in der Zeitschrift „Cancer“ über einen so genannten Lymphknoten, der bei Patienten mit Parotistumor als Referenzlymphknoten für einen Lymphknotenbefall der Halslymphknoten fungieren könnte. Bereits damals wurde die histologische Untersuchung der Lymphknoten empfohlen, um hierdurch eine mögliche Indikationsstellung zur Neck-Dissection zu erlangen. Der Begriff des SLN wurde hierbei erstmals angewandt.⁴⁶ In den 50er und 60er Jahre wurde versucht, mit einem Blaufarbstoff bei Magen- und Bronchialkarzinom die primär befallenen LK zu detektieren.⁴⁷ Die Detektionsrate mit dem Farbstoff alleine war dabei jedoch nicht zufriedenstellend.⁴⁸ Das heute akzeptierte SLNK wurde erstmals 1977 von Cabanas et al. beschrieben nach lymphangiographischer Untersuchungen bei der Behandlung des Peniskarzinoms.⁴⁹ Ein weiterer Grundstein für die Technik der SLNB wurde 1992 bei der Detektion von nicht palpablen Lymphknotenmetastasen bei Melanompatienten durch die Arbeit von Morton et al. gelegt.⁵⁰ Giuliano et al. führten die Technik der SLNB bei Mammakarzinompatienten mit einer peritumoralen Injektion von Isosulfan-Blau durch.⁵¹ Sie detektierten dabei in 65,5% der Fälle einen SLN und betonten, dass Zeit und Positionierung der Farbstoffinjektion Einfluss auf die Detektionsrate habe. Ein Nachteil dieser Technik war unter anderem der schnelle Transport des blauen Farbstoffes durch die Lymphknoten. Dies ermöglichte lediglich ein begrenztes Detektionszeitfenster. Zusätzliche technische Schwierigkeiten ergaben sich in Zusammenhang mit der eigentlichen SLN Identifikation, die nur durch Rückverfolgung der Lymphgefäße möglich war. Krag et al. berichteten als erste über die Durchführung der SLNB nach Injektion eines radioaktiven Kolloids und einer Gamma-Sonden-

geführten Detektionstechnik. Die Arbeitsgruppe zeigte dabei eine SLN-Identifikation von bis zu 82%.¹⁶ Veronesi et al. erhöhten mit Hilfe der Gamma-Sonde-geführten Technik und einer präoperativen Lymphoszintigraphie die Identifikationsrate auf bis zu 98,7%.⁵² Cox et al. folgerten, dass die Verwendung beider Techniken, Radiokolloid und Blaufarbstoff kombiniert, den größeren Erfolg hinsichtlich der Identifikation erbrachte.¹¹ Sie zeigten, dass die alleinige Anwendung des Blaufarbstoffes zu einer SLN Detektionsrate von 70-80% führe, während die kombinierte Anwendung mit Radiokolloid die Detektionsrate deutlich verbesserte.¹¹ Diese Ergebnisse wurden später ebenfalls durch Hung et al. in einer kontrolliert-randomisierten Studie bestätigt.⁵³ In einer weiteren Studie konzentrierten sich Travagli et al. auf kleine Mammakarzinome ohne suspekten, palpablen axillären Lymphknoten und zeigten unter Verwendung beider Methoden, Radiokolloid und Blaufarbstoff, eine durchschnittliche Detektion von 1,8 SLN pro Patient (Intervall: 1-5) sowie eine SLN-Detektionsrate von 97% mit 31,3% metastatisch befallenen SLN.⁵⁴ Krag et al. postulierten eine Rate von 3% an positiven SLN, die nicht axillär lokalisiert sind, die jedoch mit Blaufarbstoff alleine nicht detektiert werden können.⁵⁵

In neueren Publikationen wurde die SLNB zur Detektion von metastatisch befallenen Lymphknoten auf das Magenkarzinom,^{29,56} Kolonkarzinom^{57,58} und Analkarzinom⁵⁹, angewandt. Die SLNB wurde darüber hinaus in kleineren Fallserien für weitere solitäre Malignome untersucht. Hierzu zählen einige gynäkologische Malignome, Plattenepithelkarzinome des Kopf-Hals-Bereiches, Schilddrüsenkarzinome und Merkelzellkarzinome.⁶⁰

1.3 Techniken der Sentinel-Lymphknoten-Biopsie

Die Techniken der SLNB lassen sich in einen operativ-technischen Aspekt der Prozedur und der Anwendungsmethode näher unterteilen. Die initial eingeführte Technik der SLNB mit dem Blaufarbstoff geht zurück auf die lymphographischen Untersuchungen, für die der Farbstoff ursprünglich eingesetzt wurde. Im Zuge weiterer Untersuchungen wurde das radioaktiv-markierte Kolloid eingeführt und deren Wirkung, sei es einzeln oder in Kombination, untersucht. Im Zuge der Evidenz wurden durch verbleibende Nachteile neue Techniken vorgestellt, die nachfolgend erläutert werden.

Die zur Detektion der SLN am häufigsten verwendeten Techniken sind die Blaufarbstoff

und Radiokolloidmethode, die sich in Ihrer Anwendung stark unterscheiden. Während der Blaufarbstoff in Echtzeit peritumoral appliziert und die SLN unmittelbar detektiert werden, erfordert bei der Anwendung der Radiokolloidmethode eine ca. 18 stündige präoperative, peritumorale Injektion des Radiokolloides. Die radiokolloidspeichernden SLN's werden dann intraoperativ mittels einer Handsonde detektiert und exzidiert. Es folgt anschließend die histopathologische Aufarbeitung.

1.3.1 Blaufarbstoff

Bei der klassischen Isosulfan-Blau-Methode erfolgt die Injektion einer zuvor definierten Menge blauen Farbstoffes unmittelbar intraoperativ.²⁶ Da innerhalb eines Tumors die Lymphbahnen durch den Tumor selbst verschlossen sein können, ist die Wahl der Injektionsstelle von großer Bedeutung, die peritumoral erfolgen muss. Bei fehlerhafter Injektion kann es zu einer verfälschten lymphatischen Darstellung kommen.⁹⁰ Ist die Injektion durchgeführt, so erfolgt beim Mammakarzinom ca. 5-10 Minuten später eine 5 minütige Brustmassage zur zusätzlichen Lymphgefäßdilatation. Anschließend folgt die vorsichtige stumpfe Präparation mit präzisiertem Aufsuchen der blau gefärbten Lymphbahnen.^{55,71} Eine transkutane Visualisierung ist nicht möglich, nur im Mesobereich reicht die dünne Oberschicht für eine unmittelbare Sicht der Lymphgefäße. Diese werden bis zur Darstellung der/des Lymphknoten verfolgt und präpariert. Alle blau gefärbten Lymphknoten werden reseziert und histologisch untersucht. Die Verwendung von Isosulfan-Blaufarbstoff für SLNB kann mit schweren anaphylaktischen Reaktionen assoziiert sein. Diese erfordern in 0,7 bis 1,1% der Fälle eine sofortige Reanimation.^{55,91} Die prophylaktische intravenöse Behandlung mit 100 mg Hydrocortison (oder 20 mg Methylprednisolon oder 4 mg Dexamethason), 50 mg Diphenhydramin und 20 mg Famotidin kurz vor oder während der Einleitung der Narkose scheint die Schwere, aber nicht die Häufigkeit der anaphylaktischen Reaktionen zu senken.⁹¹ Methylenblau konnte sich als Alternative zu Isosulfan-Blau auf Grund häufiger Nebenwirkungen, wie Hautnekrosen als auch ungeklärter falsch-negativer Detektionsraten nicht etablieren.⁹² Häufig wird jedoch die Blaufarbstoffmethode in Kombination mit der Radiokolloidmethode angewandt, um die Vorteile beider Untersuchungen zu verbinden und somit hohe Detektions- und Sensitivitätsraten zu erzielen.^{53,93}

1.3.2 Radiokolloid

Die Technik wurde erstmals durch Morton et al. zur Detektion des SLN bei Melanomen⁵⁰ und anschließend durch Krag et al. bei Mammakarzinomen angewandt und beschrieben.¹⁶ Die Detektionsraten sind in vielen Studien bei der Anwendung des Radiokolloids signifikant höher als in denen mit blauem Farbstoff alleine.⁹⁰ Zur Anwendung kommt dabei das Technetiumsulfur-Kolloid oder das an Humanalbumin gekoppelte Radiopharmakon ^{99m}Technetium unter Wahrung entsprechender Strahlenschutzvorkehrungen.⁹⁴ Präoperativ erfolgt die peritumorale Injektion von dem an Humanalbumin gekoppeltem ^{99m}Technetium. Um intraoperativ ein ausreichend starkes Signal zu erhalten, muss die Aktivitätsmenge in Abhängigkeit des Zeitpunkts der Operation (Ein- oder Zweitagesprotokoll), des radioaktiven Zerfalls, der Empfindlichkeit der Gamma-Handsonde und der minimalen Lymphknotenaufnahme entsprechend gewählt werden. Die Dosis des Radioisotops ist für die Visualisierung der SLN und Lymphoszintigraphie abhängig von der Tumorentität. Der Grund dafür ist die Tatsache, dass z.B. die Brust nicht so reich an Lymphgefäßen wie die Haut ist. Auf Grund unterschiedlicher Drainagewege gehört die Lymphoszintigraphie bei Melanompatienten zum Standardverfahren, während es bei dem Mammakarzinom noch kontrovers debattiert wird.^{11,94} Mit Hilfe einer Gamma-Kamera erfolgt präoperativ die Lymphoszintigraphie zur Detektion von angereicherter Radioaktivität („hot spots“), die auf der Haut gekennzeichnet werden.⁹⁵ Immer mehr wird jedoch auf die präoperative Lymphoszintigraphie verzichtet und stattdessen intraoperativ durch eine handliche Gammasonde ersetzt.⁹⁶ Auch hier erfolgt nach Detektion der „hot spots“ eine Markierung auf der Haut. Durch eine kleine Inzision über diesen „hot spot“, gelangt der Chirurg mittels Gammasonde zu den durch das Radiokolloid angereicherten LK und kann diese identifizieren. Da diese Technik einfacher zu erlernen ist, kann hiermit ein professionelles, routiniertes Verfahren viel schneller erlangt werden, als mit dem Blaufarbstoff.⁹⁷ Die Technik verzichtet jedoch aufgrund fehlender Visualisierung auf eine direkte Lymphographie zur intraoperativen Orientierung, was durchaus als Nachteil angesehen werden kann.

Obwohl in einzelnen Studien über sehr gute Detektionsraten bei der alleinigen Anwendung von Radiokolloid (98,7%) oder Blaufarbstoffen (65,5%) berichtet wird,^{51,98} erscheint der kombinierte Einsatz beider Tracer die falsch negativen Raten zu minimieren.^{55,99} So berichteten Giuliano et al. bei alleiniger Anwendung von

Blaufarbstoff über eine SLN Detektionsrate von 65,5% verbunden mit einer Sensitivität von 97,6%, während Veronesi et al. bei der alleinigen Anwendung des radioaktiven Tracers eine Detektionsrate von 98,7% sowie eine Sensitivität von 97,5% prognostizieren.^{51,98} Ein weiterer Vorteil des Radiokolloids zeigt sich bei der Detektion durch dickere Haut- oder Fettschichten, die mittels Blaufarbstoff bei besonders übergewichtigen Patienten fast unmöglich erscheint. So ist ebenfalls eine orientierende präoperative Lymphographie im Sinne eines präoperativen „Lymphatic Mapping“ möglich, das jedoch in manchen Fällen von überstrahlten Primärtumoren sich nachteilig darstellen kann. Die vergleichsweise lange Radiokolloidspeicherung ermöglicht die SLN Detektion ohne Zeitdruck. Die Technik ist insgesamt leicht zu erlernen und ermöglicht die ex-vivo Darstellung des SLN. Ein großer Nachteil bei dem Radiokolloidverfahren ist der erhebliche logistische Aufwand durch die zweigeteilte Methode, da Markierung und Detektion nicht am selben Tag erfolgen kann. Die restriktive Bestimmung zur Handhabung der Radioaktivität inklusive Antrag bei der Strahlenschutzbehörde sowie der hohe Kostenaufwand zur Anschaffung des/der Tracers/Sonde, machen dieses Verfahren besonders aufwendig.¹⁰⁰

Nicht zuletzt kann nach Applikation des Radiokolloids ein Überstrahlungseffekt des Primärtumors entstehen, wodurch peritumorale Lymphknoten nicht in vivo dargestellt werden können. Nach Entfernung des Präparationspräparates kann eine in situ verbliebene Restradioaktivität ein Hinweis für noch verbliebenes Lymphgewebe und somit für potentiell verbliebene Lymphknotenmetastasen sein.¹⁰⁰

1.3.3 Fluoreszenzfarbstoffmethode

Unter Berücksichtigung der Vor- und Nachteile der etablierten Methoden wurde nach alternativen Ansätzen für die SLNB gesucht, bei denen die Vorteile beider Untersuchungen, Farbstoff- und Radiokolloid-geführte Methode, verbunden werden. Vorläufige Daten aus Toxizität und Machbarkeitsstudien haben gezeigt, dass die SLN-Erkennung durch die Indocyanin Grün (ICG) Fluoreszenz-geführte Navigation eine neue Methode zur Durchführung der SLNB darstellt.¹⁰¹ Auf Grundlage der Vor- und Nachteile der etablierten Techniken wurden alternative Methoden gesucht, welche die Vorteile beider Methoden kombinieren sollten. Zielsetzung war hierbei die transkutane und in situ Visualisierung mit einfacher Navigation, ein real-time Verfahren sowie ein kostengünstiger und verträglicher Farbstoff ohne größeres Nebenwirkungspotential. Vor

diesem Hintergrund wurde der Fluoreszenzfarbstoff ICG angewandt.¹⁰²

1.3.4 Konventionelle Methoden

Eine alternative Technik zur Bestimmung eines tumorbefallenen LK ist die Zytologie durch Feinnadelaspiration (FNAC), die bisher vor allem für das Mammakarzinom und das axilläre Staging untersucht wurden.⁴³ Dabei werden mit Hilfe der Punktionszytologie tastbare und röntgenologisch, szintigraphisch oder sonographisch lokalisierbare Organveränderungen untersucht. Die Zellen werden hierbei durch Unterdruck aus dem Zellverband herausgelöst und anschließend histologisch untersucht.⁶¹ Die axilläre Ultraschalluntersuchung (AUS) konnte in den meisten Fällen vor der SLNB sinnvoll eingesetzt werden. Bei bildgebenden positiven Lymphknoten konnte eine direkte Indikation zur chirurgischen Axilladisektion bei etwa 17% gestellt werden.⁶² Durch präoperative AUS und Feinnadelpunktion Zytologie (FNAC) konnte kürzlich gezeigt werden, dass die Patientenauswahl für SLNB verbessert wird. Es wurde gezeigt, dass eine präoperative AUS-FNAC unnötige SLNB in 29% der Lymphknoten-positiven Patienten und bei 8% der Patienten insgesamt vermieden werden können.⁶³ Einige Autoren empfehlen SLNB bei Patienten zu überspringen, bei denen präoperativ mittels Szintigraphie und Ultraschall-geführter axillärer FNAC das Vorhandensein von Metastasen gezeigt wurde. Hier sollte als primäres Verfahren die ALND durchgeführt werden, jedoch gibt es für dieses Vorgehen noch keine generelle Empfehlung, insbesondere nicht außerhalb von klinischen Studien.⁶⁴ Für die mesenterialen Lymphknotenstationen wurde gezeigt, dass durch endoskopische Ultraschalluntersuchung sich im unteren und oberen Gastrointestinaltrakt, paraluminäre Lymphknoten darstellen, die bei suspekter Konfiguration durch Feinnadelbiopsie histologisch gesichert werden können. Damit kann die Selektion zur SLNB optimiert werden.⁶⁵

1.4 Ziele der Studie

In der vorliegenden prospektiven Machbarkeitsstudie sollte die neue Methode der Fluoreszenzfarbstoff-gestützten SLNB analysiert werden. Hierzu sollte in einem ersten Schritt die Toxizität und Dosisfindung ermittelt werden, und in weiteren Schritten die Detektionsrate, die Sensitivität und die falsch negativ Rate in verschiedenen solitären

Tumoren mit potentieller lymphonodaler Metastasierung. Es wurde die Machbarkeit der Methode für das Mammakarzinom, das Analkarzinom, das Magenkarzinom und das Kolonkarzinom untersucht. Insgesamt wurden 92 Patienten analysiert, die einer Fluoreszenzfarbstoff-gestützten SLNB unterzogen wurden.

2 Patienten und Methoden:

2.1 Studiendesign und Ein- / Ausschlusskriterien

In dieser Arbeit wurde die Machbarkeit des Verfahrens untersucht und prospektiv dokumentiert. Es wurden Daten verwendet, die prospektiv nach positivem Votum der zuständigen Ethik-Kommission des Universitätsklinikums Charité Berlin erhoben wurden. Die Patienten wurden zwischen 2006 und 2012 für diese Studie rekrutiert. Präoperativ wurden alle Patienten aufgeklärt sowie die Zustimmung aller Patienten eingeholt. Demographische und klinisch-pathologische Daten einschließlich der explantierten SLN, perioperative Komplikationen durch SLN-Biopsien und/oder Injektion von ICG und prä- und postoperatives therapeutisches Management wurden prospektiv in einer Computer-Datenbank erfasst. Die Patientendaten wurden unter Maßgabe einer pseudonymisierten Verarbeitung elektronisch archiviert für die anschließende Auswertung.

Eingeschlossen wurden:

1. Patienten mit solitären Tumoren mit bereits etablierter SLN-Biopsie durch konventionelle Verfahren mit Blaufarbstoff, Radionuklid oder einer Kombination beider Verfahren (Mammakarzinom)
2. Tumoren mit potentieller Verbesserung des lymphnodalen Stagings (sog. „Superstaging“), bei der die konventionellen Verfahren aufgrund Problemen bei der technischen Umsetzung und/oder reduzierter Detektionsrate, Sensitivität und falschnegativ Rate nur eingeschränkten Nutzen nach entsprechender Studienlage ohne Etablierung gebracht haben (Analkarzinom, Magenkarzinom und Kolonkarzinom).

Ausschlusskriterien waren dabei vorausgegangene Operationen, Bestrahlungen, sei es lokal oder im Lymphabstromgebiet, Chemotherapien, ein Alter jünger als 18 Jahre oder eine Schwangerschaft.

2.2 Zielparameter

Als Zielparameter wurden Detektionsrate, Sensitivität und die falsch-negativ Rate definiert, bei allen Patienten mit regionaler Lymphknotendissektion (Mammakarzinom, Magenkarzinom, Kolonkarzinom).

Die Detektionsrate in Prozent wurde wie folgt berechnet: Anzahl erfolgreicher Versuche zur Detektion von SLN x 100 geteilt durch Gesamtanzahl der Versuche zur SLN-

Detektion. Die Sensitivität in Prozent wurde wie folgt berechnet: Anzahl Patienten mit positiven SLN x 100 geteilt durch Anzahl Patienten mit irgendeinem positiven Lymphknoten nach histologischer Aufarbeitung des Lymphknotenbasins. Insgesamt konnten 92 Patienten für diese Studie rekrutiert werden.

2.3 Mammakarzinom

Einschlußkriterien für das Mammakarzinom waren der histopathologische Nachweis nach vorausgegangener Biopsie, ein bildgebender Tumordurchmesser ≤ 3 cm (T1 und kleine T2 Tumoren) entsprechend den Empfehlungen der Senologischen Gesellschaft für SLNB⁹² mit Indikation zur Mastektomie oder BET ohne klinisch positivem Lymphknotenstatus. Der axilläre Lymphknotenstatus wurde mittels Ultraschall mit einer 10-MHz-Linear Sonde (Voluson 730 Expert, GE Healthcare, Fairfield, USA) beurteilt, um einen positiven Lymphknotenstatus sicher ausschließen zu können (axillär, supraklavikulär, parasternal). Bei Patienten ohne geplante regionale Lymphknotendissektion wurde die SLN-Biopsie selektiv durchgeführt und die Detektionsrate als Zielparameter festgesetzt. Der SLN-Status war bei den selektiven SLNB die Grundlage für eine sekundäre Lymphknotendissektion.

Insgesamt umfasste diese Studie 44 Patienten mit Mammakarzinomen, die einer Mastektomie oder brusterhaltenden Operation ausgesetzt wurden. Das Durchschnittsalter betrug 58,7 Jahre. Häufigste Diagnosen waren das invasive duktales Karzinom (78,7%), gefolgt vom invasiven lobulären Karzinom (11,9%). Mastektomie oder brusterhaltende Therapie wurde an 28, bzw. an 16 Patienten durchgeführt. Die Indikationen zur Mastektomie wurde gestellt bei Missverhältnis zwischen Tumor- und Brustgröße, Multifokalität, fehlender Zustimmung zu einer adjuvanten Strahlentherapie und männliches Geschlecht. Je nach Tumorstadium und klinischem Parameter erhielten alle Patienten entweder die SLN-Biopsie zum Superstaging mit geplanter axillärer Lymphknotendissektion (ALND) der Stufe I / II oder eine selektive SLN-Biopsie. Kriterien für die ALND bei 34 Patienten (77%) waren ein präoperatives Tumorstadium von T2 bei 24 Patienten (54%) und ein positiver SLN in Gefrierschnitten bei 10 Patienten mit präoperativen Tumorstadium T1 (20%). Im Falle eines nicht nachweisbaren SLN wurde die ALND durchgeführt. Ausführliche klinisch-pathologische Daten und Tumorcharakteristika sind in Tabelle 1 und 2 zusammengefasst.

Tab. 1: Patientencharakteristika und chirurgische Prozeduren beim Mammakarzinom

Mammakarzinom (n=44)		
	N	Prozent (%)
Alter (in Jahren); im Mittel und Spanne	58.7 (27-83)	-
Geschlechtsverteilung weiblich/männlich	41/3	93/7%
Mastektomie/BET	28/16	64/36%
Beurteilung des axillären Lymphknotenstatus		
ALND	34	77%
Primär isolierte SLNB	10	23%
Sekundäre ALND	2/10	20%
SLNB: Sentinel Lymphknoten Biopsie; ALND: Axilläre Lymphknoten Dissektion; BET: Brusterhaltende Therapie		

Tab. 2: Histopathologische Charakteristika Mammakarzinom

Mammakarzinom (n=44)		
Pathologie	N	Prozent (%)
Invasiv duktal	35	80%
Invasiv lobulär	5	11%
Invasiv papillär	2	5%
DCIS	1	2%
Gemischter Typus	1	2%
Tumor staging		
pT1	18	41%
pT2	24	54%
pT3/4	2	5%
Nodales staging		
pN0	26	58%
pN1	13	30%
pN2	3	7%
pN3	2	5%
Grading		
G1	13	30%
G2	19	43%
G3	12	27%
Primäre Tumordissemination (multifokale und multizentrische Streuung)	10	23%
Mittleres Tumordurchmesser (mm)	22.3	
Mittlere Anzahl exzidierter LK	14.9	
Mittlere Anzahl exzidierter SLN	2.0	
SLN: Sentinel Lymphknoten; LK: Lymphknoten		

2.4 Analkarzinom

Einschlußkriterien für Patienten mit Analkarzinom waren der histopathologische Nachweis nach zuvor durchgeführter Biopsie sowie die Beurteilung des beidseitigen inguinalen Lymphknotenstatus. Nach klinischem Ausschluss von positiven Lymphknoten erfolgte dieser auch mittels Ultraschall durch eine 10-MHz-Lineare Sonde (Voluson 730 Expert, GE Healthcare, Fairfield, USA). Der SLN-Status diente dabei als Grundlage zur Erweiterung des Strahlenfeldes/Boost. In dieser Studie wurden 14 Patienten mit diesem Primärtumor eingeschlossen. Sie hatten ein mittleres Alter von 57,5 Jahren (Bereich 21-90 Jahre) und einen mittleren Body-Mass-Index (kg/m²) von 28,0. Die klinische Voruntersuchung beinhaltete eine digitale/rektale Untersuchung, Anoskopie, Koloskopie, Endosonographie sowie die Kernspintomographie. Detaillierte klinische Daten und Tumorcharakteristika sind in Tabelle 3 aufgeführt.

Tab. 3: Patientencharakteristika und chirurgische Prozeduren beim Analkarzinom

Analkarzinom (n=14)	
Alter (in Jahren); im Mittel und Spanne	57.5 (21-90)
BMI (kg/m ²) [Median]	28.0
Tumorstaging mittels Bildgebung(MRT & EUS)	
T1	5
T2	5
T3	3
T4	1
Lymphonodales Staging	
pN0 (SN)	12
pN1 (SN)	2
Mittlere Anzahl exzidierter SLN (Radiokolloid/Blaufarbstoff)	1.4
Mittlere Anzahl exzidierter SLN (ICG Fluoreszenz)	1.7
BMI: Body Mass Index; MRT: Magnetresonanztomographie; SLN: Sentinel Lymphknoten; LK: Lymphknoten; EUS: Endosonographie;	

2.5 Magenkarzinom

Einschlusskriterien für das Magenkarzinom waren der histopathologische Nachweis eines Adenokarzinoms durch endoskopische Biopsie sowie ein negativer Lymphknotenstatus. Das lokal begrenzte Tumorstadium (T1/T2) wurde mittels endoskopischem Ultraschall (EUS)- (Hitachi EUB-7500, Wiesbaden, Deutschland) mit einer Zirkular-12 MHz-Sonde (Olympus Deutschland, Hamburg, Deutschland) detektiert und einer kontrastmittelverstärkenden Computertomographie (Siemens Somatom

Sensation, Erlangen, Deutschland) visualisiert. Insgesamt konnten von dieser Entität 9 Patienten mit Magenkarzinom rekrutiert werden. In allen 9 Patienten konnte mindestens 1 SLN detektiert werden, entsprechend einer Detektionsrate von 100%. In 4 von 9 Patienten konnte in den SLN Mikrometastasen detektiert werden. Diese 4 befallenen SLN wurden mittels ICG detektiert. Dies entspricht einer Sensitivität von 100%. Detaillierte Daten sind in Tabelle 4 aufgeführt. Alle Patienten erhielten eine intraoperative, endoskopische Injektion des fluoreszierenden Tracers. Nach SLN-Biopsie sowie radikaler Tumorresektion erfolgte die Lymphknotendissektion entsprechend den aktuellen onkologischen Richtlinien. Alle Patienten mit Magenkarzinom wurden einer erweiterten D2-Lymphadenektomie unterzogen.

Tab. 4: Patientencharakteristika und chirurgische Prozeduren beim Magenkarzinom

Magenkarzinom (n=9)	
Alter (in Jahren); im Mittel und Spanne	68 (49-86)
BMI (kg/m ²), im Mittel	28.0
Prozedur	
Gastrektomie	9
Tumor Staging (Histologisch)	
pT0*	1
pT1	1
pT2	6
pT3	1
pT4	-
Nodales staging	
pN0	5
pN1	3
pN2	-
pN3	1
Mittlere Anzahl (Spanne) exzidierter LK	33.0 (24-41)
Mittlere Anzahl (Spanne) exzidierter SLN	3.0 (2-5)
SLN: Sentinel Lymphknoten; LK: Lymphknoten; * T0 nach neoadjuvanter Therapie	

2.6 Kolonkarzinom

Der Lymphknotenstatus sowie die lokale Ausdehnung der Kolonkarzinome wurde nach histopathologischer Diagnose eines bioptisch gesicherten Adenokarzinoms, je nach Lokalisationshöhe, mit einer 5-7,5 MHz endokavitären Sonde (GE Medical Systems Kretztechnik GmbH, Zipf, Österreich) für EUS (GE Kretz Voluson 530 D, München,

Deutschland) sowie durch Kontrastmittelverstärkende Computertomographie bestimmt. Ein weiteres Ausschlusskriterium umfasste entsprechend der präoperativen Diagnostik die serosale Perforation (T4 Stadium) des Tumors. Insgesamt konnten 25 Patienten mit Kolonkarzinom rekrutiert werden, darunter 5 mit Adenokarzinom des linken Kolons, 7 Patienten des rechten Kolons, 10 Patienten mit Befall des Sigmoideum und ein Patient mit multifokalen Kolonkarzinomen (3 Karzinome) auf der Grundlage des hereditären nicht-polypösen kolorektalen Karzinoms (HNPCC). Bei 14 Patienten mit Kolonkarzinom wurde nach intraoperativer Farbstoffinjektion eine in vivo SLN-Biopsie durchgeführt, 9 Patienten mit Kolonkarzinom durchliefen eine laparoskopisch assistierte Tumorresektion mit SLN-Biopsie nach durchgeführter Minilaparotomie. Sämtliche Patienten erfuhren nach intraoperativer Injektion des fluoreszierenden Tracers, die SLN-Biopsie, radikale Tumorresektion und Lymphknotendissektion entsprechend den aktuellen onkologischen Richtlinien. Die detaillierten klinisch-pathologischen Daten und Tumorcharakteristika können aus der Tabelle 5 entnommen werden.

Tab. 5: Patientencharakteristika und chirurgische Prozeduren beim Kolonkarzinom

Kolonkarzinom (n=25)	
Alter (in Jahren); im Mittel und Spanne	67 (45-87)
BMI (kg/m ²), im Mittel	29.5
Prozedur	
Hemikolektomie links	5
Modifizierte Hemikolektomie links	10
Hemikolektomie rechts	9
Kolektomie	1
Tumor Staging (Histologisch)	
pT0*	-
pT1	7
pT2	4
pT3	13
pT4	1
Nodales staging	
pN0	14
pN1	10
pN2	1
pN3	-
Mittlere Anzahl (Spanne) exzidierter LK	32.2 (10-143)
Mittlere Anzahl (Spanne) exzidierter SLN	1.7 (0-5)
SLN: Sentinel Lymphknoten; LK: Lymphknoten; * T0 nach neoadjuvanter Therapie	

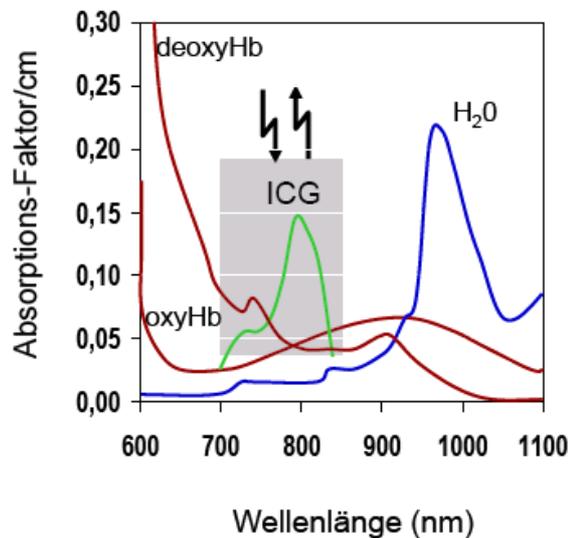
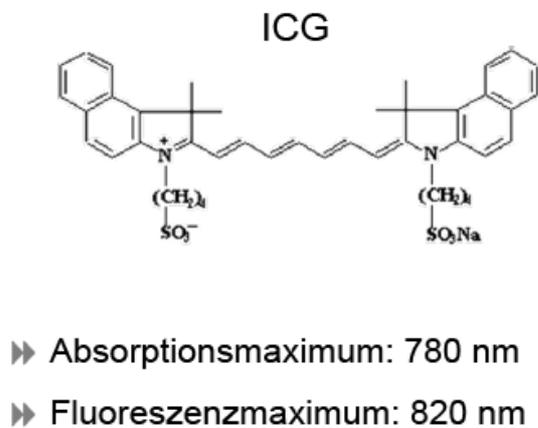
2.7 Technik der SLN Detektion und Real time Lymphographie mit ICG Fluoreszenz - Navigation

Die ICG-Fluoreszenz wurde mit einem kommerziellen Fluoreszenz-Imaging-System (IC-View, Pulsion Medical Systems, München, Deutschland) visualisiert, bestehend aus einem digitalen Videorecorder mit integrierter Nah-Infrarot-Lichtquelle (NIR) (Energie 0,16 W, Wellenlänge 780 nm). Das Objektiv der Kamera (Abb.3) umfasste einen Filter (835nm), um einfallende NIR-Strahlung zu sammeln und sichtbares Licht zu filtern. Nach Injektion und einer kurzen Latenz von ca. 3-10min wurde der lymphatische Transport von ICG (Abb. 4) im potentiellen Abstromgebiet in Echtzeit visualisiert. Das Ende der Lymphgefäße wurde für die SLN-Biopsie aufgesucht und markiert. Nach Inzision und intraoperativer Orientierung zum „leuchtenden“ Lymphknoten wurde dieser aus dem umliegenden Fettgewebe disseziert und außerhalb des Situs zur Bestätigung der zuvor durchgeführten Fluoreszenz untersucht. Die Fluoreszenz Lymphographie einschließlich SLN Identifizierung und SLNB wurde von zwei erfahrenen Chirurgen durchgeführt. Die Menge des intraoperativ injizierten ICG's variierte aufgrund der verschiedenen Applikationswege sowie des Lymphabstroms. Beim Mamma-, Magen- und Kolonkarzinom erfolgte die durchschnittliche Injektion von 11mg ICG (2,2ml ICG-Lösung a 5mg/ml), während beim Analkarzinom im Mittel 25mg ICG injiziert wurden. In der Augenheilkunde findet die ICG Fluoreszenzangiographie bereits standardmäßig Anwendung zur Darstellung von choroidalen Perfusionsstörungen und Gefäßanomalien.

Abb. 3: IC-View, Pulsion Medical Systems, München, Deutschland



Abb. 4: Indocyanin Grün



2.8 Histopathologie

Alle SLN wurden nach einem standardisierten Protokoll aufgearbeitet. Nach konventioneller Färbung wurden alle nicht von Metastasen befallenen SLN nach entsprechenden Schritten durch Mikroschnitte immunhistochemisch aufgearbeitet. Die detaillierte Technik ist von Meyer beschrieben worden.¹⁰³

Im Überblick wurden die SLN in 2mm Schritte zur Fixierung und Einbettung in Paraffin geschnitten. Mikrosectionen wurden in Intervallen von 250 µm hergestellt und nach Routine-Hämatoxylin-Eosin (HE)-Färbung untersucht. Negative SLN wurden weiter durch seriell durchgeführte Schnitte in Abständen von 5 µm analysiert, wobei jede Mikrosection eines jeden Levels mittels der HE-Färbung und bei weiterhin negativem Befund durch Zytokeratin-Antikörper immunhistochemisch untersucht wurde (MNF 116, Dako, Hamburg, Deutschland). Alle Non-SLN (NSLN) nach Lymphknotendisektion wurden durch konventionelle Maßnahmen einschließlich HE-Färbung untersucht.

3 Ergebnisse

3.1 Allgemein

Die peritumorale Injektion von ICG führte bei keinem der 92 Patienten mit Mammakarzinom, Analkarzinom, Magenkarzinom oder Kolonkarzinom zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen. Es wurden keine Komplikationen im Zusammenhang mit der Injektion des Farbstoffes detektiert. Es konnte keine subkutane Toxizität nachgewiesen werden. Eine Tätowierung der Haut blieb aus. Nekrosen der Haut im Zusammenhang mit der Injektion von ICG wurden nicht beobachtet. Kein Patient wies Zeichen einer allergischen oder anaphylaktischen Reaktion auf.

3.2 Visualisierung der Lymphgefäße, Identifikation und Darstellung des SLN in solitären Tumoren – gesamtes Patientengut

Der Transport von ICG durch die Lymphgefäße aus dem peritumoralen Areal bis zu den SLN konnte klar und sicher mit der Nah-Infrarot-Kamera (NIK) sichtbar gemacht werden. Für alle Tumorentitäten erfolgte für die NIK der Aufsatz eines Filters (835nm) um Nah-Infrarot-Licht zu bündeln und sichtbares Licht abzuwenden. Der Transport von ICG entlang der Lymphgefäße konnte in Echtzeit beobachtet werden mit anschließender Markierung der Enden der lymphatischen Gefäße. Die Akkumulation des hellen Fluoreszenz-Signals zeigte die zu exzidierenden SLN, die nach erfolgreicher Biopsie erneut auf die Fluoreszenzanregung überprüft wurden. Bei allen Tumorentitäten wurde letztlich der/die exzidierten SLN noch ein Mal auf Fluoreszenz geprüft. Insgesamt konnten bei 88 von 92 rekrutierten Patienten mit solitären Tumoren durch die ICG-Fluoreszenznavigation der SLN identifiziert werden. Dies entspricht einer Detektionsrate von 96%. Bei 41 von 92 Patienten (45%) wurde durch die SLNB und die anschließende lymphonodale Dissektion ein positiver Lymphknotenstatus nach histopathologischer Aufarbeitung identifiziert. In 8 von 92 Patienten (9%) konnten bei konventionell negativem SLN durch die immunhistochemische Aufarbeitung ein positiver Lymphknoten nachgewiesen werden.

Insgesamt wurden 68 von 92 Patienten aufgrund eines positiven SLN oder aufgrund der Tumorgröße geplant einer Lymphknotendissektion unterzogen. Bei 33 von diesen 68 Patienten (49 %) konnte ein positiv infiltrierter Lymphknoten ermittelt werden. Insgesamt wurde in 65 von 68 Patienten (95%) die SLN richtig detektiert. Ein isoliert positiver SLN

nach Lymphknotendisektion lag in 19 von 68 Patienten (28% Detektionsrate) vor. Somit lag die SLN-Identifikationsrate in dieser Studie bei 95,7%, bei einer Sensitivität von 90,9% und einer falsch-negativen Rate von 9,1%. (Tab. 6)

Tab. 6: Sentinel-Lymphknotenstatus bei der Fluoreszenz-gesteuerten Navigation: Gesamtpatientengut

n=92 vs. n=68 mit LND		
Bezeichnung:	N	Prozent (%)
Gesamtzahl der Patienten	92	100%
Patienten mit identifizierten SLN	88 von 92	96%
Patienten mit positiv identifizierten SLN	32 von 92	35%
Patienten mit positiv identifizierten SLN immunhistochemisch)	8 von 92	9%
Patienten mit positiven LK/ Patienten mit LND	33 von 68*	49%*
Patienten mit positiven SLN/ positive LK nach LND	30 von 33*	91%*
Patienten mit isolierten positiven SLN nach LND	19 von 68*	28%*
Identifikationsrate	88/92	95.7%
Sensitivität	30/33*	90.9%*
Falsch-negative Rate	3/33*	9.1%*
SLN: Sentinel Lymphknoten; LK: Lymphknoten; LND: Lymphknotendisektion; *nur Patienten mit LND		

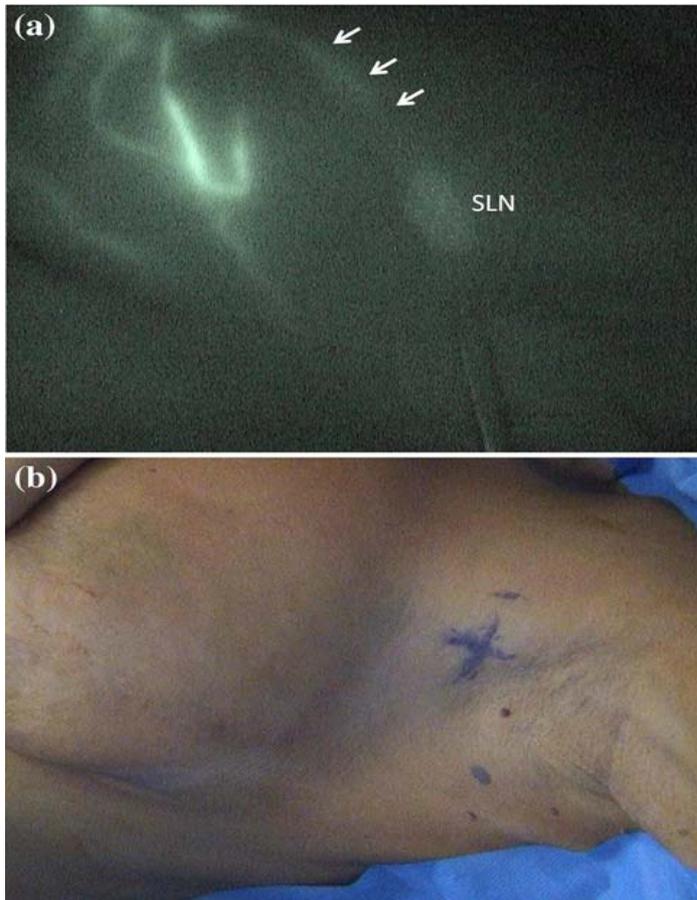
3.3 ICG-Fluoreszenzfarbstoff-gesteuerte Sentinel-Lymphknoten-Biopsie bei axillär nodalem Staging beim Mammakarzinom

Insgesamt wurden mit der fluoreszenzgesteuerten SLNB im Mittel 2,0 SLN (zwischen 1,0-3,0 SLN) detektiert. Keiner der LK zeigte eine grüne Färbung. Die Detektionsrate lag bei 97,7% (43 von 44 Patienten). Die Identifikation der SLN wurde durch die transkutane Visualisierung von Lymphgefäßen durch Fluoreszenz ermöglicht (Abb. 5). Die mittlere Anzahl der exziierten Lymphknoten betrug 14,9 für die ALND, einschließlich der SLN. 18 der 44 Patienten (41%) zeigten einen metastatischen Lymphknotenbefall. Die ICG-Fluoreszenz-Navigation identifizierte positive SLN in 17 dieser Patienten nach konventioneller mikroskopischer Analyse (Sensitivität 94,4%). Es gab nur einen nicht-detektierten Fall, der zu einer falsch-negativen Rate von 5,6% führte. Der Patient wurde aufgrund der fehlenden intraoperativen SLN-Erkennung einer ALND unterzogen und es zeigte sich ein positiver Lymphknotenbefall. Die immunhistochemische Aufarbeitung zeigte in fünf weiteren Fällen isolierte Tumorzellen (ITC) im SLN. Der SLN war der einzige positive LK bei 12 von 17 Patienten (71%) nach konventioneller Histopathologie und in 17 von 23 Fällen (74%) mit zusätzlicher Immunhistochemie.

Zwei von fünf Patienten mit immunhistochemisch diagnostizierten ITC, willigten einer sekundären ALND mit adjuvanter Radiotherapie ein. In konventionell seziierten Proben zeigte die ALND von diesen beiden Patienten keine Metastasen. Das Verhältnis von positiven LK/ positiven SLN aller Lymphknoten positiver Patienten betrug 3,0. (Tab. 7)

Abb. 5: ICG Fluoreszenz-Imaging beim Mamma-Karzinom

a) ICG Fluoreszenz-Imaging. Eine transkutane Echtzeit Lymphographie zur Detektion der SLN nach der Injektion von ICG (linke obere Seite). Das Lymphgefäßsystem (Pfeile) und die SLN werden angezeigt. (b) Das Ende der Lymphgefäße mit den SLN ist auf der Haut zur Exzision markiert.¹³⁹



Tab. 7: Sentinel Lymphknoten Status bei der Fluoreszenz-gesteuerten Navigation für Mammakarzinom

Mammakarzinom (n=44)		
Einheit	n	Prozent (%)
Gesamtzahl Patienten	44	100%
Patienten mit nachgewiesenen SLN	43 von 44	98%
Patienten mit positivem LK-Befall (konventionell)	18 von 44	41%
Patienten mit positivem SLN-Befall (konventionell)	17 von 44	39%
Patienten mit positiven SLN/positive LK (konventionell)	17 von 18	94%
Patienten mit isolierten positiven SLN nach Probedissektion (konventionell)	12 von 17	71%
Patienten mit positivem SLN-Befall durch isolierte Tumorzellen (ITC) (immunhistochemisch)	5 von 44	11%
Detektionsrate	43/44	97.7%
Sensitivität	17/18	94.4%
Falsch-negative Rate	1/18	5.6%
SLN: Sentinel Lymphknoten; LK: Lymphknoten; ITC: isolierte Tumorzellen		

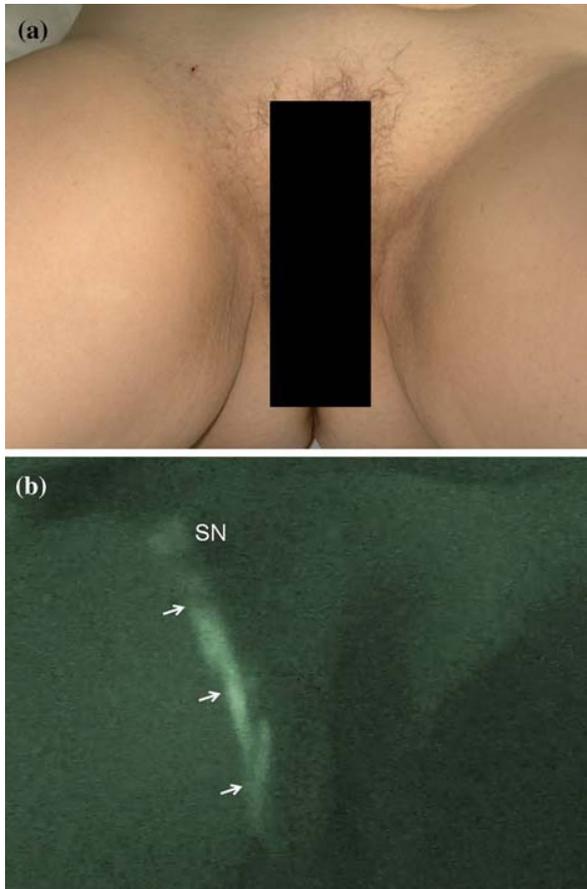
3.4 ICG-Fluoreszenz-gesteuerte Sentinel-Lymphknoten-Biopsie bei inguinal nodalem Staging vom Analkarzinom

Der Transport von ICG durch die Lymphgefäße aus der perianalen Region bis zur Leiste konnte deutlich mit der Nah-Infrarot-Kamera visualisiert werden (Abb. 6).

Als Folge der Akkumulation konnte 10 bis 15 Minuten nach Injektion ein helles Fluoreszenz-Signal in den inguinal SLN beobachtet werden und anschließend die SLN-Biopsie durchgeführt (Abb. 7).

Abb. 6: Lymphatisches Mapping mit Indocyanin Grün bei Analkarzinom

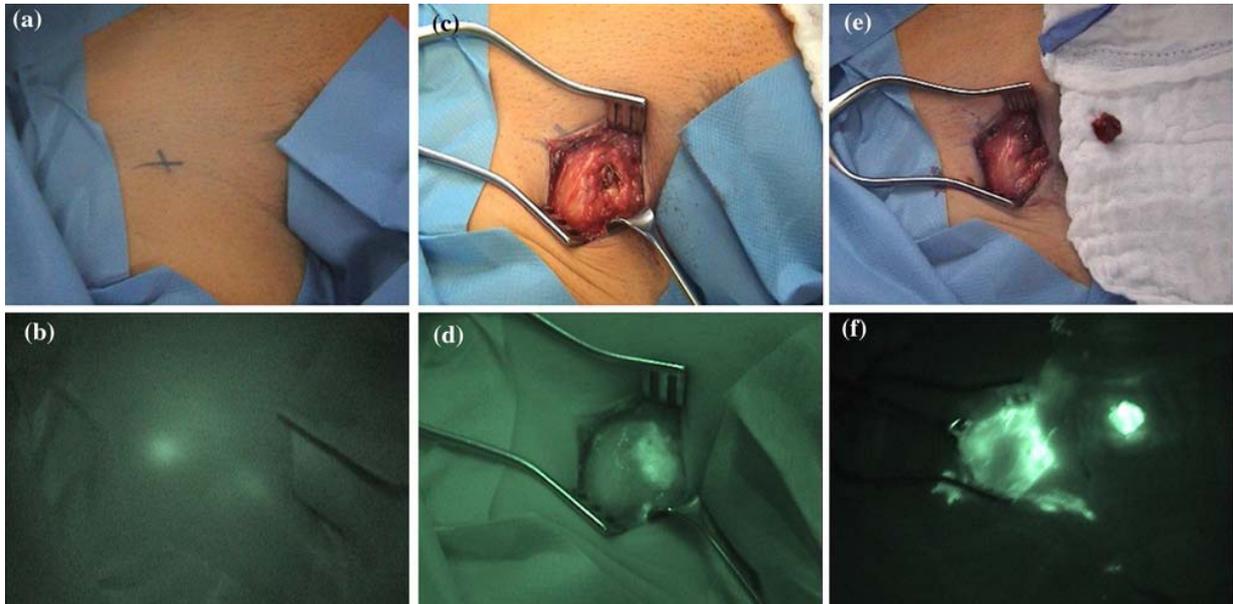
Lymphatisches Mapping mit Indocyanin Grün (ICG) Retention Fluoreszenz. Eine weiße helle Darstellung der Leistengegend des Patienten mit einem T1 Analkarzinom. (b) ICG-Fluoreszenz Lymphangiographie. Die lymphatische Drainage (Pfeile) und ein Sentinel-Lymphknoten (SLN) werden klar durch die ICG-Fluoreszenz dargestellt. ¹¹⁴



Die ICG-Fluoreszenzgesteuerte Navigation identifizierte mindestens einen SLN in 12 von 14 Patienten (Detektionsrate 85,7%). Die mittlere Anzahl der exziierten SLN betrug 1,7. Mit der Kombination aus Radiokolloid/ Blaufarbstoff wurde mindestens ein SLN in 11 von 14 Patienten gesichert (Detektionsrate 78,6%) und im Durchschnitt 1,4 SLN exziiert. Die monolaterale Migration des Tracers wurde in 7 von 9 Patienten mittels ICG- Fluoreszenz und in 7 von 10 Patienten mit der Radiokolloid/blauem Farbstoff-Methode nachgewiesen. Bilaterale SLN wurden in 3 von 12 Patienten durch die ICG-Fluoreszenz und in 2 von 11 Patienten durch die Radiokolloid/blauem Farbstoff identifiziert. Durch die ICG-Fluoreszenz gesteuerten Navigation konnten positive SLN in 2 von 12 Patienten (14,3%) unilateral detektiert werden, beide mit beidseits detektierten SLN. In der konventionellen Gruppe wurde ein positiver SLN in 2 von 11 Patienten beobachtet.

Abb. 7: Intraoperative SLN-Detektion/Exzision mittels ICG-Fluoreszenz

Sentinel Lymphknoten (SLN) Detektion von Indocyanin Grün (ICG) Retention Fluoreszenz. Präoperativ Raumlicht-Darstellung der rechten Leiste mit Kennzeichnung der SLN auf der Haut (a) Das entsprechende Fluoreszenz- Bild zeigt deutlich den SLN als helles Signal (b). Inguinale Inzision unter fluoreszenzgesteuerter Navigation (c, d). Nach Exzision (e), die Lymphknoten emittieren umfangreich Fluoreszenz aufgrund der ICG Akkumulation (f).¹¹⁴



Mit beiden Methoden wurden positive SLN in den gleichen zwei Patienten nachgewiesen. Es gab einen Patienten mit einem T1 Tumor und metastatischer Beteiligung eines inguinalen SLN. Bei einem anderen Patienten mit einem T4-Karzinom zeigte die Immunhistochemie ITC. Die detaillierten Ergebnisse der SLN-Detektion mit beiden Techniken sind in Tabelle 8 zusammengefasst.

Als postoperative Komplikationen traten in zwei Fällen Lymphozele und Lymphorrhoe als Folge der SLN Exzision auf. Beide Patienten wurden konservativ behandelt, eine erneute Operation war nicht erforderlich. Das Follow-up wurde für mindestens 5 Jahre geplant. Alle Patienten unterzogen sich einer Nachuntersuchung nach einem definierten Zeitplan, einschließlich klinischer Untersuchung, Anorektoskopie, Endosonographie des Anus mit Analkanal und inguinalem Ultraschall alle 3 Monate für 2 Jahre und alle 6 Monate für zusätzliche 3 Jahre. Keiner der Patienten mit negativem SLN entwickelte inguinalen LK-Metastasen nach einem medianen Follow-up von 44 Monate (Bereich: 15-60 Monate).

Tab. 8: Radiokolloid/Blaufarbstoff vs. ICG Fluoreszenz bei Analkarzinom

Analkarzinom (n=14)	Radiokolloid/Blaufarbstoff	ICG
Einheit	Nr. (%)	Nr. (%)
Anzahl Patienten total	14 (100%) vs.	14 (100%)
Patienten mit nachgewiesenen SLN	11 (78.6%) vs.	12 (85.7%)
Patienten mit positiven SLN	2 (14.3%) vs.	2 (14.3%)
LK: Lymphknoten; SLN: Sentinel Lymphknoten		

3.5 ICG-Fluoreszenz-gesteuerte Sentinel-Lymphknoten-Biopsie beim Magenkarzinom

Die Identifikation der SLN erfolgte nach transmesenterialer Visualisierung der Lymphgefäße. Die ICG aufnehmenden LK stellten sich als runde, klar fluoreszierende Flecken dar, die zur Identifizierung der SLN führten. Die durchschnittliche Anzahl detektierter und exzidierter SLN betrug dabei 3 (2-5 SLN) und konnte beim Magenkarzinom in 9 von 9 Patienten detektiert werden, was einer Detektionsrate von 100% entspricht. Die mittlere Anzahl exzidierter Lymphknoten im Rahmen der regionalen Lymphknotendissektion betrug 33 (Bereich: 24-41). Keiner der LK wies dabei eine grüne Färbung auf. Die klinisch pathologischen Daten aller Patienten sind in Tabelle 8 zusammengefasst. Vier von 9 Patienten (44%) zeigten einen metastatischen Lymphknotenbefall nach Lymphknotendissektion, die alle mittels ICG-Fluoreszenznavigation richtig detektiert werden konnten (Sensitivität 100%). In insgesamt 2 von 4 Fällen mit positiven SLN zeigte sich nur eine lymphonodale Beteiligung der SLN mit negativen non-SLN (NSLN). Alle Patienten mit positiven isolierten SLN oder Patienten mit positivem lymphonodalem Befund erhielten eine adjuvante Chemotherapie. Detaillierte Ergebnisse der SLN-Fluoreszenznavigation sind in Tabelle 9 aufgeführt.

Tab. 9: Sentinel Lymphknoten Status mit Fluoreszenz Navigation beim Magenkarzinom-

Magenkarzinom (n=9)		
	n	Prozent (%)
Anzahl Patienten total	9	100%
Patienten mit identifizierten SLN	9	100%
Patienten mit positiven LK	4	44%
Patienten mit positiven SLN	4	44%
Patienten mit positiven SLN, negative NSLN	2	22%
Patienten mit negative SLN und positive NSLN	0	0%
Sensitivität	4/4	100%
Falsch-negative Rate	0/4	0%
SLN: Sentinel-Lymphknoten; LK: Lymphknoten; NSLN: Non-Sentinel Lymphknoten		

3.6 ICG-Fluoreszenz-gesteuerte Sentinel-Lymphknoten-Biopsie beim Kolonkarzinom

Die Identifikation der SLN wurde durch transmesenteriale Visualisierung der Lymphgefäße erleichtert, gefolgt von der Becken-Lymphknoten-Exploration mit der Fluoreszenznavigation. ICG aufnehmende Lymphknoten erschienen als rund aussehende, klar differenzierende, Fluoreszenz emittierende Flecken. Nach durchgeführter Lymphographie folgte die SLN-Identifizierung. Insgesamt identifizierte die fluoreszenzgesteuerte ICG-Navigation im Mittel 1,7 SLN (Bereich: 0-5 SLN) in 24 von 25 Patienten (Detektionsrate: 96,0%). Dabei wies kein Lymphknoten eine grüne Färbung auf. Die SLN Biopsie für das Kolonkarzinom ergab einen Mittelwert von 1,7 SLN. Bei einem Patienten mit Kolonkarzinom wurde kein SLN erkannt; die histopathologische Dissektion ergab einen histopathologisch negativen Befund. Die mittlere Zahl der exziierten Lymphknoten betrug für das Kolonkarzinom 32,2 (Zwischen 10-143) einschließlich SLN. Die klinisch pathologischen Daten aller Patienten sind in Tabelle 5 zusammengefasst. Elf von 25 Patienten (44%) zeigten einen metastatischen Lymphknotenbefall nach lokoregionärer Dissektion. Die ICG Fluoreszenz

identifizierte metastasierte SLN in 9 von 11 Patienten nach histopathologischer Analyse, entsprechend dem SLN-Protokoll (Sensitivität 81,8%). In zwei Fällen, beide mit negativen SLN nach Hemikolektomie rechts bei Kolonkarzinom, ergab die Untersuchung einmal einen positiven und einmal einen negativen NSLN, was zu einer falsch-negativen Rate von 18,0% führte. Immunhistochemisch wurden in zwei von 11 Fällen isolierte Tumorzellen in den detektierten SLN entdeckt, die durch konventionelle histologische Methoden nicht detektiert wurden. In insgesamt 5 von 9 Fällen mit positiven SLN zeigte sich nur eine lymphonodale Beteiligung der SLN mit negativen NSLN. Alle Patienten mit positiven isolierten SLN oder Patienten mit positivem lymphonodalen Befund erhielten eine adjuvante Chemotherapie. Detaillierte Ergebnisse der SLN-Fluoreszenznavigation sind in Tabelle 10 aufgeführt.

Tab. 10: Sentinel Lymphknoten Status mit Fluoreszenz Navigation beim Kolonkarzinom

Kolonkarzinom (n=25)		
	n	Prozent (%)
Anzahl Patienten total	25	100%
Patienten mit identifizierten SLN	24	96%
Patienten mit positiven LK	11	44%
Patienten mit positiven SLN	9	36%
Patienten mit positiven SLN, negative NSLN	5	20%
Patienten mit negative SLN und positive NSLN	2	8%
Sensitivität	9/11	82%
Falsch-negative Rate	2/11	18%
SLN: Sentinel-Lymphknoten; LK: Lymphknoten; NSLN: Non-Sentinel Lymphknoten		

4 Diskussion

Auf Grundlage der gewonnenen Evidenz für die SLNB mit einer Reduktion der prozedurenbezogenen Morbidität⁶⁶ wurde die Technik unter Verwendung der Blaufarbstoffmethode, Radiokoloidmethode und/oder der Kombination beider, zunächst beim Mammakarzinom und Melanom eingeführt und etabliert. Durch die Verlässlichkeit der Methode wurden weitere solitäre Tumoren mit potentiell lymphonodaler Metastasierung identifiziert und die SLNB evaluiert.^{25,56,57,60} Die etablierten Methoden der SLNB erreichen in der Kombination hohe Detektionsraten und eine zufriedenstellende Sensitivität, um den prognostisch relevanten LK-Status bei solitären Tumoren sicher zu beurteilen. Es verbleiben jedoch Anwendungsnachteile und Risiken der verwendeten Indikatorsubstanzen.

4.1 ICG-Navigation beim Mammakarzinom

In dieser Studie wurde anhand von 44 Mammakarzinompatienten die SLNB durch den Fluoreszenzfarbstoff ICG untersucht. Mit einer Detektion des SLN in 43 von 44 Patienten, die einer Detektionsrate von 97,7% entspricht sowie einer Sensitivität von 94,4% wurde die Methode als akkurat demonstriert. Neben der hohen Präzision wurden keine unerwünschten Arzneimittelwirkungen in Zusammenhang mit dem injizierten ICG beobachtet, sodass die Sicherheit der Methode gezeigt werden konnte.

SLNB ist eine etablierte Methode zum Staging axillärer Lymphknoten bei Patienten mit Mammakarzinom im frühen Stadium ohne klinischen Anhalt für Lymphknotenmetastasen.^{10,67} Zur Beurteilung des axillären Lymphknotenstatus stellt die SLNB dabei einen selektiven und minimal-invasiven Ansatz dar.⁶⁸ Patienten mit negativem SLN profitieren von einer hohen diagnostischen Sicherheit, ohne die Notwendigkeit zur Durchführung einer ALND, mit einer signifikant geringeren Inzidenz von Taubheitsgefühlen, Schmerzen, eingeschränkter Beweglichkeit und verzögertem Arbeitsbeginn vs. post ALND.^{6,69} Die SLNB ist mit einer kürzeren Operationszeit, kürzerem Krankenhaus-Aufenthalt ohne Wunddrainage und vor allem mit einer deutlich verringerten Morbidität im Vergleich zu ALND verbunden.⁷⁰ Patienten, die sich einer SLNB mit negativem SLN unterzogen haben, zeigten ein verbessertes krankheitsfreies Überleben sowie Gesamtüberleben, im Vergleich zu lymphknotennegativen Patienten nach ALND.^{17,71} Der Grund für diese Beobachtung

kann mit der ausgedehnten histopathologischen Aufarbeitung der Lymphknoten begründet werden, die folglich zu einem genaueren axillären Staging, einer geringeren Rate von falsch-negativen Ergebnissen sowie einem reduzierten Stagingwechsel führt.^{72,73} Es wurde gezeigt, dass die SLNB zu einer erhöhten Lebensqualität mit reduzierter Morbidität führt.⁷⁴ Vor allem bei jüngeren Patienten mit Mammakarzinom im Frühstadium, zeigt sich nach isolierter SLNB ein reduziertes prozedurbezogenes Angstempfinden.⁷⁴

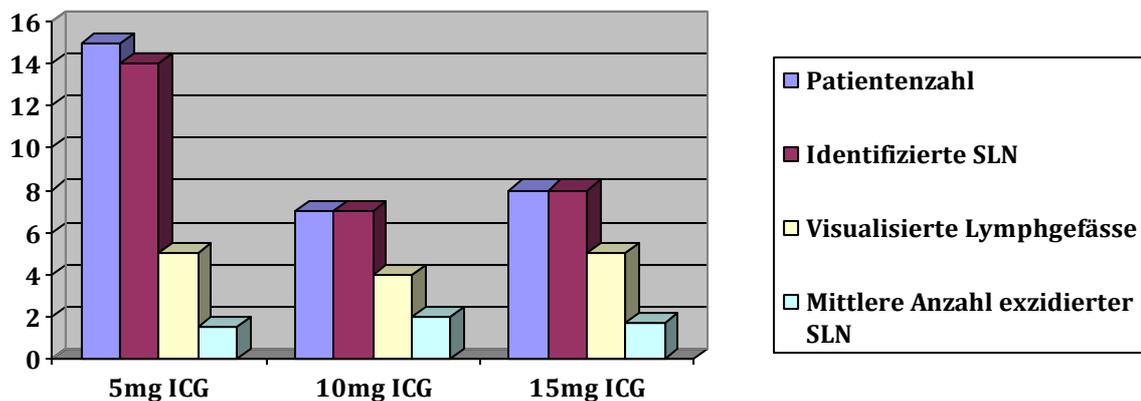
Mit Bezug auf vorhergehende Studien, in denen die SLNB Techniken evaluiert wurden, hat sich die Kombination aus Radiokolloid mit Lymphoszintigraphie und blauem Farbstoff für die intraoperative Navigation auf Grund der Detektionsraten und Sensitivität als Goldstandard in dem minimal-invasiven Staging durchgesetzt.^{11,75,76} Die randomisierte EORTC 10981-22023 AMAROS Studie untersuchte 2.000 Patienten, von denen 1.744 Patienten eine Kombination aus blauem Farbstoff und Radiokolloid erhielten. Bei einer SLN Identifikationsrate von 97% wurde in 34% der Patienten positiv befallene Lymphknoten detektiert.⁷⁷ Die subareoläre Injektion des Tracers hat sich dabei als sichere und einfache Methode zur Lymphographie erwiesen. Diese Technik wurde in klinischen Studien validiert⁷⁸, so dass viele Chirurgen diese Methode präferieren. Nicht zuletzt wurde dementsprechend diese Methode in die S3 Leitlinie zur Therapie des Mammakarzinoms der Deutschen Senologischen Gesellschaft aufgenommen.⁷⁹

Die Anwendung von ICG zur SLNB wurde in der Literatur erstmals für das Mammakarzinom 1999 durch Motomura beschrieben. Dieser zeigte bei einem Patientenkollektiv von 172 Patienten eine Detektion durch die farbstoffgestützte Methode bei 127 Patienten, entsprechend einer Detektionsrate von 73,8% und einer Sensitivität von 96,1%.¹⁰² In 40% der Fälle war der SLN der einzige positive LK. In einer kleineren Fallserie zeigten Kitai et al. 2005 die fluoreszenzgestützte Navigation anhand von 18 Patienten. Hierbei gelang es, den SLN in 17 von 18 Patienten richtig zu detektieren, entsprechend einer Detektionsrate von 94%.¹⁰⁴ Ziel dieser Studie war es die klinische Durchführbarkeit sowie die Präzision der ICG fluoreszenzgesteuerten SLNB zu validieren. Die Ergebnisse bestätigen, dass die retromamilläre Injektion von ICG sicher für das lymphatische Mapping ohne allergische Reaktionen oder lokaler Toxizität zur SLNB verwendet werden kann.

In einer früheren Studie konnten Murawa et al. die fluoreszenzgesteuerte SLN

Detektion in Abhängigkeit der injizierten ICG-Dosis validieren. Bei einer Detektionsrate von 97% konnten die Lymphgefäße mit zunehmender Dosis besser visualisiert werden. Die Sensitivität konnte nicht dosisabhängig verändert werden.¹³⁸ (Diagramm 1)

Diagramm 1: Fluoreszenzgesteuerte SLN-Detektion in Abhängigkeit der injizierten ICG-Dosis¹³⁸



Die hier ermittelten Detektionsraten von 97,7% für die SLN bei 44 Patienten war vergleichbar mit der Detektionsrate der Standardtechnik, bestehend aus der kombinierten Anwendung von Radiokolloid und Blaufarbstoff. Detektionsrate (97,7%), Sensitivität (94,4%) und falsch negative Rate (5,6%) waren ebenfalls ähnlich zu denen aus dem kombinierten Verfahren mit einer Detektionsrate von 95%.^{11,105}

Die Genauigkeit der ICG gestützter Fluoreszenznavigation kam nicht durch eine erhöhte Anzahl von untersuchten SLN zustande. Insgesamt wurden im Durchschnitt mit der fluoreszenzgesteuerten SLNB 2,0 SLN (zwischen 1,0-3,0 SLN) detektiert und exzidiert. Insgesamt zeigten die SLN nach Injektion von 20mg ICG keine Grünfärbung, jedoch ein helles Fluoreszenzsignal. Motomura et. al. verwendeten ICG in einer großen Gruppe von Mammakarzinompatienten (n=172) als Farbstoffgeführtes Verfahren ohne Fluoreszenz und erhielt eine Detektionsrate von weniger als 75%.¹⁰²

Ein wesentlicher Vorteil der Fluoreszenzfarbstoff-gestützten ICG Navigation ist die transkutane Echtzeitlymphographie und intraoperative SLN Identifizierung. In dieser Studie konnten bei 39 von 44 Patienten die zum SLN drainierenden lymphatischen Kanäle erfolgreich dargestellt werden (Abb. 2). Hama et al. führte die zweifarbige Spektral-Fluoreszenz-Lymphographie in vivo durch, um Einblick in die Drainage aus

unterschiedlichen lymphatischen Becken in einem SLN zu gewinnen, um mögliche Dissektionsstrategien ermitteln und beeinflussen zu können.¹⁰⁶ Kitai et al. konnten nach Injektion von 25mg ICG bei 18 Frauen mit Mammakarzinom erfolgreich mittels Fluoreszenznavigation die subkutanen lymphatischen Kanäle in 94% detektieren.¹⁰⁴ In einer anderen Studie mit 37 Patienten konnte in 73% der untersuchten Patienten mindestens ein bis zwei lymphatische Kanäle mittels ICG nachgewiesen werden.¹⁰¹ Die relativ niedrige lymphatische Visualisierungsrate in dieser Studie kann am ehesten durch eine Interferenz mit dem Blaufarbstoff erklärt werden, der simultan zum ICG injiziert wurde. Tagaya et al. analysierte in einer Machbarkeitsstudie 25 Patienten mit Fluoreszenz und Blaufarbstoff. In allen Fällen konnten die lymphatischen Kanäle detektiert werden.¹⁰⁷ In der aktuellen Studie war der SLN der einzig positiv detektierte LK in 12 von 23 nodal positive Patienten, inklusiv 7 Patienten mit konventionell positivem Lymphknoten und 5 Patienten mit positivem Lymphknotenstatus mit isolierten Tumorzellen. Die bemerkenswert hohe Rate von solitären positiven SLN (71%) unterstreicht die gute Sensitivität der ICG-Methode. Bis dato gibt es keinen Nachweis für die Akkumulation von ICG in metastatischen Lymphknoten.

Immunhistochemische Untersuchungen der negativen SLN an 26 Patienten erbrachten den Nachweis von zusätzlich 5 positiven Patienten mit isolierten Tumorzellen (19% der konventionell als negativ diagnostizierten und 11% aller untersuchten Patienten). Zwei dieser Patienten wurden einer sekundären ALND zugeführt ohne den histopathologischen Nachweis von lymphonodalen Metastasen. Einige Autoren identifizierten in ca. 10-15% der Patienten ITC.^{130,131} Hierbei blieb bisher die prognostische Signifikanz und diesbezüglich das optimale Management bei Patienten mit Stadienmigration bei positiven ITC unklar.¹¹⁰ Langer et al. zeigten, dass bei 96% der Patienten mit positiven ITC nach SLNB und verzögerter ALND keine Makro-Metastasen nachgewiesen werden können und somit die ALND keinen Benefit darstellte.¹¹¹ Patienten mit positiven ITC in den SLN, die nicht einer ALND unterzogen wurden, zeigten eine Rezidivrate zwischen 0 und 3,6%.^{112,113}

Nach unserer Erfahrung mit 44 Mammakarzinompatienten stellt die ICG fluoreszenzgesteuerte SLNB eine sichere und effektive Methode dar, minimalinvasiv und ohne zusätzliche Gewebsschädigungen sowie deutlich reduzierten Kosten im Vergleich zur Standardmethode. Die neue Methode erlaubt die transkutane Visualisierung der lymphatischen Kanäle sowie intraoperative Orientierung während der

SLN-Präparation mit einem 30 minütigen Zeitfenster ohne Fluoreszenzverlust. Die hier präsentierten Daten sollten bedacht interpretiert werden, da es sich hierbei um eine begrenzte Anzahl von Patienten handelt.

4.2 ICG-Navigation beim Analkarzinom

In dieser Studie wurde anhand von 14 Analkarzinompatienten die SLNB durch den Fluoreszenzfarbstoff ICG untersucht. Die ICG-fluoreszenzgesteuerte Navigation identifizierte mindestens ein SLN in 12 von 14 Patienten (Detektionsrate 85,7%). Mit der Radiokolloid/Blaufarbstoff Methode konnten in 11 von 14 Patienten SLNs detektiert werden (Detektionsrate 78,6%). In beiden Gruppen wurden jeweils 2 positive SLNs (14,3%) identifiziert. Schlussfolgernd konnte die ICG-fluoreszenzgesteuerte Navigation im direkten Vergleich eine höhere Detektionsrate als das Standardverfahren erzielen. Die Detektionsraten beider Methoden war jedoch niedriger als die bisher von anderen Studien berichteten Detektionsraten für die kombinierte Methode. Nichts desto trotz, diese Studie wurde erstellt, um die Machbarkeit der ICG Fluoreszenznavigation zu validieren. Dies beinhaltet auch eine lange Lernkurve mit einer limitierten Anzahl von Patienten. Insgesamt wurden keine unerwünschten Arzneimittelnebenwirkungen in Zusammenhang mit dem injizierten ICG beobachtet, sodass die Sicherheit der Methode gezeigt werden konnte.¹¹⁴

Beim Analkarzinom sind bisher verschiedene Techniken hinsichtlich der SLNB zur Anwendung gekommen. Die Nutzung von Blaufarbstoff, Radiokolloid oder einer Kombination aus beidem ist Voraussetzung zur Erlangung einer hohen Detektionsrate sowie einer ausreichend großer Sensitivität.⁴⁴ Damin et al. schlussfolgerten in einer retrospektiven Datenanalyse aus fünf publizierten Studien mit insgesamt 48 eingeschlossenen Patienten eine SLN Detektion zwischen 66-100%.⁸⁰ Lymphknotenmetastasen konnten hierbei in 7,1- 42% der Fälle detektiert werden. In einer kleineren Studie konnten Gretschel et al. bei 36 von 40 Patienten mit Analkarzinom mindestens einen SLN detektieren sowie den lymphatischen Abfluss visualisieren (mesenterial, inguinal und iliakal). Sie schlussfolgerten, dass die SLNB beim Analkarzinom effizient durchzuführen sei und hinsichtlich der Anwendung einer möglichen Radiotherapie unterstützend in Betracht gezogen werden kann.²⁵

Das Grundprinzip der SLNB beim Analkarzinom stellt eine verbesserte lymphonodale

Stadieneinteilung dar. Standardtechniken für die SLNB sind derzeit die Radiokolloid-, Blaufarbstoff-Methode oder eine Kombination aus beiden Methoden. Bis jetzt gibt es nur wenige Studien die diese Techniken für das Analkarzinom evaluiert haben. Damin et al. haben die Ergebnisse von 104 Patienten aus fünf Studien zusammengefasst.⁸⁰ Die hierbei ermittelten Detektionsraten variierten zwischen 67% und 100%. Lymphknotenmetastasen konnten in ca. 25% der Patienten diagnostiziert werden. In einigen Studien erreicht die mittels Radiokolloid und Blaufarbstoff durchgeführte SLNB Detektionsraten von bis zu 100%, während die isolierte Anwendung von Radiokolloid oder Blaufarbstoff niedrigere Detektionsraten aufwies.^{59,75,93} Diese vielversprechenden Ergebnisse mit der kombinierten Detektionsmethode können dadurch erklärt werden, dass beide Methoden, transkutane Visualisierung und intraoperative Lymphographie, verwendet werden können. Die hier präsentierten Daten bestätigen die Machbarkeit der fluoreszenzgesteuerten inguinalen SLNB bei Analkarzinompatienten mit klinisch negativem Lymphknotenstatus. Diese Technik erlaubt die intraoperative SLN Detektion durch transkutane lymphatische Darstellung sowie in situ Lymphographie (Abb. 3-4). Bobin et al. konnten in alle 33 untersuchten Analkarzinompatienten mittels kombinierter Technik den SLN richtig identifizieren.¹¹⁵ Lymphknotenmetastasen konnten in 21% der Fälle diagnostiziert werden. In einer weiteren Studie wurde bei 12 untersuchten Patienten, durch die kombinierte Methode, eine Detektionsrate von 66% erzielt. In acht Fällen wurde dieser entfernt, von denen zwei metastatisch befallen waren.⁹³ In der aktuellen Studie wurde mit beiden Methoden (Radiokolloid/Blaufarbstoff vs. ICG) ebenfalls zwei metastatisch befallene SLN detektiert. Ein Patient mit einem T1 Karzinom und metastatischer Beteiligung des inguinalen SLN wurde einer erweiterten Radiotherapie mit inguinaler Bestrahlung unterzogen. Der zweite Patient zeigte ITC in den SLNs. Auf Grund des fortgeschrittenen Tumorstadiums (T4) hatte dies jedoch keinen Einfluss auf die weitere Therapie. Zum jetzigen Zeitpunkt gibt es noch keinen Konsens über die optimale Therapie bei Patienten mit klinisch negativen LK. Die prophylaktische inguinale Bestrahlung ist in 2%-3% mit akuter Toxizität sowie in 30% mit Langzeitkomplikationen assoziiert. Sie kann jedoch effektiv die inguinale Rezidivrate reduzieren.¹¹⁶ Die fluoreszenzgesteuerte SLNB kann zur Selektion von stadienadaptierten Patienten zur inguinalen Bestrahlung helfen, besonders bei T1 und T2 Tumoren mit reduziertem Risiko für Lymphknotenmetastasen. Nicht zu vergessen ist die Tatsache, dass strahlenbedingte Komplikationen bei Patienten mit negativen LK

vermieden werden können und damit zu einer erhöhten Lebensqualität führen. Keiner der in dieser Studie einbezogenen 12 Patienten mit negativen LK, die sich nicht einer inguinalen Radiatio unterzogen haben, entwickelte metachrone Metastasen nach einem mittleren Follow-up von 44 Monaten. Andere Autoren berichten von selektierten Patienten, die sich nicht einer elektiven inguinalen Bestrahlungstherapie unterzogen haben. Das Risiko für das Auftreten von metachron inguinalen Metastasen lag dabei bei ca. 8%.^{21,117}

4.3 ICG-Navigation beim Magenkarzinom

In dieser Studie wurde die fluoreszenzgesteuerte SLNB mittels ICG evaluiert und validiert. Die Ergebnisse unterstreichen die erst kürzlich präsentierten Daten für die SLNB beim Magenkarzinom mit vielversprechenden Detektionsraten und akzeptablen falsch-negativen Raten.¹¹⁸ Insgesamt identifizierte die ICG-Fluoreszenzdetektion in dieser Studie im Mittel 3 SLN (Bereich 2-5 SLN) mit einer Detektionsrate von 100% sowie einer Sensitivität von 100%. Vier von 9 Patienten (44%) zeigten einen metastatischen Lymphknotenbefall nach Lymphknotendisektion, die alle mittels ICG-Fluoreszenznavigation richtig detektiert wurden (Sensitivität 100%). Auch Immunhistochemisch konnte in den negativen SLN keine ITC detektiert werden. Die zu exzidierenden SLN konnten dabei transmesenterial gut visualisiert und anschließend entnommen werden. Diese Studie erzielte insgesamt höhere Detektions- und Sensitivitätsraten, als bisher in der Literatur vorbeschrieben. Ursächlich hierfür könnte einerseits die limitierte Anzahl von Patienten sein, andererseits die stetig steigende Lernkurve in der Anwendung der ICG-Fluoreszenznavigation.

Die erstmalige Anwendung des SLNK auf das Magenkarzinom erfolgte durch Hirasuka et al. im Jahre 2001. Dabei konnten sie den SLN mit Indocyanin Grün in 73 von 74 Patienten richtig detektieren, entsprechend einer Detektionsrate von 99% und einer Sensitivität von 90%.²⁸ Im Jahre 2002 zeigten Gretschel et al. die Durchführbarkeit der SLNB mittels Radiokolloid an 15 Patienten mit Magenkarzinom der Tumorklassifikation T 1-3. Als Ergebnis konnte in 14 von 15 Patienten (93% Detektionsrate) mindestens ein SLN detektiert werden, von denen 9 metastatisch befallen waren. In 8 von 9 Patienten war der SLN richtig positiv, entsprechend einer Sensitivität von 89%.³² Eine Steigerung der Sensitivität konnte dabei selbst durch die Anwendung kombinierter Methoden,

Radiokolloid und Blaufarbstoff, nicht erreicht werden.⁵⁶ Japanische Untersuchungen zeigen, dass insbesondere Patienten mit einem Frühstadium-Magenkarzinom von der individuellen Lymphknotenuntersuchung profitieren.³⁰

Es lässt sich festhalten, dass dieser minimal invasive Zugang eine individualisierte Lymphadenektomie ermöglicht und dabei die perioperative Morbidität, bei gleichzeitiger Besserung der postoperativen Organfunktion, senkt.⁸¹

Die meisten bisher durchgeführten Studien zur SLNB für Magenkarzinome haben hauptsächlich Radiokolloid, Blaufarbstoff oder eine Kombination aus beidem verwendet. Auf Grund der Heterogenität hinsichtlich der Detektionstechnik mit unterschiedlichen Ergebnissen gibt es bis dato keine Definition zur idealen Methode der SLNB bei dieser Tumorentität. In der Literatur wird bei der ICG-fluoreszenzgesteuerten SLNB für das Magenkarzinom von Detektionsraten zwischen 94,7% bis 100% mit einer falsch-negativen Rate von 0% bis 23,5% berichtet.^{119,120} Durch die Anwendung der konventionellen Methode zur SLNB wurden beim Magenkarzinom Sensitivitäten zwischen 67% und 95% beschrieben.^{39,121} Vordringlich diene die ICG Fluoreszenzlymphographie bisher der Optimierung des lymphonodalen Status oder der Detektion abnormal laufender Drainagewege abseits des Resektionsbereiches.¹²² Ishikawa untersuchte die laparoskopische SLNB mittels endoskopischer Kamera und zeigte mit einer Detektionsrate von 94% die Durchführbarkeit dieser Methode.¹²³

Diese Studie bestärkt Ergebnisse aus vorangegangenen Studien an Magenkarzinompatienten mit SLNB als machbares Verfahren hinsichtlich weiterer therapeutischen Strategien, besonders für das Frühstadiumkarzinom.^{56,122} Die ICG-fluoreszenzgesteuerte SLNB verbindet dabei die Vorteile der Radiokolloid und Blaufarbstoffmethode. Die Technik ist einfach durchzuführen und die Geräte gut handhabbar. Es ist davon auszugehen, dass die klinische Akzeptanz konstant zunehmen könnte. Bei einer limitierten Anzahl von Patienten in dieser Studie, sollten diese Ergebnisse mit Vorsicht betrachtet werden. Weitere prospektive Studien sind hierbei angebracht, um die exakte Rolle dieser Methode einordnen und möglicherweise in neue Diagnosekonzepte integrieren zu können. Diese Daten rechtfertigen weitere Studien mit der ICG-fluoreszenzgesteuerten SLNB.

4.4 ICG-Navigation beim Kolonkarzinom

In dieser Studie wurde die ICG-fluoreszenzgesteuerte SLNB auch für das Kolonkarzinom evaluiert. Die Ergebnisse unterstreichen die erst kürzlich präsentierten Daten zur Durchführbarkeit der ICG-fluoreszenzgesteuerten SLNB bei Kolonkarzinom mit vielversprechenden Detektionsraten und akzeptablen falsch-negativ Raten.¹¹⁸ Eine unerwünschte Arzneimittelwirkung konnte in dieser Studie in Zusammenhang mit dem injizierten ICG nicht beobachtet, so dass die Sicherheit der Methode gezeigt werden konnte.

Insgesamt identifizierte die ICG-Fluoreszenzdetektion im Mittel 1,7 SLN (Bereich: 0-5 SLN) in 24 von 25 Patienten (Detektionsrate: 96,0%). Kein Lymphknoten wies eine grüne Färbung auf. Elf von 25 Patienten (44%) zeigten metastatischen Lymphknotenbefall nach mesenterialer LK Dissektion. Die ICG-Fluoreszenz identifizierte in 9 von 11 Patienten nach histopathologischer Analyse metastasierte SLN, entsprechend einer Sensitivität von 81,8%. Immunhistochemisch wurden in zwei Fällen isolierte Tumorzellen in den detektierten SLN entdeckt, die durch konventionelle histologische Methoden nicht detektiert wurden. In insgesamt 5 von 9 Fällen mit positiven SLN zeigte sich nur eine lymphonodale Beteiligung der SLN mit negativen NSLN.

Die routinemäßige Bestimmung des nodalen Status beim Kolonkarzinom ist im Wesentlichen von der Detektionsmethode, der histopathologischen Untersuchung sowie von der Qualität der chirurgischen Lymphknotendissektion abhängig.⁸² Üblicherweise erfolgt die Detektion des SLN mittels blauen Farbstoffs, Radiokolloid oder einer Kombination aus beidem.^{56,83,84} Bembenek et al. evaluierten prospektiv-randomisiert im Jahre 2005, ob die SLNB das Staging für das Kolonkarzinom verbessern könnte. Letztlich konnten sie dabei in 38 von 45 Patienten im Durchschnitt 2 SLN detektieren, mit einer Detektionsrate von 84% und Sensitivität von 79%. In 32% der Fälle gelang sogar ein Upstaging mit einer so genannten Stadienmigration.⁸² Kelder et al. konnten in einer größeren multizentrischen Studie die Durchführbarkeit der SLNB an 69 Patienten zeigen und erzielten dabei eine Detektionsrate von 97% sowie eine Sensitivität 89%. Die dabei verwendete Methode war Blaufarbstoff.⁸⁵ Da die Ergebnisse von der Art der Detektionstechnik variieren, wird vermehrt die Standardisierung einer Detektionstechnik empfohlen, um die prognostische Aussagekraft des SLN beim Kolonkarzinom genau beurteilen und eine adjuvante Therapie rechtfertigen zu können.^{29,86-88} Nicht zuletzt

erscheint der Lymphknotenstatus der wichtigste prognostische Faktor auch für das Kolonkarzinom zu sein. Die SLNB ist dabei eine gut durchführbare Methode zur Festlegung dieses Status, die weiterhin hinsichtlich der noch hohen falsch negativen Detektionsrate untersucht werden muss.^{38,85,89}

Die meisten bisher durchgeführten Studien zur SLNB für Kolonkarzinome haben hauptsächlich Radiokolloid, Blaufarbstoff oder eine Kombination aus beidem verwendet. Auf Grund der Heterogenität hinsichtlich der Detektionstechnik mit unterschiedlichen Ergebnissen gibt es bis dato keine Definition zur idealen Methode der SLNB bei dieser Tumorentität. Beim Kolonkarzinom zeigten konventionelle Methoden Detektionsraten zwischen 81% und 98% und eine Sensitivität von bis zu 90%.^{38,124} Wie auch in dieser Studie nachgewiesen, postulierten Park et al., dass zur SLN Identifizierung die ex vivo Traceranwendung genau so effektiv sei, wie in vivo.¹²⁴ Ein Upstaging konnte in der aktuellen Studie in 33% der Fälle durch Nachweis von isolierten Tumorzellen erzielt werden. Diese Patienten unterzogen sich einer adjuvanten Chemotherapie. In einer anderen Studie wird bei Patienten mit Kolonkarzinom ebenfalls in 33% der Fälle von einer Stadienmigration berichtet.¹²⁵ Nichts desto trotz bleibt die prognostische Signifikanz und das optimale Management bei ITC-Nachweis und der damit verbundenen Stadienmigration unklar.¹¹⁰ Die in dieser Studie erzielten Daten mittels der ICG-Fluoreszenz liegen deutlich über den in der Literatur dokumentierten, durchschnittlichen Detektionsraten/Sensitivitätsraten (84%-97%) zur SLN Detektion mit den konventionellen Methoden. Wie die konventionellen Methoden, scheint die ICG-Lymphographie nicht durch den BMI beeinflusst zu sein.¹²⁶ Bisher zielt die ICG Fluoreszenzlymphographie darauf hin, den lymphnodalen Status zu optimieren, sowie anormale lymphatische Drainagen abseits der Resektionsbereiche zu identifizieren.¹²² In einigen Studien wurde sogar die Möglichkeit der laparoskopischen SLNB als minimalinvasives Verfahren vorgeschlagen.¹²⁷

4.5 Methodenkritik

Es verbleiben Kritikpunkte für die Methodik dieser Studie; in die Studienpopulation miteinbezogen wurden Patienten mit bereits fortgeschrittenen Stadium nach histopathologischer Untersuchung. Dies könnte die Ergebnisse dieser Studie beeinflusst haben. Obwohl für das Kolonkarzinom die falsch-negative Rate konventioneller Methoden durch die fluoreszenzgesteuerte Lymphographie gesenkt

werden konnte und die Methode für das Mammakarzinom, Analkarzinom und Magenkarzinom vergleichbare Ergebnisse aufzeigte, bedarf es dennoch weiterer Optimierungsansätze mit größerer Fallzahl.

Diese Studie bestärkt Ergebnisse aus vorangegangenen Studien als machbares und stadienveränderndes Verfahren hinsichtlich weiterer therapeutischer Strategien.^{86,126,128}

4.6 Alternative Techniken

Die lymphatische Darstellung, Lymphographie und Lymphknotendetektion inbegriffen, wurde bereits durch mehrere radiologisch bildgebende Verfahren näher untersucht. Neben den etablierten Verfahren und der Fluoreszenzfarbstoff-gestützten Technik,¹²⁹ wurden die CT-Lymphographie,¹³⁰ die Fusionsbildgebung mit dreidimensionaler Single-Photon Emission Computertomographie (3D-SPECT / CT)¹³¹, FDG-PET-CT¹³³ und die indirekte MR-Lymphographie untersucht.¹³⁴

Die CT-Lymphographie konnte erfolgreich zur Darstellung von drainierenden Lymphgefäßen sowie SLN eingesetzt werden, so dass es als potentielle Methode zur präoperativen SLN Detektion beim Mammakarzinom vorgeschlagen wurde.¹³⁰ In einer Studie konnte mittels CT-Lymphographie mit einem nicht-ionischen Kontrastmittel in 11 Fällen (73%) ein verzögerter Lymphabfluss zu den SLN, und in 10 Fällen (67%) ein verzögerter SLN nachgewiesen werden.¹³⁵ Die dabei erzeugte dreidimensionale Darstellung konnte in 83%-87% der Fälle die anatomischen Beziehungen von Lymphgefäßen, SLN und umgebende Strukturen verdeutlichen.^{135,136} Das 3D-SPECT/CT konnte in 97,3% der Patienten präoperativ die anatomische Lokalisation der SLN klar und deutlich visualisieren.¹³² Bender et al. zeigten, dass die kombinierte Anwendung von SPECT/CT und (99m)Tc-sulfid die SLN Lokalisation verbessere, womit das Risiko von zufälliger LK-Bestrahlung minimiert werden konnte.¹³⁷ Sie gewannen durch diese Methode in 70% der Fälle zusätzliche Informationen hinsichtlich der anatomischen Verhältnisse.¹³¹

Die indirekte MR Lymphographie mit extrazellulärem Gadolinium-Kontrastmittel fand bei Patienten zur Detektion der Brust SLN eine erfolgreiche Anwendung, bei der die Verbindung zwischen dem SLN und den von der Injektionsstelle drainierenden lymphatischen Gefäßen klar visualisiert werden konnte. Diese Anwendung galt als akkurate Methode zur Detektion der SLN und SLNB bei Mammakarzinompatienten.¹³⁴ Die Identifikationsrate lag in dieser Studie bei 95,7%, bei einer Sensitivität von 90,9%

und einer falsch-negativen Rate von 9,1%. Ein Großteil dieser Techniken ist aufgrund der niedrigen Evidenz und gerätetechnischen Probleme in Studien verblieben. Es sind hierbei weitere Modifikationen notwendig, die diese Techniken nutzbar machen können.

Obwohl die in der Literatur publizierten Patientenzahlen noch gering sind, scheint die fluoreszenzgesteuerte SLNB eine risikoarme und kostengünstige Alternative zu den bisherigen Detektionsmethoden zu sein. Hierbei sollte in weiteren Studien auf ein höheres Patientenkollektiv zurückgegriffen werden. Ein Schwachpunkt in der ICG gesteuerten SLNB war anfänglich die Kamera des Fluoreszenz-Navigation-Systems. Da jegliche Lichtquellen einen Störfaktor darstellten und damit die SLN-Detektion negativ beeinflusst haben, musste intraoperativ die OP-Beleuchtung komplett ausgeschaltet werden. Diese Problematik wurde jedoch behoben, so dass die neuen Systeme (z.B. Photodynamic Eye, PDE; Hamatsu Photonics, Herrsching am Ammersee, Deutschland) unter Raumlichtbedingungen eingesetzt werden können. Sie erlauben eine akkurate und präzise Detektion bei normaler OP-Beleuchtung. Des Weiteren erfordert die ICG-Fluoreszenzdetektion kostenaufwendige Investitionen (ca. 25.000 €). Im Gegenzug sind die Untersuchungskosten dabei wesentlich niedriger im Vergleich zu den herkömmlichen Methoden (150 vs. 300€). Insgesamt lässt sich postulieren, dass die fluoreszenzgesteuerte ICG Navigation ein breites Einsatzspektrum für die SLNB bei solidären Tumoren unterschiedlicher Entitäten bietet. Somit erscheint die Investition in diese Apparatur angemessen.

4.7 Ausblick

Die ICG gesteuerte Fluoreszenznavigation konnte als sichere und akkurate Methode für die Lymphographie im Rahmen der SLNB demonstriert werden.^{101,104,118,120,138,139} Die bisher verfügbaren Navigationssysteme, haben eine Verbreitung der Fluoreszenzfarbstoff-gestützten Lymphographie ermöglicht und die Technik klinisch validiert. Es verbleiben jedoch noch einige Nachteile bei den bisher verfügbaren Geräten, vor allen Dingen im Hinblick auf die Ergonomie, des Penetrationsvermögens, der Auflösung und Tiefenschärfe sowie der Integrierung eines Fokus bzw. eines Weitwinkellinsensystems. Die Verbesserung dieser Aspekte wird sicherlich noch zu einer breiteren Dissemination dieser Anwendungsgebiete führen mit potentieller

Ausweitung der Indikation auf nicht maligne Pathologien des Lymphgefäßsystems sowie Visualisierung der Mikrozirkulation.¹³⁹

5 Zusammenfassung

Der Lymphknotenstatus gilt für eine Vielzahl solitärer Tumoren als ein wichtiger und unabhängiger prognostischer Faktor in der onkologischen Therapie. Anfänglich erfolgte das Lymphknoten-Staging durch radikale Dissektion zur Diagnostik und Therapie. Durch dieses Vorgehen wurden erhöhte postoperative Komplikationen, wie z.B. die Entwicklung eines Lymphödems oder digestive Einschränkungen in Kauf genommen. Mit dem Ziel einer individualisierten und minimalinvasiven Stagingmethode zur Senkung der Prozedur-assoziierten Morbidität wurde die Sentinel-Lymphknoten-Biopsie (SLNB) entwickelt. Obwohl die Methode in der Regel mit der Kombination des Radionuklids und der Blaufarbstoffmethode mit guter Sensitivität und Detektionsrate etabliert ist, verbleiben Nachteile, wie z.B. radioaktive Exposition und toxische Reaktionen.

In der vorliegenden Arbeit wurde eine neue Methode für das minimalinvasive Lymphknotenstaging durch die neue Fluoreszenzfarbstoff-gestützte Sentinel-Lymphknoten-Biopsie mit Indozyaningrün (ICG) und einer Infrarotkamera entwickelt und untersucht.

Insgesamt wurden 92 Patienten in die Studie eingeschlossen, die einer Fluoreszenzfarbstoff-gestützten SLNB zugeführt wurden. Davon waren 44 Mamma-, 14 Anal-, 9 Magen- und 25 Kolonkarzinome. Als Zielparameter wurden die Detektionsrate, Sensitivität und die falsch-negativ Rate definiert bei allen Patienten mit regionaler Lymphknotendissektion. Intraoperativ erfolgte die transkutane SLN-Detektion sowie die *real-time* Lymphographie mittels Indocyanin Grün (ICG) - Fluoreszenz – Navigation mittels einer Nah-Infrarot-Kamera.

Der Transport von ICG durch die Lymphgefäße aus dem peritumoralen Areal bis zu den SLN konnte klar und sicher mit der Nah-Infrarot-Kamera sichtbar gemacht werden. Der Transport von ICG entlang der Lymphgefäße konnte in Echtzeit beobachtet werden mit anschließender Markierung der lokalen Anreicherung am Ende der lymphatischen Gefäße. Die Akkumulation des hellen Fluoreszenz-Signals zeigte die zu exzidierenden SLN, die nach erfolgreicher Biopsie erneut auf die Fluoreszenzanregung überprüft wurden. Die SLN-Identifikationsrate lag in dieser Studie bei 95,7%, bei einer Sensitivität von 90,9% und einer falsch-negativen Rate von 9,1%. Die peritumorale Injektion von ICG führte bei keinem der 92 Patienten mit Mammakarzinom, Analkarzinom, Magenkarzinom oder Kolonkarzinom zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen.

Von 68 tumorpositive Patienten zeigten 19 einen isolierten Befall des Sentinel-Lymphknotens. Ein Upstaging erfolgte immunhistochemisch in 9% der Patienten.

Die Analyse der solitären Tumoren zeigte für die neue Methode der ICG gesteuerten Fluoreszenznavigation eine hohe Detektionsrate und hohe Sensitivität bei geringer falsch-negativ Rate. Die Ergebnisse der limitierten Patientenzahl lassen den Schluss zu, dass das Verfahren sicher durchführbar ist und nach Fortsetzung mit einer größeren Fallzahl vergleichbar zu sein scheint mit den bisher verwendeten Methoden. Als wesentlicher Vorteil der Fluoreszenzmethode gegenüber den bestehenden Techniken konnte die transkutane Lymphographie in Echtzeit und die gleichzeitige intraoperative Navigation dargestellt werden.

- Hirche C., Mohr Z., Kneif S., **Doniga S.**, Murawa D., Strik M., Hünerbein M. Ultrastaging of colon cancer by sentinel node biopsy using fluorescence navigation with indocyanin green. Int J Colorectal Dis. 2012 Mar;vol. 27(3) pp. 319-24

6 Literaturverzeichnis

1. Hermanek P. pTNM and residual tumor classifications: problems of assessment and prognostic significance. *World J Surg* 1995; 19:184-190.
2. Deans GT, McAleer JJ, Spence RA. Malignant anal tumours. *Br J Surg* 1994; 81:500-508.
3. Bonnema J, van de Velde CJ. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *Ann Oncol* 2002; 13:1531-1537.
4. Jakesz R, Hausmaninger H, Kubista E et al. Randomized adjuvant trial of tamoxifen and goserelin versus cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil: evidence for the superiority of treatment with endocrine blockade in premenopausal patients with hormone-responsive breast cancer--Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial 5. *J Clin Oncol* 2002; 20:4621-4627.
5. Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer* 1989; 63:181-187.
6. Schrenk P, Rieger R, Shamiyeh A et al. Morbidity following sentinel lymph node biopsy versus axillary lymph node dissection for patients with breast carcinoma. *Cancer* 2000; 88:608-614.
7. Stamatakos M, Stefanaki C, Kontzoglou K et al. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: a systematic review. *Onkologie* 2010; 33:121-126.
8. Cabanas RM. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer* 1977; 39:456-466.

9. Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 1999; 49:33-64, 1.
10. Bonnema J, van de Velde CJ. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *Ann Oncol* 2002; 13:1531-1537.
11. Cox CE, Pendas S, Cox JM et al. Guidelines for sentinel node biopsy and lymphatic mapping of patients with breast cancer. *Ann Surg* 1998; 227:645-651.
12. Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR et al. American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23:7703-7720.
13. Estourgie SH, Nieweg OE, Olmos RA et al. Lymphatic drainage patterns from the breast. *Ann Surg* 2004; 239:232-237.
14. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB et al. Technical outcomes of sentinel-lymph-node resection and conventional axillary-lymph-node dissection in patients with clinically node-negative breast cancer: results from the NSABP B-32 randomised phase III trial. *Lancet Oncol* 2007; 8:881-888.
15. Bembenek AE. Das Wächterlymphknoten-Konzept- Entwicklung und klinisch-wissenschaftliches Potential beim Mamma- und kolorektalen Karzinom. Habilitationsschrift . 2007. Ref Type: Abstract
16. Krag DN, Weaver DL, Alex JC et al. Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe. *Surg Oncol* 1993; 2:335-339.

17. Langer I, Guller U, Hsu-Schmitz SF et al. Sentinel lymph node biopsy is associated with improved survival compared to level I & II axillary lymph node dissection in node negative breast cancer patients. *Eur J Surg Oncol* 2008.
18. Ryan DP, Compton CC, Mayer RJ. Carcinoma of the anal canal. *N Engl J Med* 2000; 342:792-800.
19. Schlag PM, Hunerbein M. Anal cancer: multimodal therapy. *World J Surg* 1995; 19:282-286.
20. Myerson RJ, Kong F, Birnbaum EH et al. Radiation therapy for epidermoid carcinoma of the anal canal, clinical and treatment factors associated with outcome. *Radiother Oncol* 2001; 61:15-22.
21. Gerard JP, Chapet O, Samiei F et al. Management of inguinal lymph node metastases in patients with carcinoma of the anal canal: experience in a series of 270 patients treated in Lyon and review of the literature. *Cancer* 2001; 92:77-84.
22. Zimmermann F. Radio- und Radiochemotherapie des Analkarzinoms. *Onkologe* 2007.
23. Nigro ND, Vaitkevicius VK, Considine B, Jr. Combined therapy for cancer of the anal canal: a preliminary report. *Dis Colon Rectum* 1974; 17:354-356.
24. Mendenhall WM, Sombeck MD, Speer TW et al. Current management of squamous cell carcinoma of the anal canal. *Surg Oncol* 1994; 3:135-146.

25. Gretschel S, Warnick P, Bembenek A et al. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in epidermoid carcinoma of the anal canal. *Eur J Surg Oncol* 2008; 34:890-894.
26. Gretschel S. Optimierung der chirurgischen Therapie des Magenkarzinoms durch neue chirurgische Diagnoseverfahren und prädiktive Molekulare und zellbiologische Marker. 2008. Ref Type: Thesis/Dissertation
27. Michael Gnant, Schlag Pm PM. Magenkarzinom. Springer-Verlag; 2008.
28. Hiratsuka M, Miyashiro I, Ishikawa O et al. Application of sentinel node biopsy to gastric cancer surgery. *Surgery* 2001; 129:335-340.
29. Kitagawa Y, Fujii H, Mukai M et al. Radio-guided sentinel node detection for gastric cancer. *Br J Surg* 2002; 89:604-608.
30. Ichikura T, Morita D, Uchida T et al. Sentinel node concept in gastric carcinoma. *World J Surg* 2002; 26:318-322.
31. Miwa K, Kinami S, Taniguchi K et al. Mapping sentinel nodes in patients with early-stage gastric carcinoma. *Br J Surg* 2003; 90:178-182.
32. Gretschel S, Bembenek A, Ulmer C et al. [Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in gastric cancer]. *Chirurg* 2003; 74:132-138.
33. Schlag PM, Hauser H., Mann M. et al. *Chirurgische Onkologie*. New York, Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; 2008.
34. Riede U., Schaefer H. *Allgemeine und spezielle Pathologie*. Georg Thieme Verlag; 1993.

35. Schmiegel W. et al. S3-Leitlinien "Kolorektales Karzinom". Zeitschrift für Gastroenterologie . 2004. Ref Type: Abstract
36. Henne-Bruns D., Düring M., Kremer B. et al. Chirurgie, Duale Reihe. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2003.
37. Link KH, Sagban TA, Morschel M et al. Colon cancer: survival after curative surgery. Langenbecks Arch Surg 2005; 390:83-93.
38. Cahill RA, Bembenek A, Sirop S et al. Sentinel node biopsy for the individualization of surgical strategy for cure of early-stage colon cancer. Ann Surg Oncol 2009; 16:2170-2180.
39. Bembenek A, String A, Gretschel S et al. Technique and clinical consequences of sentinel lymph node biopsy in colorectal cancer. Surg Oncol 2008; 17:183-193.
40. Gumpert SL, Lyall D, Zimany A. A radical axillary lymph node dissection for malignancy. Indications and technique. Arch Surg 1961; 83:227-230.
41. Rendal M, Patey DH. Efficiency of axillary clearance in operations for carcinoma of the breast: lymphographic observations. Br J Surg 1965; 52:565-568.
42. Rutgers EJ. Sentinel node procedure in breast carcinoma: a valid tool to omit unnecessary axillary treatment or even more? Eur J Cancer 2004; 40:182-186.
43. Hirche C, Mohr Z, Kneif S et al. The role of nodal staging in breast cancer. Past, present and future. Minerva Chir 2010; 65:537-546.

44. Bembenek A, Gretschel S, Schlag PM. Sentinel lymph node biopsy for gastrointestinal cancers. *J Surg Oncol* 2007; 96:342-352.
45. Gray JH. Studies of the regeneration of lymphatic vessels. *J Anat* 1940; 74:309-335.
46. GOULD EA, WINSHIP T, PHILBIN PH et al. Observations on a "sentinel node" in cancer of the parotid. *Cancer* 1960; 13:77-78.
47. WEINBERG J, GREANEY EM. Identification of regional lymph nodes by means of a vital staining dye during surgery of gastric cancer. *Surg Gynecol Obstet* 1950; 90:561-567.
48. Pitman KT, Johnson JT, Edington H et al. Lymphatic mapping with isosulfan blue dye in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1998; 124:790-793.
49. Cabanas RM. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer* 1977; 39:456-466.
50. Morton DL, Wen DR, Wong JH et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 1992; 127:392-399.
51. Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM et al. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg* 1994; 220:391-398.
52. Veronesi U, Paganelli G, Viale G et al. Sentinel lymph node biopsy and axillary dissection in breast cancer: results in a large series. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91:368-373.

53. Hung WK, Chan CM, Ying M et al. Randomized clinical trial comparing blue dye with combined dye and isotope for sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *Br J Surg* 2005; 92:1494-1497.
54. Travagli JP, Atallah D, Mathieu MC et al. Sentinel lymphadenectomy without systematic axillary dissection in breast cancer patients: predictors of non-sentinel lymph node metastasis. *Eur J Surg Oncol* 2003; 29:403-406.
55. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB et al. Technical outcomes of sentinel-lymph-node resection and conventional axillary-lymph-node dissection in patients with clinically node-negative breast cancer: results from the NSABP B-32 randomised phase III trial. *Lancet Oncol* 2007; 8:881-888.
56. Gretschel S, Bembenek A, Hunerbein M et al. Efficacy of different technical procedures for sentinel lymph node biopsy in gastric cancer staging. *Ann Surg Oncol* 2007; 14:2028-2035.
57. Bell SW, Mourra N, Flejou JF et al. Ex vivo sentinel lymph node mapping in colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2005; 48:74-79.
58. Mulsow J, Winter DC, O'Keane JC et al. Sentinel lymph node mapping in colorectal cancer. *Br J Surg* 2003; 90:659-667.
59. Gretschel S, Warnick P, Bembenek A et al. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in epidermoid carcinoma of the anal canal. *Eur J Surg Oncol* 2008; 34:890-894.

60. Gipponi M, Solari N, Lionetto R et al. The prognostic role of the sentinel lymph node in clinically node-negative patients with cutaneous melanoma: experience of the Genoa group. *Eur J Surg Oncol* 2005; 31:1191-1197.
61. Wierich W., Walter H., Chmelar C., Schmitz K. *Technik der Feinnadelaspiration*. 2011. Ref Type: Report
62. Sianesi M, Ceci G, Ghirarduzzi A et al. Use of axillary ultrasonography in breast cancer: a useful tool to reduce sentinel node procedures. *Ann Ital Chir* 2009; 80:315-318.
63. Baruah BP, Goyal A, Young P et al. Axillary node staging by ultrasonography and fine-needle aspiration cytology in patients with breast cancer. *Br J Surg* 2010; 97:680-683.
64. Lumachi F, Borsato S, Tregnaghi A et al. Usefulness of combined sestamibi scintimammography, axillary ultrasonography and FNA cytology in reducing the number of sentinel node procedures in patients with early-stage breast cancer. *Anticancer Res* 2009; 29:491-494.
65. McLoughlin JM. Adenocarcinoma of the stomach: a review. *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 2004; 17:391-399.
66. Purushotham AD, Upponi S, Klevesath MB et al. Morbidity after sentinel lymph node biopsy in primary breast cancer: results from a randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2005; 23:4312-4321.

67. Singletary SE, Allred C, Ashley P et al. Revision of the American Joint Committee on Cancer staging system for breast cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20:3628-3636.
68. Purushotham AD, Macmillan RD, Wishart GC. Advances in axillary surgery for breast cancer--time for a tailored approach. *Eur J Surg Oncol* 2005; 31:929-931.
69. Langer I, Guller U, Berclaz G et al. Morbidity of sentinel lymph node biopsy (SLN) alone versus SLN and completion axillary lymph node dissection after breast cancer surgery: a prospective Swiss multicenter study on 659 patients. *Ann Surg* 2007; 245:452-461.
70. Mansel RE, Fallowfield L, Kissin M et al. Randomized multicenter trial of sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in operable breast cancer: the ALMANAC Trial. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98:599-609.
71. Giuliano AE, Jones RC, Brennan M et al. Sentinel lymphadenectomy in breast cancer. *J Clin Oncol* 1997; 15:2345-2350.
72. Liberman L. Pathologic analysis of sentinel lymph nodes in breast carcinoma. *Cancer* 2000; 88:971-977.
73. Maaskant AJ, van de Poll-Franse LV, Voogd AC et al. Stage migration due to introduction of the sentinel node procedure: a population-based study. *Breast Cancer Res Treat* 2009; 113:173-179.
74. Burak WE, Hollenbeck ST, Zervos EE et al. Sentinel lymph node biopsy results in less postoperative morbidity compared with axillary lymph node dissection for breast cancer. *Am J Surg* 2002; 183:23-27.

75. Damin DC, Rosito MA, Gus P et al. Sentinel lymph node procedure in patients with epidermoid carcinoma of the anal canal: early experience. *Dis Colon Rectum* 2003; 46:1032-1037.
76. Procaccini E, Ruggiero R, Docimo G et al. Sentinel lymph node biopsy in the treatment of breast cancer. Experience in 527 cases. *Minerva Chir* 2007; 62:93-99.
77. Straver ME, Meijnen P, van Tienhoven G et al. Sentinel node identification rate and nodal involvement in the EORTC 10981-22023 AMAROS trial. *Ann Surg Oncol* 2010; 17:1854-1861.
78. Tousimis E, Van Zee KJ, Fey JV et al. The accuracy of sentinel lymph node biopsy in multicentric and multifocal invasive breast cancers. *J Am Coll Surg* 2003; 197:529-535.
79. Chagpar AB, Kehdy F, Scoggins CR et al. Effect of lymphoscintigraphy drainage patterns on sentinel lymph node biopsy in patients with breast cancer. *Am J Surg* 2005; 190:557-562.
80. Damin DC, Rosito MA, Schwartzmann G. Sentinel lymph node in carcinoma of the anal canal: a review. *Eur J Surg Oncol* 2006; 32:247-252.
81. Ichikura T, Chochi K, Sugasawa H et al. Individualized surgery for early gastric cancer guided by sentinel node biopsy. *Surgery* 2006; 139:501-507.
82. Bembenek A, Schneider U, Gretschel S et al. [Optimization of staging in colon cancer using sentinel lymph node biopsy]. *Chirurg* 2005; 76:58-67.

83. Bell SW, Mourra N, Flejou JF et al. Ex vivo sentinel lymph node mapping in colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2005; 48:74-79.
84. Nakahara T, Kitagawa Y, Yakeuchi H et al. Preoperative lymphoscintigraphy for detection of sentinel lymph node in patients with gastric cancer--initial experience. *Ann Surg Oncol* 2008; 15:1447-1453.
85. Kelder W, Braat AE, Karrenbeld A et al. The sentinel node procedure in colon carcinoma: a multi-centre study in The Netherlands. *Int J Colorectal Dis* 2007; 22:1509-1514.
86. Doekhie FS, Peeters KC, Kuppen PJ et al. The feasibility and reliability of sentinel node mapping in colorectal cancer. *Eur J Surg Oncol* 2005; 31:854-862.
87. Bembenek A, Schneider U, Gretschel S et al. Detection of lymph node micrometastases and isolated tumor cells in sentinel and nonsentinel lymph nodes of colon cancer patients. *World J Surg* 2005; 29:1172-1175.
88. Trocha SD, Nora DT, Saha SS et al. Combination probe and dye-directed lymphatic mapping detects micrometastases in early colorectal cancer. *J Gastrointest Surg* 2003; 7:340-345.
89. des GG, Uzzan B, Nicolas P et al. Is sentinel lymph node mapping in colorectal cancer a future prognostic factor? A meta-analysis. *World J Surg* 2007; 31:1304-1312.
90. Harlow SP, Weaver DL. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer. www.uptodate.com . 2010. Ref Type: Abstract

91. Raut CP, Hunt KK, Akins JS et al. Incidence of anaphylactoid reactions to isosulfan blue dye during breast carcinoma lymphatic mapping in patients treated with preoperative prophylaxis: results of a surgical prospective clinical practice protocol. *Cancer* 2005; 104:692-699.
92. Bleicher RJ, Kloth DD, Robinson D et al. Inflammatory cutaneous adverse effects of methylene blue dye injection for lymphatic mapping/sentinel lymphadenectomy. *J Surg Oncol* 2009; 99:356-360.
93. Perera D, Pathma-Nathan N, Rabbitt P et al. Sentinel node biopsy for squamous-cell carcinoma of the anus and anal margin. *Dis Colon Rectum* 2003; 46:1027-1029.
94. Jinno H, Ikeda T, Matsui A et al. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer using technetium-99m tin colloids of different sizes. *Biomed Pharmacother* 2002;
95. Uren RF, Howman-Giles R, Chung D et al. Nuclear medicine aspects of melanoma and breast lymphatic mapping. *Semin Oncol* 2004; 31:338-348.
96. Dauphine CE, Khalkhali I, Vargas MP et al. Intraoperative injection of technetium-99m sulfur colloid is effective in the detection of sentinel lymph nodes in breast cancer. *Am J Surg* 2006; 192:423-426.
97. Derossis AM, Fey J, Yeung H et al. A trend analysis of the relative value of blue dye and isotope localization in 2,000 consecutive cases of sentinel node biopsy for breast cancer. *J Am Coll Surg* 2001; 193:473-478.

98. Veronesi U, Paganelli G, Galimberti V et al. Sentinel-node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph-nodes. *Lancet* 1997; 349:1864-1867.
99. Cody HS, III, Fey J, Akhurst T et al. Complementarity of blue dye and isotope in sentinel node localization for breast cancer: univariate and multivariate analysis of 966 procedures. *Ann Surg Oncol* 2001; 8:13-19.
100. Burian M, Stein HJ, Sendler A et al. [Sentinel lymph node mapping in gastric and esophageal carcinomas]. *Chirurg* 2004; 75:756-760.
101. Ogasawara Y, Ikeda H, Takahashi M et al. Evaluation of Breast Lymphatic Pathways with Indocyanine Green Fluorescence Imaging in Patients with Breast Cancer. *World J Surg* 2008.
102. Motomura K, Inaji H, Komoike Y et al. Sentinel node biopsy guided by indocyanine green dye in breast cancer patients. *Jpn J Clin Oncol* 1999; 29:604-607.
103. Meyer JS. Sentinel lymph node biopsy: strategies for pathologic examination of the specimen. *J Surg Oncol* 1998; 69:212-218.
104. Kitai T, Inomoto T, Miwa M et al. Fluorescence navigation with indocyanine green for detecting sentinel lymph nodes in breast cancer. *Breast Cancer* 2005; 12:211-215.
105. Tafra L, Lannin DR, Swanson MS et al. Multicenter trial of sentinel node biopsy for breast cancer using both technetium sulfur colloid and isosulfan blue dye. *Ann Surg* 2001; 233:51-59.

106. Hama Y, Koyama Y, Urano Y et al. Simultaneous two-color spectral fluorescence lymphangiography with near infrared quantum dots to map two lymphatic flows from the breast and the upper extremity. *Breast Cancer Res Treat* 2007; 103:23-28.
107. Tagaya N, Yamazaki R, Nakagawa A et al. Intraoperative identification of sentinel lymph nodes by near-infrared fluorescence imaging in patients with breast cancer. *Am J Surg* 2008; 195:850-853.
108. Cserni G, Bianchi S, Vezzosi V et al. Variations in sentinel node isolated tumour cells/micrometastasis and non-sentinel node involvement rates according to different interpretations of the TNM definitions. *Eur J Cancer* 2008; 44:2185-2191.
109. Stitzenberg KB, Calvo BF, Iacocca MV et al. Cytokeratin immunohistochemical validation of the sentinel node hypothesis in patients with breast cancer. *Am J Clin Pathol* 2002; 117:729-737.
110. Patani N, Mokbel K. The clinical significance of sentinel lymph node micrometastasis in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2009; 114:393-402.
111. Langer I, Guller U, Berclaz G et al. Accuracy of frozen section of sentinel lymph nodes: a prospective analysis of 659 breast cancer patients of the Swiss multicenter study. *Breast Cancer Res Treat* 2009; 113:129-136.
112. Chung MA, Steinhoff MM, Cady B. Clinical axillary recurrence in breast cancer patients after a negative sentinel node biopsy. *Am J Surg* 2002; 184:310-314.

113. Langer I, Marti WR, Guller U et al. Axillary recurrence rate in breast cancer patients with negative sentinel lymph node (SLN) or SLN micrometastases: prospective analysis of 150 patients after SLN biopsy. *Ann Surg* 2005; 241:152-158.
114. Hirche C, Dresel S, Krempien R et al. Sentinel Node Biopsy by Indocyanine Green Retention Fluorescence Detection for Inguinal Lymph Node Staging of Anal Cancer: Preliminary Experience. *Ann Surg Oncol* 2010.
115. Bobin JY, Gerard JP, Chapet O et al. [Lymphatic mapping and inguinal sentinel lymph node biopsy in anal canal cancers to avoid prophylactic inguinal irradiation]. *Cancer Radiother* 2003; 7 Suppl 1:85s-90s.
116. Jung H, Beck-Bornholdt HP, Svoboda V et al. Quantification of late complications after radiation therapy. *Radiother Oncol* 2001; 61:233-246.
117. Papillon J, Montbarbon JF. Epidermoid carcinoma of the anal canal. A series of 276 cases. *Dis Colon Rectum* 1987; 30:324-333.
118. Kusano M, Tajima Y, Yamazaki K et al. Sentinel node mapping guided by indocyanine green fluorescence imaging: a new method for sentinel node navigation surgery in gastrointestinal cancer. *Dig Surg* 2008; 25:103-108.
119. Nimura H, Narimiya N, Mitsumori N et al. Infrared ray electronic endoscopy combined with indocyanine green injection for detection of sentinel nodes of patients with gastric cancer. *Br J Surg* 2004; 91:575-579.

120. Tajima Y, Murakami M, Yamazaki K et al. Sentinel Node Mapping Guided by Indocyanine Green Fluorescence Imaging During Laparoscopic Surgery in Gastric Cancer. *Ann Surg Oncol* 2010.
121. Lee JH, Ryu KW, Nam BH et al. Factors associated with detection failure and false-negative sentinel node biopsy findings in gastric cancer: results of prospective single center trials. *J Surg Oncol* 2009; 99:137-142.
122. Ohdaira H, Nimura H, Fujita T et al. Tailoring treatment for early gastric cancer after endoscopic resection using sentinel node navigation with infrared ray electronic endoscopy combined with indocyanine green injection. *Dig Surg* 2009; 26:276-281.
123. Ishikawa K, Yasuda K, Shiromizu A et al. Laparoscopic sentinel node navigation achieved by infrared ray electronic endoscopy system in patients with gastric cancer. *Surg Endosc* 2007; 21:1131-1134.
124. Park JS, Chang IT, Park SJ et al. Comparison of ex vivo and in vivo injection of blue dye in sentinel lymph node mapping for colorectal cancer. *World J Surg* 2009; 33:539-546.
125. Saha S, Dan AG, Viehl CT et al. Sentinel lymph node mapping in colon and rectal cancer: its impact on staging, limitations, and pitfalls. *Cancer Treat Res* 2005; 127:105-122.
126. Bembenek AE, Rosenberg R, Wagler E et al. Sentinel lymph node biopsy in colon cancer: a prospective multicenter trial. *Ann Surg* 2007; 245:858-863.

127. Cahill RA. Regional nodal staging for early stage colon cancer in the era of endoscopic resection and N.O.T.E.S. *Surg Oncol* 2009.
128. Joseph NE, Sigurdson ER, Hanlon AL et al. Accuracy of determining nodal negativity in colorectal cancer on the basis of the number of nodes retrieved on resection. *Ann Surg Oncol* 2003; 10:213-218.
129. Zulfikaroglu B, Koc M, Ozmen MM et al. Intraoperative lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy using radioactive tracer in gastric cancer. *Surgery* 2005; 138:899-904.
130. Hyung WJ, Kim YS, Lim JS et al. Preoperative imaging of sentinel lymph nodes in gastric cancer using CT lymphography. *Yonsei Med J* 2010; 51:407-413.
131. Bener C, Fuechsel FG, Krause T et al. The role of 3D fusion imaging in sentinel lymphadenectomy for vulvar cancer. *Gynecol Oncol* 2008; 109:76-80.
132. Ibusuki M, Yamamoto Y, Kawasoe T et al. Potential advantage of preoperative three-dimensional mapping of sentinel nodes in breast cancer by a hybrid single photon emission CT (SPECT)/CT system. *Surg Oncol* 2010; 19:88-94.
133. Beyer F, Buerke B, Gerss J et al. Prediction of lymph node metastases in NSCLC. Three dimensional anatomical parameters do not substitute FDG-PET-CT. *Nuklearmedizin* 2010; 49:41-48.
134. Suga K, Yuan Y, Ogasawara N et al. Localization of breast sentinel lymph nodes by MR lymphography with a conventional gadolinium contrast agent. Preliminary observations in dogs and humans. *Acta Radiol* 2003; 44:35-42.

135. Minato M, Hirose C, Sasa M et al. 3-dimensional computed tomography lymphography-guided identification of sentinel lymph nodes in breast cancer patients using subcutaneous injection of nonionic contrast medium: a clinical trial. *J Comput Assist Tomogr* 2004; 28:46-51.
136. Tsujimoto H, Yaguchi Y, Sakamoto N et al. Computed tomography lymphography for the detection of sentinel nodes in patients with gastric carcinoma. *Cancer Sci* 2010; 101:2586-2590.
137. Cheville AL, Das I, Srinivas S et al. A pilot study to assess the utility of SPECT/CT-based lymph node imaging to localize lymph nodes that drain the arm in patients undergoing treatment for breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2009; 116:531-538.
138. Murawa D, Hirche C, Dresel S et al. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer guided by indocyanine green fluorescence. *Br J Surg* 2009; 96:1289-1294.
139. Hirche C, Murawa D, Mohr Z et al. ICG fluorescence-guided sentinel node biopsy for axillary nodal staging in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2010.

7 Anhang

7.1 Abkürzungsverzeichnis

ABB	Abbildung
ALND	Axilläre Lymphknotendisektion
AUS	Axilläre Ultraschalluntersuchung
BMI	Body Mass Index
BET	Brusterhaltende Therapie
EUS	Endoskopischer Ultraschalluntersuchung
FNAC	Feinnadelaspirations-Zytologie
ICG	Indocyanin Grün
ITC	Isolierte Tumorzellen
HE	Hämatoxylin-Eosin
LK	Lymphknoten
MRT	Magnetresonanz Tomographie
NIK	Nah-Infrarot-Kamera
NIR	Nah-Infrarot
NSLN	Non-Sentinel Lymphknoten
SLN	Sentinel-Lymphknoten
SLNB	Sentinel-Lymphknoten-Biopsie
SLNK	Sentinel-Lymphknotenkonzept
TAB.	Tabelle
US	Ultraschall

7.2 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Darstellung der Lokalisation der 16 Lymphknotenstationen des Magens mit Zuordnung zu den drei verschiedenen Kompartimenten D1, D2 und D3.....	11
Abb. 2: Konzept des SLN	14
Abb. 3: IC-View, Pulsion Medical Systems, München, Deutschland	32
Abb. 4: Indocyanin Grün.....	33
Abb. 5: ICG Fluoreszenz-Imaging beim Mamma-Karzinom	37
Abb. 6: Lymphatisches Mapping mit Indocyanin Grün bei Analkarzinom.....	39
Abb. 7: Intraoperative SLN-Detektion/Exzision mittels ICG-Fluoreszenz.....	40

7.3 Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Patientencharakteristika und chirurgische Prozeduren beim Mammakarzinom	24
Tab. 2: Histopathologische Charakteristika Mammakarzinom	25
Tab. 3: Patientencharakteristika und chirurgische Prozeduren beim Analkarzinom	27
Tab. 4: Patientencharakteristika und chirurgische Prozeduren beim Magenkarzinom..	29
Tab. 5: Patientencharakteristika und chirurgische Prozeduren beim Kolonkarzinom ...	31
Tab. 6: Sentinel Lymphknotenstatus bei der Fluoreszenzangiographie.....	35
Tab. 7: Sentinel Lymph Knoten Status bei der Fluoreszenz-gesteuerten Navigation für Mammakarzinom	38
Tab. 8: Radiokolloid/Blaufarbstoff vs. ICG Fluoreszenz bei Analkarzinom	41
Tab. 9: Sentinel Lymphknoten Status mit Fluoreszenz Navigation beim Magenkarzinom-.....	42
Tab. 10: Sentinel Lymphknoten Status mit Fluoreszenz Navigation beim Kolonkarzinom	43

7.4 Selbstständigkeitserklärung

Ich, Sergiu Gabriel Doniga, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: „Die Fluoreszenzfarbstoff-gestützte Sentinel-Lymphknoten-Biopsie mittels Indocyanin Grün bei solitären Tumoren“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.

Datum

Unterschrift

7.5 Danksagung

Die vorliegende Arbeit entstand durch Anregung meines Betreuers Dr. Christoph Hirche und unter Anleitung von meinem Doktorvater Herrn Prof. med. Michael Hünerbein denen ich an dieser Stelle besonders danke. Ich möchte mich bei Ihnen für die Betreuung und die vielen konstruktiven Gespräche bedanken, die mir eine eigenständige Arbeit erst ermöglichten. Das wissenschaftliche Arbeiten sowie die stetige Motivation von Seiten meiner Betreuer haben die Fertigung dieser Dissertation erst ermöglicht.

Ein großes Dankeschön gilt auch den vielen Freunden die mir hierbei zur Seite standen, vor allem aber C. Schnuppi für seine sehr konstruktiven und aufbauenden Gespräche aber auch Kommentare während dieser Zeit. Dies hat meine Freude für die wissenschaftliche Arbeit erst entfacht und mich sehr geprägt.

Für die persönliche Unterstützung und Motivation sowie mühevollen weiterführende Korrekturen bedanke ich mich insbesondere bei meiner Familie, meiner Verlobten und meinen Freunden Philipp und Oli.

7.6 Lebenslauf

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

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

PUBLIKATIONSVERZEICHNIS

*Hirche C., Mohr Z., Kneif S., **Doniga S.**, Murawa D., Strik M., Hünerbein M.
Ultrastaging of colon cancer by sentinel node biopsy using fluorescence navigation
with indocyanin green. Int J Colorectal Dis. 2012 Mar;vol. 27(3) pp. 319-24*

7.7 Studienprotokoll

TITEL:

Studie zur Evaluierung des Fluoreszenzfarbstoffes Indocyaningrün im Rahmen der Sentinel-Lymphknotenbiopsie

A. Allgemeine Formalitäten

1. Bezeichnung des Vorhabens:

Prospektive Studie zur Evaluierung der Eignung von Indocyaningrün (ICG) als Fluoreszenzfarbstoff für die Durchführung des Lymphatic mapping und der Sentinel-Lymphknoten-Biopsie bei Patienten mit Melanomen, Mammakarzinomen, Gastrointestinalen Tumoren sowie malignen Lungentumoren.

2. Verantwortlicher Leiter:

PD Dr. M. Hünerbein

Klinik für Chirurgie und Chirurgische Onkologie
Charité, Campus Berlin-Buch, Robert-Rössle-Klinik im Helios-Klinikum Berlin
Lindenberger Weg 80, 13125 Berlin

3. Bei klinischen Prüfungen:

Die Antragsteller sind mit der Durchführung der Sentinel-Lymphknotenbiopsie seit Jahren vertraut. In der RRK wurden zu diesem Thema mehrfach Fortbildungen abgehalten und internationale Publikationen erstellt.

4. Namen, Tätigkeiten und Anschriften der bei der Planung, Durchführung und Auswertung beteiligten weiteren Ärzte und Wissenschaftler:

Dr. C. Ulmer

Klinik für Chirurgie und Chirurgische Onkologie
Charité, Campus Berlin-Buch, Robert-Rössle-Klinik im Helios-Klinikum Berlin
Lindenberger Weg 80, 13125 Berlin

Dr. A. Bembenek

Klinik für Chirurgie und Chirurgische Onkologie
Charité, Campus Berlin-Buch, Robert-Rössle-Klinik im Helios-Klinikum Berlin
Lindenberger Weg 80, 13125 Berlin

Dr. S. Gretschel

Klinik für Chirurgie und Chirurgische Onkologie
Charité, Campus Berlin-Buch, Robert-Rössle-Klinik im Helios-Klinikum Berlin
Lindenberger Weg 80, 13125 Berlin

Dr. J. Mucke

Klinik für Chirurgie und Chirurgische Onkologie
Helios-Klinikum Berlin, Robert-Rössle-Klinik, Universitätsklinikum Charité,
Campus Buch, Lindenberger Weg 80, 13125 Berlin

Dr. C. Hirche

Klinik für Chirurgie und Chirurgische Onkologie
Helios-Klinikum Berlin, Robert-Rössle-Klinik, Universitätsklinikum Charité,
Campus Buch, Lindenberger Weg 80, 13125 Berlin

5. Stellungnahme des ärztlich verantwortlichen Leiters:

Die geplante Studie ist mit dem ärztlich verantwortlichen Leiter der Klinik, Herrn Univ. Prof. Dr. med. Dr. h.c. P. M. Schlag abgesprochen worden. Er befürwortet die Durchführung in der geplanten Form. Die erforderlichen Voraussetzungen seitens der verantwortlichen Prüfarzte sind gegeben. Die Studie ist für zunächst 40 Patienten geplant.

6. Finanzierung:

Die Studie wird durch die Arbeitsgruppe selbst finanziert. Ein Teil der Kosten soll durch öffentliche Forschungszuwendungen finanziert werden.

7. Antrag bei einer anderen Ethikkommission:

nein.

B. Untersuchungsplan

1. Ziel des Vorhabens:

Prüfung der Eignung von ICG als Fluoreszenzfarbstoff zur Darstellung von der Lymphabflusswegen (Lymphatic mapping) und Lymphknoten im Rahmen der Sentinel-Lymphknotenbiopsie zur Erfassung des Nodalstatus bei Mamma-, Magen-, Kolonkarzinomen sowie Analkarzinomen.

2. Methode:

Die Untersuchungsmethode beruht auf einer intraoperativen Farbstofflymphographie mittels Indocyaningrün (ICG). Nach Umspritzung des Tumors wird nach Abdunkeln des Raumes monochromatisches Licht auf die Lymphabflusswege appliziert. Durch einen Lichtfilter (bis 850nm) werden die fluoreszierenden Lymphbahnen nachverfolgt und die ersten fluoreszierenden („Sentinel-“) Lymphknoten intraoperativ markiert und nach der Resektion gesondert und intensiviert histopathologisch untersucht. Außerhalb des Resektionsgebietes liegende (iuxtaregionäre), fluoreszierende Lymphknoten werden ggfs. exzidiert und ebenfalls gesondert untersucht.

3. Probandenauswahl (Ein-, Ausschlußkriterien, Stichprobenumfang):

Eingeschlossen werden sollen mindestens 40 konsekutive Patienten der gen. Tumorentitäten bis 85 Jahre, bei denen kein Hinweis für eine Farbstoffallergie besteht.

Eingeschlossen werden können Patienten mit:

- Mammakarzinom, Kolonkarzinom, Magenkarzinom, Analkarzinom,
- Alter von 18 bis 85 Jahre
- Einwilligung nach Aufklärung

Nicht eingeschlossen werden können Patienten bei:

- Voroperation im Bereich der Lymphabflusswege des tumorbefallenen Organs
- Vorausgegangene Radiatio im Bereich der Lymphabflusswege des tumorbefallenen Organs
- T4-Tumor
- sehr schlechter Allgemeinzustand (ASA IV)
- bekannter Farbstoffallergie
- fehlende Einwilligungsfähigkeit

4. Design, Statistik, Dauer

Es handelt sich bei der vorliegenden Untersuchung um eine klinische Prüfung von ICG zur Überprüfung des Einsatzes im Rahmen des Lymphatic mapping und der Sentinel-Lymphknoten-biopsie.

Für die untersuchten Patienten soll die Darstellbarkeit von Lymphbahnen bzw. Lymphknoten durch den fluoreszierenden Farbstoff ICG geprüft werden sowie die Wertigkeit der erfassten Lymphknoten hinsichtlich der Vorhersage des Lymphknotenstatus

5. Abbruchkriterien:

Es ist nicht mit dem Auftreten von Ereignissen zu rechnen, die zu einem Studienabbruch führen könnte.

C. Spezielle Formalitäten

1. Art der Vorhabens:

Humanexperiment. Die Durchführung des Experimentes soll Aufschluß über die Machbarkeit der Fluoreszenzfarbstoff-Methode im Rahmen der Sentinel-Lymphknotenbiopsie für Patienten verschiedener Tumorentitäten geben. Nach

Vorliegen der Ergebnisse und entsprechender Publikation soll ein Beitrag zur technischen Verbesserung bzw. Vereinfachung der Anwendung der Sentinel-Lymphknotenbiopsie im klinischen Alltag geleistet werden.

2. Finden folgende Bestimmungen Anwendung?

- a) Arzneimittelgesetz (AMG) Ja

Das als Fluoreszenzfarbstoff zur Anwendung kommende Indocyaningrün (ICG) ist offiziell in Deutschland zur intravenösen Anwendung als Medikament (bei Methämoglobinämie) und als Diagnostikum (zur Bestimmung der Leberfunktion durch Extinktionsmessung) zugelassen. In ausländischen Studien beim Menschen traten auch bei der s.c. bzw. subserösen Injektion keine Intoxikationsreaktionen auf. Eine Zulassung zur subserösen/ intraparenchymalen Injektion liegt in Deutschland noch nicht vor, die Vorlage beim Bundesamt für Arzneimittelsicherheit zur klinischen Prüfung nach AMG ist erfolgt.

- b) Medizinproduktegesetz, Medizin-Geräteverordnung Nein
c) Gentechnikgesetz: Nein
d) Strahlenschutzverordnung Nein
e) Röntgenverordnung Nein
f) Datenschutzgesetz Ja

3. Sind alle (für den Menschen ungefährlichen) Erprobungsmöglichkeiten ausgeschöpft?

Tier- oder reine in-vitro-Versuche sind bei dieser Fragestellung nicht sinnvoll.

4. Bei klinischen Prüfungen:

Es wird eine klinische Prüfung des Farbstoffes ICG als Diagnostikum zur Lymphographie vorgenommen.

5. Abschätzung der Wahrscheinlichkeit möglicher Komplikationen und/oder Risiken sowie ihre Abwägung gegenüber dem voraussichtlichen Nutzen des Vorhabens für den Kranken oder für die Allgemeinheit

Grundsätzlich ist eine Lymphographie eine sehr komplikationsarme

Untersuchung. Die größtmöglich denkbare Komplikation ist eine sehr seltene allergische Reaktion auf den Farbstoff. Da sich der Patient während der Narkose unter anästhesiologischer Überwachung befindet, könnte ggfs. sofort mit entsprechenden Gegenmaßnahmen reagiert werden, so daß es nicht zu einer ernsthaften Folge oder dauerhaften Schädigung kommt. Die Operation kann auch dann aller Voraussicht nach wie geplant zu Ende geführt werden. Eine weitere denkbare Komplikation ist eine Hämatombildung/Blutung im Bereich der erforderlichen chirurgischen Manipulationen. Da der chirurgische Situs in diesen Bereichen eine sofortige Blutstillung erlaubt, ist bis auf eine Verzögerung der Operation um einige Minuten keine weitere Folge zu erwarten. Wenn der Farbstoff endoskopisch appliziert wird, sind darüberhinaus die Komplikationen einer diagnostischen Endoskopie zu berücksichtigen. Dem gegenüber steht die Beurteilung einer Methode, die für das Staging der Patienten sowie die weitere chirurgische wie auch adjuvante Behandlung in Zukunft eine weitreichende Bedeutung haben könnte.

6. Zwischenauswertung

Eine orientierende Zwischenauswertung ist nach 20 Patienten vorgesehen. Sollten sich Hinweise auf eine Verschlechterung der operativ-onkologischen Behandlungsergebnisse ergeben, würde die Studie sofort abgebrochen.

7. Aufklärung

Vor Einschluß in die Studie erfolgt eine ausführliche persönliche Aufklärung des Patienten bzw. ihrer gesetzlichen Vertreter durch einen an der Studie beteiligten Arzt. Ein Einschluß in die Studie erfolgt nur nach schriftlicher Einwilligung des Patienten oder seines gesetzlichen Vertreters mindestens 16h vor dem operativen Eingriff. Die Einwilligung kann jederzeit widerrufen werden. Dabei muß zwischen der Aufklärung des Patienten und der schriftlichen Einwilligung eine ausreichende Bedenkzeit gewährleistet sein. Ein Einschluß in die Studie kann außerdem nur erfolgen, wenn der Patient oder sein gesetzlicher Vertreter zum Zeitpunkt der Einwilligung geschäftsfähig ist.

8. Datenschutz

Die Gesetze des Datenschutzrechtes werden beachtet.

9. Versicherungsbescheinigung:

Eine Kopie der nach § 40 Abs. 1 Nr. 8, Abs. 3 AMG abzuschließenden
Probandenversicherungsbescheinigung liegt bei.

Folgende Unterlagen sind beigelegt:

1. Ausführliche Version des Studienprotokolls
2. Probandeninformation in deutscher Sprache (18-fach)
3. Einverständniserklärung (18-fach)

Für die Antragsteller

Dr. med. A. Bembenek

Prof. Dr. med. M. Hünerbein