

Aus der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin
der Universität Würzburg

Direktor: Professor Dr. med. Andreas K. Buck

iROLL

image-radioguided occult lesion localization in breast cancer

-

**3D-bildnavigierte, radioaktivitätsgestützte Resektion des nicht-
palpablen Mammakarzinoms**

**Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg**

**vorgelegt von
Georg Wilhelm Kajdi
aus Wadgassen
Würzburg, Mai 2018**

Referent: Prof. Dr. med. Andreas K. Buck

Koreferent Prof. Dr. med. Achim Wöckel

Mitbetreuung: Dr. med. Christina Blümel

Dekan: Prof. Dr. med. Matthias Frosch

Die Ergebnisse wurden als Paper im *European Journal of Nuclear Medicine* veröffentlicht (Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2015 Oct;42(11):1692-1699).

Tag der mündlichen Prüfung: 13.05.2019

Der Promovend ist Arzt.

Für meine Familie

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1 Mammakarzinom	1
1.1.1 Epidemiologie	1
1.1.2 Risikofaktoren	1
1.1.3 Diagnostik	2
1.1.4 Histopathologie	4
1.1.5 Therapie	7
1.2 Intraoperative Detektion des nicht-palpablen Mammakarzinoms	9
1.2.1 Drahtgestützte Lokalisation (WGL)	10
1.2.2 Radioguided occult lesion localization (ROLL)	10
1.2.3 Radioactive seed localization (RSL)	11
1.3 Bildgestützte Lokalisationsverfahren	12
1.3.1 2D-bildgestützte Lokalisationsverfahren des Mammakarzinoms	12
1.3.2 3D-bildgestützte Lokalisationsverfahren des Mammakarzinoms	12
1.4 Ziele der Arbeit	13
2. Material und Methoden	14
2.1 Studiendesign	14
2.1.1 Studientyp	14
2.1.2 Studienablauf	14
2.2 Präoperative Tumorbildgebung und -markierung	17
2.2.1 Sonographische Nanokolloid-Markierung des Primarius	17
2.2.2 SLN-Markierung	18
2.2.3 Gammakamera-/ SPECT-Kontrolle der in-vivo Tracerverteilung	20
2.2.4 Präoperative Drahtmarkierung	24
2.3 Freehand SPECT (fhSPECT) - Technik	24
2.3.1 Gammasonde	25
2.3.2 Trackingsystem und 3-D Visualisierung	27
2.4 Operationsverlauf	31
2.4.1 Resektion des SLN (SLNB)	31
2.4.2 iROLL und Resektion des Mammakarzinoms	31

2.5 Histopathologie	35
2.5.1 SLN und ALND	35
2.5.2 Brustresektat.....	36
2.6 Statistische Methodik	37
3. Ergebnisse	38
3.1 Patientenkollektiv	38
3.2 Präoperative Tumor- und SLN-Detektion	41
3.2.1 Tumorherdmarkierung.....	41
3.2.2 WGL	41
3.2.3 Präoperative SLN-Detektion und -Markierung.....	41
3.3 Intraoperatives Verfahren	42
3.3.1 SLNB	42
3.3.2 iROLL.....	43
3.3.3 iROLL - Fallbeispiele	46
3.3.4 Histopathologische Befundung des Brustresektats	49
4. Diskussion	50
4.1 Radiokolloid-Markierung bei iROLL	52
4.1.1 Verfahren der SLN- und Tumorherdmarkierung	52
4.1.2 fhSPECT: SLN-Management	53
4.2 Detektion und Resektion des Primärherdes	55
4.2.1 iROLL.....	55
4.2.2 iROLL vs. WGL.....	56
4.3 Limitationen der Studie	59
5. Ausblick	61
6. Zusammenfassung	64
7. Literaturverzeichnis	66

Danksagung

Lebenslauf

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Verteilung der Primärtumorstadien in Deutschland	3
Abbildung 2: Chronologische Auflistung der Arbeitsschritte im Studienablauf	17
Abbildung 3: Sonographische Tumorausmessung und intratumorale Tracerapplikation	18
Abbildung 4: Planarszintigraphie bei Patientin mit Mammakarzinom links	20
Abbildung 5: Schematischer Aufbau des Gammakamera-Detektors	22
Abbildung 6: Schematische Darstellung des SPECT-Verfahrens	23
Abbildung 7: Aufbau des fhSPECT-Geräts und der Positionierungstechnik	25
Abbildung 8: Aufbau und Funktionsweise der Gammasonde	26
Abbildung 9: Geräte-Setting im gynäkologischen Operationsaal	28
Abbildung 10: Verfahrensweise beim Scannen der Tumorregion zur 3D-Rekonstruktion der Radioaktivitätsverteilung	29
Abbildung 11: Touchscreen der fhSPECT und Demonstration des Scanprozesses	30
Abbildung 12: Reihenfolge der durchgeführten fhSPECT-Scans des iROLL-Verfahrens am Beispiel einer Patientin mit Mammakarzinom rechts bei 8 Uhr	32
Abbildung 13: Lageabhängige Abstandsmessungen des Primarius im Brustgewebe, verwendet in der histopathologische Untersuchung und den Resektatscans	33
Abbildung 14: Patientenbeispiel zu Abstandsmessungen mittels fhSPECT	34
Abbildung 15: Bestimmung sonographisch korrigierter fhSPECT-Abstände zur späteren Vorhersage tumorpositiver/ tumorknapper Ränder	35
Abbildung 16: Verteilung des histopathologischen Primärtumorstadiums (pT-Stadium) in der Studienpopulation bei Erstdiagnose Mammakarzinom	38
Abbildung 17: Lokalisation der Primärtumore aller Patientinnen (n=31)	39

Abbildung 18: Bland-Altman-Diagramm zum Übereinstimmungsvergleich zwischen Ultraschall- und fhSPECT-Tiefenmessung.....	44
Abbildung 19: Exemplarischer Verlauf des iROLL-Verfahrens in der Studie.....	46
Abbildung 20: Möglicher Nutzen des Postexzisions-scans mit fhSPECT-Technik am Beispiel einer initial unvollständigen Tumorexzision bei Pat. 27.....	47
Abbildung 21: Fehlgeschlagenes WGL- und iROLL-Verfahren bei Pat. 4.....	48

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Relative Häufigkeiten der histopathologischen Subtypen des invasiven Mammakarzinoms	5
Tabelle 2: Klinische und histopathologische TNM-Klassifikation des Mammakarzinoms einschließlich Residualtumor-(R-)Klassifikation	5/6
Tabelle 3: Ein- & Ausschlusskriterien zur Rekrutierung des Studienkollektivs.....	15
Tabelle 4: Patienteneigenschaften & Verteilung im Patientenkollektiv (n=31).....	40
Tabelle 5: Dauer des Scanvorgangs per fhSPECT	45
Tabelle 6: Vergleich histopathologischer und fhSPECT-akquirierter Tumor-Resektatrand-Abstände	49

Abkürzungsverzeichnis

Abb. – Abbildung

ALND – axillary lymph node dissection (axilläre Lymphadenektomie oder axilläre Lymphknotendissektion)

BET – brusterhaltende Therapie

BRCA 1/2 – Brustkrebsgen 1 und 2

bzgl. – bezüglich

bzw. – beziehungsweise

ca. – circa

⁵⁷Co – Kobalt-Isotop 57

cps – counts per second (Zerfallsereignisse pro Sekunde)

CT – Computertomographie

DCIS – duktales Carcinoma in-situ

EANM – European Association of Nuclear Medicine (Europäische Gesellschaft für Nuklearmedizin)

fhSPECT – freehand Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie

G – Gauge

h – Stunden

H&E-Färbung – Hämatoxylin-Eosin-Färbung

HER2/neu – human epidermal growth factor receptor 2 (Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2)

IMA – internal mammary artery (Arteria mammaria interna)

IMNI – internal mammary node irradiation (Bestrahlung des IMA-Versorgungsgebietes)

iROLL – image-radioguided occult lesion localization (3D-bildnavigierte, radioaktivitätsgestützte Detektion des nicht-palpablen Mammakarzinoms)

keV - Kiloelektronenvolt

ki67 – Proliferationsmarker-Antigen KI-67

LCIS/ LIN – lobuläres Carcinoma in-situ/ lobuläre intraepitheliale Neoplasie

LK – Lymphknoten

MAA – makroaggregiertes Albumin

MBq – Megabecquerel

min – Minuten

Missio – Missionsärztliches Klinikum

ml – Milliliter

mm – Millimeter

µm – Mikrometer

MRM – modifizierte radikale Mastektomie

MRT – Magnetresonanztomographie

NaI(Tl) – Thallium dotiertes Natriumiodid

OP – Operation

Pat. – Patient/ -in

RGL – radioguided localization (radioaktivitätsgeführte Tumorlokalisation)

RGS – radioguided surgery (radioaktivitätsgeführte Chirurgie)

ROI – region of interest (zwei- oder dreidimensionaler Bereich von Interesse in der computergestützten Bildverarbeitung)

ROLL – radioguided occult lesion localization (radioaktivitätsgeführte Lokalisation nicht-palpabler Läsionen der Brust)

RSL – radioguided seed localization (ROLL unter Verwendung von Gammastrahlen-emittierenden Titankapseln)

s – Sekunden

s. – siehe

SD – standard deviation (Standardabweichung)

SFOV-Gammakamera – small field of view (Kleinfeld)-Gammakamera

SLN – sentinel lymph node (Sentinellymphknoten)

SLNB – sentinel lymph node biopsy (Sentinellymphknotenbiopsie)

SNOLL – sentinel lymph node and occult lesion localization (einzeitige Kombination von ROLL und SLNB)

SPECT – single photon emission computed tomography (Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie)

Tb. – Tabelle

TNM-Klassifikation – Tumor-Node-Metastasis-Klassifikation (Tumor-Lymphknoten-Metastasen-Klassifikation)

u.a. – unter anderem

UKW – Universitätsklinikum Würzburg

USA – United States of America (Vereinigte Staaten von Amerika)

vgl. – vergleiche

vs. – versus

z.B. – zum Beispiel

2D – zweidimensional

3D – dreidimensional

1. Einleitung

1.1 Mammakarzinom

1.1.1 Epidemiologie

Das Mammakarzinom stellt mit einer weltweiten Inzidenz von 1,7 Millionen Neuerkrankungen pro Jahr das häufigste und das Malignom mit der höchsten Mortalitätsrate der Frau dar (521.900 Todesfälle/Jahr weltweit) [1]. Europaweit erkranken jährlich knapp 464.000 Frauen und es versterben ca. 131.000 Patientinnen. Im gesamten europäischen Raum ist das Mammakarzinom für 28,8% aller bösartigen Neuerkrankungen und für 16,8% der jährlichen malignombedingten Todesfälle der Frau verantwortlich [2]. Aktuell liegt die Inzidenz in der Bundesrepublik Deutschland bei ca. 70.000 Neuerkrankungen [3] pro Jahr mit altersabhängiger Inzidenzzunahme bis zum 65. – 69. Lebensjahr [3]. Das Lebenszeitrisiko für eine Frau in Deutschland an Brustkrebs zu erkranken wird mit 12,9% beziffert. Somit erkrankt durchschnittlich jede achte Frau in der Bundesrepublik Deutschland im Laufe ihres Lebens an Brustkrebs [3].

1.1.2 Risikofaktoren

Für das Mammakarzinom lassen sich genetische [4], hormonelle [5] und toxische [6, 7] Risikofaktoren unterscheiden. Patientinnen mit positiver Brustkrebsvorgeschichte erkranken wahrscheinlicher an einem Zweitkarzinom [8] der ipsi- und kontralateralen Brust [9]. Eine genetische Prädisposition für Brustkrebs spiegelt sich in 20% aller Mammakarzinompatientinnen wider, die eine positive Familienanamnese für die Erkrankung aufweisen [8]. Bis dato sind vor allem zwei Tumorsuppressorgene, das BRCA1- und BRCA-2-Gen, von Bedeutung, deren Inaktivierung durch Mutation ein ca. 45 - 65%-iges Lebenszeitrisiko an Brustkrebs zu erkranken mit sich bringt [10]. Fünf bis zehn Prozent aller Mammakarzinompatientinnen [3, 8] sind von diesen meist sporadischen oder autosomal-dominant vererbten Aberrationen betroffen [11].

Zu den Risikofaktoren, die über Beeinflussung des Hormonhaushaltes die Entstehung des Mammakarzinoms begünstigen, zählen eine frühe Menarche, eine späte Menopause sowie eine späte erste oder keine Schwangerschaft [12], postmenopausale Adipositas [8] und eine kombinierte Hormonersatztherapie bei postmenopausalen Beschwerden [3, 8, 13]. Die Aufnahme von Noxen, insbesondere Alkoholkonsum [6, 14] und Rauchen [7], erhöht ebenfalls das Erkrankungsrisiko. Von großer Bedeutung für die Entwicklung von Brustkrebs ist das Alter [8, 15]. Die Brustkrebsinzidenz in der Gruppe der unter Dreißigjährigen ist mit 25 Fällen pro 100.000 Frauen gering. Sie steigt aber in linearer Weise mit zunehmendem Alter und erreicht mit 500 Fällen pro 100.000 Frauen ein plateauförmiges Maximum um das achtzigste Lebensjahr [8]. In Deutschland liegt das mittlere Erkrankungsalter für Mammakarzinompatientinnen bei 64 Jahren [3].

1.1.3 Diagnostik

Aufgrund der hohen Relevanz dieser Erkrankung wird Frauen in Deutschland zur Krebsfrüherkennung ab dem 30. Lebensjahr eine jährliche ärztliche Tastuntersuchung angeboten [3, 16]. Zusätzlich wurde bundesweit zwischen 2005 und 2009 für Frauen von 50 – 69 Jahren ein Mammographie-Screening eingeführt. Dabei werden die Patientinnen alle zwei Jahre zur Sekundärprävention eingeladen [3, 16]. Lassen sich mammographisch unklare oder tumorverdächtige Befunde erkennen, ist die Sonographie der Brust, als obligate Zusatzuntersuchung der Mammakarzinomdiagnostik, durchzuführen [17]. Mittels dieser ist die Dignität der Raumforderung teils besser einzuschätzen.

Es handelt sich beim Mammographie-Screening um das einzige wirksame Erkennungsverfahren zur Identifizierung von Brustkrebsvorstufen und Tumorfrühstadien [16, 18]. In der teilnahmeberechtigten Frauenpopulation in Deutschland zeigt sich im Vergleich zur Gesamtpopulation eine höhere Inzidenz von Tumorfrühstadien (T1 mit maximal N1, T2 mit maximal N0, vgl. Tb. 2) (s. Abb. 1) [3].

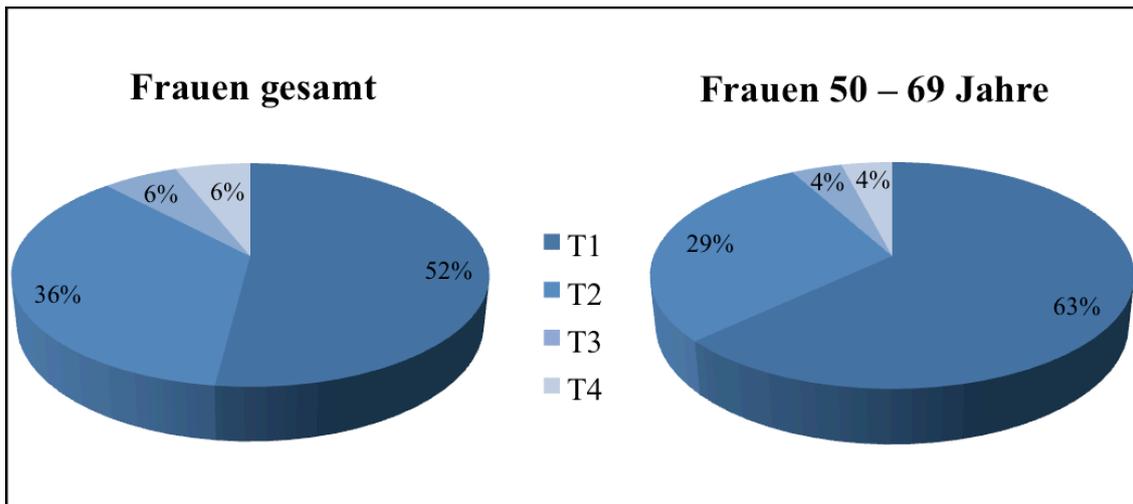


Abbildung 1: Verteilung der Primärtumorstadien (T-Stadium, Ausdehnung und Verhalten des Primärtumors) bei Erstdiagnose Mammakarzinom in Deutschland [3]; (Abb. modifiziert nach *Krebs in Deutschland 2011/2012, Abb. 3.14.3*)

Vergleich zwischen (A) der Gesamtpopulation und (B) der Mammographie-Screeningpopulation (50 - 69 Jahre); T1 \leq 20 mm, T2 $>$ 20 mm und \leq 50 mm, T3 $>$ 50 mm, T4 Tumor jeder Größe mit Infiltration der Brustwand oder Haut oder inflammatorisches Mammakarzinom

Dieser Trend zeigte sich auch in anderen Ländern, in denen das Mammographie-Screening eingeführt wurde [1, 19]. Insgesamt sind ein Drittel aller jährlich diagnostizierten Malignome der Brust nicht tastbar [20]. In Großbritannien sind sogar mehr als die Hälfte aller neu diagnostizierten Karzinome der Mamma kleiner 15 mm und damit meist nicht-palpabel [21]. Diese wachsende Gruppe der ausschließlich durch Bildgebung, insbesondere durch die Mammographie, diagnostizierten Mammakarzinome ist eine zunehmende therapeutische Herausforderung.

Bei Diagnose eines malignitätsverdächtigen Befundes in der Brust ist die bildgebungsgesteuerte und minimalinvasive Biopsie, mit dem Ziel der histopathologischen Beurteilung, der nächste diagnostische Schritt zur Befundsicherung [17]. Die Gewebeentnahme kann sowohl stanz- als auch vakuumbiopsisch unter sonographischer oder mammographischer Führung erfolgen. Ein weiteres Verfahren ist die offene Exzisionsbiopsie, die bei Versagen der bildgesteuerten Interventionen zum Einsatz kommt [17].

Nach histopathologischer Diagnosesicherung eines Mammakarzinoms (für Subtypen s. Tb. 1) wird weitere Diagnostik zum Ausschluss von Lymphknoten (LK)- und

Fernmetastasen durchgeführt. Man spricht vom klinischen Staging des Karzinoms. Die sonographische Begutachtung der axillären LKs erfolgt meist bereits im Zuge des Mamma-Ultraschalls. Besteht der klinische Verdacht auf ein lokal fortgeschrittenes Malignom (jedes cT3, cT4, cN2, cN3 ohne Fernmetastasen; vgl. Tb. 2) oder liegen klinische Zeichen für eine Metastasierung (M1) vor, werden weitere Staginguntersuchungen, wie die Leber-sonographie, Skelettszintigraphie und Röntgen-Thorax-Untersuchung, eingeleitet [17]. Aufgrund dieser Ergebnisse kann bereits ein vorläufiges klinisches Tumorstadium nach der Tumor-Node-Metastasis-Klassifikation (TNM) festgelegt werden (s. Tb. 2) [22].

1.1.4 Histopathologie

Karzinome der Brust lassen sich histopathologisch in nicht-invasive und invasive Malignome unterteilen. Zu Ersteren zählen das duktales Carcinoma in situ (DCIS) [23] und die deutlich seltenere lobuläre intraepitheliale Neoplasie (LIN), auch als lobuläres Carcinoma in situ (LCIS) bezeichnet [24], die beide, trotz maligner Zellcharakteristik, keine basalmembranüberschreitende Gewebeinvasion in das umgebende Stroma aufweisen [25]. Sowohl LCIS als auch DCIS sind Risikofaktoren und potentielle Vorläuferläsionen invasiver Tumore der Brust [8]. Als häufigster histopathologischer Subtyp des Mammakarzinoms wird, mit 70 – 80% der invasiven Malignome, das invasiv-duktales Karzinom der Brust beobachtet [26]. Weitere invasive Subtypen und ihre relativen Häufigkeiten können der folgenden Tabelle entnommen werden.

Tabelle 1: Relative Häufigkeiten der histopathologischen Subtypen des invasiven Mammakarzinoms [26, 27]

Subtyp des invasiven Mammakarzinoms	Relative Häufigkeit (%)
Invasiv-duktral	76
Invasiv-lobulär	8
Duktal/Lobulär	7
Muzinös	2
Tubulär	2
Medullär	1
Papillär	1
Sonstige	3

Zusammen mit den histopathologischen Ergebnissen der Tumorresektion, wozu auch die prognose- und therapiebestimmende Residualtumor-(R-)Klassifikation gehört, und dem Ergebnis des operativen Lymphknotenstaging wird ein finales TNM-Stadium festgelegt (s. Tb. 2).

Tabelle 2: Klinische und histopathologische TNM-Klassifikation (Tumor, Node, Metastasis Staging System) des Mammakarzinoms [22, 28] einschließlich Residualtumor-(R-)Klassifikation [29]

<u>TNM</u>	<u>Ausdehnung</u>
Tx	Primärtumor nicht beurteilbar
T0	Kein Hinweis auf Primärtumor
Tis	In-situ Karzinom
T1	≤ 20mm T1a > 1 mm und ≤ 5 mm T1b > 5 mm und ≤ 10 mm T1c > 10 mm und ≤ 20 mm
T2	> 20 mm und ≤ 50 mm
T3	> 50 mm
T4	Tumor jeder Größe mit Infiltration der Brustwand/ Haut und/ oder inflammatorisches Mammakarzinom

cNX	LK klinisch nicht beurteilbar	pNX	LK pathologisch nicht beurteilbar
cN0	Regionale LK klinisch unauffällig	pN0	Regionale LK pathologisch unauffällig
cN1	Axilläre LK klinisch auffällig, beweglich	pN1	1 - 3 LK axillär und/ oder entlang Arteria mammaria interna, rein mikroskopisch
cN2	Axilläre LK klinisch auffällig, fixiert oder LK entlang IMA ohne axilläre Klinik	pN2	4 - 9 LK axillär oder entlang IMA (bereits klinisch erkennbar) ohne axillären Befall
cN3	Klinisch auffällige, ipsilaterale LK infraklavikulär/supraklavikulär +/- axilläre LK +/- IMA	pN3	≥ 10 axilläre oder infraklavikuläre LK oder ≥ 1 LK ipsilateral supraklavikulär oder klinischer IMA-LK + ≥ 1 axillärer LK
M0	Klinisch/ radiologisch kein Hinweis auf Fernmetastasen		
cM0 (i+)	Klinisch/ radiologisch unauffällig, mikroskopisch-/ molekulardetektable Mikrometastasen ≤ 0.2 mm		
M1	Klinisch/ radiologisch und/ oder histologisch bewiesene Fernmetastase ≥ 0.2 mm		
<p><u>Residualtumor-(R-)Klassifikation</u></p> <p>Rx – Vorhandensein von Residualtumor kann nicht beurteilt werden</p> <p>R0 – Kein Residualtumor vorhanden</p> <p>R1 – Mikroskopischer Residualtumor</p> <p>R2 – Makroskopischer Residualtumor (bereits für Operateur ersichtlich)</p>			

Abkürzungen Tb. 2: IMA – Arteria mammaria interna; LK – Lymphknoten; mm – Millimeter

1.1.5 Therapie

Lassen sich nach bioptischer Malignitätssicherung im prätherapeutischen Staging keine Fernmetastasen (M0) nachweisen, stellt die chirurgische Resektion in sano (R0-Resektion) das Therapieverfahren der Wahl des invasiven Mammakarzinoms dar [17].

Tumorfrühstadien

Ohne klinischen Hinweis auf lokoregionäre Lymphknotenmetastasen (cN0) eines T1- bzw. T2-Tumors [30] wird die Tumorentfernung als brusterhaltende Therapie (kurz: BET) durchgeführt [31]. In der Regel wird die operative Entfernung des Primarius mit einer gleichzeitigen Wächterlymphknotenbiopsie (Sentinel Lymph Node Biopsy; SLNB) kombiniert [32, 33], was ein vollständiges TNM-Staging ermöglicht.

Nach Primariusresektion im Rahmen einer BET, z.B. als Lumpektomie, ausgedehntere Segmentresektion [31] oder Quadrantektomie, erfolgt im Verlauf eine adjuvante Radiotherapie [34] der gesamten Brust. Die zusätzliche Bestrahlung macht dieses gewebeschonende Resektionsverfahren bzgl. des Überlebens einer modifizierten radikalen Mastektomie (MRM) gleichwertig [16, 34]. Bestehen Kontraindikationen gegen die BET [31] bzw. gegen die lokal-adjuvante Radiatio oder lehnt die Patientin eine BET ab [16], kann alternativ eine MRM durchgeführt werden [16, 35]. Bei diesem chirurgisch ungleich invasiveren Verfahren werden neben der betroffenen Brust die Faszie des unterliegenden Musculus pectoralis major und die axillären Lymphknotenlevel I und II operativ entfernt [36].

Evaluierung des Lymphknotenstatus von Tumorfrühstadien

Der Sentinellymphknoten (SLN) ist der erste LK im Lymphdrainagegebiet eines Malignoms. Kommt es zur lymphatischen Metastasierung, ist dieser als erster von Tumorabsiedlungen betroffen [37]. Bei der SLNB wird nur der SLN gezielt entnommen und histopathologisch aufgearbeitet. Zeigen sich keine Tumorabsiedlungen im SLN, wird davon ausgegangen, dass auch alle nachgeschalteten LKs tumorfrei sind (N0) [33, 38]. Ist der SLN befallen, wird operativ eskaliert. Die nachgeschalteten LKs werden dann im Rahmen einer axillären Lymphknotendisektion (ALND) entnommen und histopathologisch evaluiert. Die ALND ist invasiver und mit deutlich ausgeprägteren Komplikationen als die SLNB behaftet [30]. Durch die SLNB kann ein möglichst

exaktes N-Stadium für die TNM-Klassifikation und als Basis für die weitere Therapieplanung sowie Prognoseabschätzung festgelegt werden (s. Tb. 2). So müssen nicht sofort die Nachteile der ALND in Kauf genommen werden. Auf letzteres Verfahren kann bei positivem SLN-Befund immer noch zurückgegriffen werden.

Grundsätzlich werden zwei Verfahren der SLNB unterschieden. Es gibt die Möglichkeit der Markierung des SLNs durch Blaufarbstoffe oder durch radioaktive Substanzen [33]. Bei ersterem Verfahren wird der SLN durch eine subareoläre oder peritumorale Injektion eines Blaufarbstoffes (z.B. 2 – 5 ml Patentblau V) kurz vor Operations- (OP-) Beginn direkt im OP-Saal markiert [39]. Aufgrund der Drainage des Farbmamers über die Lymphbahnen lässt sich der SLN durch alleinige Blaufärbung zu 75 – 95 % auffinden [33].

Zusätzlich oder alternativ zur Farbmarkierung finden radioaktive Substanzen, wie Technetium-99m (^{99m}Tc) markierte Kolloide, zur SLN-Detektion Verwendung [39]. Hierzu wird präoperativ in einer nuklearmedizinischen Abteilung, meist durch eine sub- bzw. periareoläre Injektion, der radioaktive Tracer eingebracht [30]. Anschließend wird das Radiopharmakon über die Lymphbahnen der Brust drainiert und sammelt sich im SLN, der meist axillär liegt [33]. Intraoperativ wird der SLN mit Hilfe einer akustischen Gammasonde gezielt aufgesucht und operativ entfernt [30]. Die alleinige Applikation des Radiotracers und auch die kombinierte Verwendung des Farbmamers und Radiokolloids zur SLNB besitzen eine signifikant höhere SLN-Detektionsrate als die alleinige Farbmarkierung [33, 40].

Erhärtet sich in der intraoperativen histopathologischen Schnellschnittuntersuchung des entnommenen SLNs der Verdacht auf Lymphknotenmetastasen, erfolgt eine diagnostisch-therapeutische Eskalation der SLNB zur ALND [16], [41]. Bei diesem Verfahren werden mindestens 10 LKs im lymphatischen Drainagegebiet der unteren (Level I) und mittleren (Level II) Axilla operativ entnommen [41] und zur Evaluierung des pathologischen N-Status herangezogen.

Lokal fortgeschrittene Malignome und Spätstadien

Patientinnen, deren maligne Erkrankung der Brust über das Ausmaß eines Tumorfrühstadiums (entspricht cT1, cT2 und N0, M0) hinausgeht, werden multimodal therapiert [16]. Das Therapieziel kann hier sowohl kurativ als auch palliativ gesetzt sein. Zu den Therapiemodalitäten zählen operative Maßnahmen sowie neoadjuvante und adjuvante Strahlentherapie und die Systemtherapien des Mammakarzinoms [36]. Diese untergliedern sich in Chemotherapien, Hormontherapien und „Target“- bzw. Antikörpertherapien [16, 36]. Die Wahl der Therapiemodalitäten ist u.a. abhängig von der TNM-Klassifikation, der histopathologischen und immunhistochemischen Befundung des Primarius, Alter und medizinischer Vorgeschichte der Patientin sowie dem Patientenwunsch und wird fallspezifisch entschieden [16].

1.2 Intraoperative Detektion des nicht-palpablen Mammakarzinoms

In den Frühstadien des Mammakarzinoms spielt die komplette Entfernung des Tumors (R0-Resektion) eine zentrale therapeutische Rolle [16, 42]. Malignome werden im Rahmen von nationalen Mammographie-Screeningprogrammen, die z.B. in Deutschland, Großbritannien und den USA etabliert sind, immer häufiger in einem nicht-palpablen Stadium diagnostiziert [3, 21, 43]. Dies führt zur zunehmenden Notwendigkeit verlässlicher und sicherer intraoperativer Lokalisationsmöglichkeiten solcher Läsionen, um vollständige Resektionen zu ermöglichen.

Allgemein können zur intraoperativen Lokalisation von Tumoren die Palpation, der Ultraschall, drahtgeführte oder radioaktivgestützte Verfahren genutzt werden [44]. Für die Markierung der kleinen, nicht-palpablen Läsionen ist in Deutschland die Drahtmarkierung (wire-guided localization; WGL) üblich [16]. An großen Zentren, wie dem European Institute of Oncology in Mailand [21, 45] und dem Netherlands Cancer Institute [46], werden die radioaktivgestützten Methoden (radio-guided localization; RGL) präferiert. Unterschieden wird bei der RGL noch einmal zwischen Radioguided Occult Lesion Localization (ROLL) und der Radioguided Seed Localization (RSL). WGL, ROLL und RSL werden im Folgenden näher beschrieben.

1.2.1 Drahtgestützte Lokalisation (WGL)

Die WGL wurde 1965 von Dodd et al. [47] erstbeschrieben. Sie ist nach mehrfacher Modifizierung der aktuelle Goldstandard [21] zur Markierung und Resektion des nicht-palpablen Mammakarzinoms. Dabei wird präoperativ unter mammographischer, sonographischer oder unter kernspintomographischer Kontrolle die Spitze des eingeführten Drahtes in unmittelbarer Umgebung (< 10 mm Abstand) zum Tumorherd verankert [17]. Obwohl die WGL mit 75% das verbreitetste Verfahren zur Detektion nicht-palpabler Brusttumore ist [48], hat sie einige Limitationen [49]. Nach der Platzierung des Drahtes kann es zu Komplikationen, wie Drahtdislokation [50], -migration und -durchtrennung [51, 52] im Brustgewebe kommen. Der Draht kann intraoperativ schwierig zu tasten sein [21]. Zudem besteht für den Operateur und den nachuntersuchenden Pathologen die Gefahr einer Stichverletzung durch den Draht [21]. Weitere Kritikpunkte der WGL sind vasovagale Synkopen [21] bei der Markierung, intraoperative Inzisionsschwierigkeiten durch den Draht mit Beeinträchtigung des kosmetischen Ergebnis [49] und erhöhte Reoperationsraten bei inkompletter Tumorsektion [53]. Bzgl. des Patientenkomforts stellt die Drahtmarkierung eine psychisch belastende, stressvolle Intervention zusätzlich zur OP dar [21]. Bei steigenden Zahlen nicht-palpabler Tumoren, die eine Drahtmarkierung durch einen Radiologen/ Gynäkologen am OP-Tag erfordern, stellt das Verfahren eine wachsende logistische Herausforderung dar [49]. Aufgrund dieser Limitationen der WGL haben alternative Verfahren, insbesondere die ROLL, an klinischer Relevanz gewonnen.

1.2.2 Radioguided occult lesion localization (ROLL)

Bei dem erstmals 1998 von Luini et al. [54] beschriebenen ROLL-Verfahren wird unter sonographischer und/ oder stereotaktischer Führung ein radioaktiver Marker, meist ^{99m}Tc -makroaggregiertes Albumin (MAA), intratumoral appliziert. Anschließend wird die Läsion intraoperativ mittels Gammasonde aufgesucht und reseziert [21]. Die einzeitige Kombination des ROLL- und SLNB-Verfahrens wird als SNOLL (Sentinel node and occult lesion localization) bezeichnet [55]. Mit intraoperativen Lokalisationsraten des Primarius von 95,5 – 100% [56] stellt die ROLL bzw. SNOLL eine effektive Alternative zur WGL dar.

In bisherigen Vergleichsstudien wurde die ROLL gegenüber der WGL von Radiologen und Operateuren als einfacher praktikabel evaluiert [57]. Patienten empfanden das Verfahren als weniger schmerzhaft [21]. Bei gleichzeitiger radioaktivitätsgestützter SLNB durch geschultes Personal sind für ROLL keine zusätzlichen Strahlenschutzmaßnahmen notwendig [21].

In einer 449 Patienten erfassenden Metaanalyse [48] konnte gezeigt werden, dass tumorfreie Exzisionsränder mit der ROLL häufiger als mit der WGL erreicht werden. Es besteht ein signifikanter Zusammenhang zwischen mikroskopisch positiven Resektionsrändern und dem Auftreten von Lokalrezidiven beim Mammakarzinom [58]. Dieser prognostische Effekt des Resektionsrandstatus [16] beim invasiven Mammakarzinom macht die Wahl des richtigen Lokalisationsverfahrens bedeutend. Ebenso wurden eine geringere Reoperationsrate, kürzere Lokalisations- und Operationszeiten als Vorteile der ROLL erfasst [48].

Trotz seiner Vorzüge und Etablierung in Fachzentren, hat dieses Verfahren in Deutschland noch keinen Eingang in die Klinikroutine gefunden. Ein möglicher Grund ist die fehlende optische Orientierungshilfe des Verfahrens im OP. Im Rahmen der konventionellen ROLL navigiert der Operateur nur mittels Akustik und mit Hilfe numerisch angezeigter Zerfallsereignisse der Gammasonde. Die freehand Einzelphotonen-Emissionstomographie (fhSPECT) ermöglicht radioaktivitätsgestützte 3D-Bildgebung und -Navigation intraoperativ, annähernd in Echtzeit. Somit könnte sie diese Limitation der klassischen ROLL lösen. Die fhSPECT-Technologie konnte zu Studienbeginn bereits erfolgreich zur SLNB bei Mundbodenkrebs und Mammakarzinomen eingesetzt werden [38, 59].

1.2.3 Radioactive seed localization (RSL)

Bei der RSL handelt es sich um eine Variante des ROLL-Verfahrens [55]. Anstelle eines direkt intratumoral injizierten Radiotracers, der sich lokal im Gewebe verteilt, werden kleine (4,5 mm x 8 mm), Jod-125 markierte Titankapseln, auch als Seeds bezeichnet, unter sonographischer, mammographischer oder MRT-gesteuerter Führung durch eine 18 Gauge Nadel intratumoral platziert [21, 60]. Nach radiologischer Verifizierung der intraläsionalen Lage der Titankapsel wird der Tumor, analog zum ROLL-Verfahren, durch die registrierten Counts und akustischen Signale der Gammasonde intraoperativ annavigiert und reseziert [60].

1.3 Bildgestützte Lokalisationsverfahren

Bisher standen zur intraoperativen Detektion von intrakorporalen Radioaktivitätsdepots, z.B. als Markierung in Primärherden des Mammakarzinoms, hauptsächlich akustische Gammasonden zur Verfügung. Ein (3D-)visuelles Korrelat der Tracermarkierung fehlte. Die WGL des nicht-palpablen Mammakarzinoms war somit, als Resektionverfahren mit optischer Navigationshilfe, lange Zeit alternativlos.

1.3.1 2D-bildgestützte Lokalisationsverfahren des Mammakarzinoms

Erste Versuche zur intraoperativen Echtzeit-Visualisierung intratumoraler Tracerdepots mit einer portablen Gammakamera wurden von Paredes et al. 2008 beschrieben [61]. Diese mobile Gammakamera generiert im OP-Saal 2D-Szintigramme der Tracerverteilung im Tumor. Das Verfahren wurde genutzt, um die Tumorzentrizität im Resektat und die Vollständigkeit der Resektion zu beurteilen [61]. Die Korrelation zwischen den finalen histopathologischen Befunden und den Ergebnissen der portablen Gammakamera war dabei moderat [61]. Die erstellten 2D-Aufnahmen waren nur bedingt als Navigationshilfe für den Operateur einsetzbar [61].

1.3.2 3D-bildgestützte Lokalisationsverfahren des Mammakarzinoms

Die in dieser Studie verwendete fhSPECT-Technologie bietet, zusätzlich zu den akustischen Signalen der Gammasonde, erstmals eine intraoperative 3D-Darstellung des in-situ befindlichen Radiotracers [62, 63].

Hierfür wird die räumliche Positionierung der Gammasonde im Verhältnis zum Körper des Patienten über ein Infrarot-Trackingsystem erfasst [62]. Gleichzeitig registriert die Gammasonde die Verteilung des applizierten Gammastrahlers im Rahmen eines Scanvorgangs [62]. Mit diesen beiden Variablen kann über spezielle Rekonstruktionsalgorithmen die räumliche Verteilung des radioaktiven Tracers im Körper rekonstruiert werden. Auf einem angeschlossenen Bildschirm entsteht ein Fusionsbild des OP-Situs und der registrierten räumlichen Tracerverteilung [62]. Über ein integriertes Navigationstool kann der Abstand verschiedener Radioaktivitätsdepots zur Gammasondenspitze gezielt gemessen werden [59]. Somit soll die fhSPECT-Technologie die visuelle, 3D-geführte Navigation und Resektion radioaktiv markierter Strukturen intraoperativ erlauben. Positive Ergebnisse lagen zu Studienbeginn bereits

für die präoperative SLN-Detektion sowie für die intraoperative SLNB des Mammakarzinoms [38, 63], des Melanoms [64, 65], des oralen Plattenepithelkarzinoms [66, 67], des Parotiskarzinoms [68] und für die intraoperative Detektion des Nebenschilddrüsenadenoms [69] vor.

In Zusammenschau der positiven Ergebnisse zur klinischen Anwendung der fhSPECT und dem beschriebenen Potential der ROLL entstand die Idee, die neue Technologie und das Lokalisationsverfahren zu kombinieren und zu untersuchen. Im Folgenden wird die genaue Zielsetzung dieser Studie erläutert.

1.4 Ziele der Arbeit

Das primäre Ziel dieser prospektiven Pilotstudie war es zu überprüfen, ob das ROLL-Verfahren unter fhSPECT-Verwendung, als sogenannte 3D-bildgestützte (image-guided) ROLL (iROLL), eine zuverlässige Methode zur intraoperativen Lokalisation und Resektion nicht-palpabler Mammakarzinome darstellt und damit eine effektive Alternative zur WGL ist.

Als sekundäre Studienziele sollten erfasst werden:

- 1) Erfolgreiche Lokalisationsmöglichkeit des SLNB mit fhSPECT.
- 2) Möglichkeit zur Abschätzung einer notwendigen Nachresektion zum Erlangen tumorfreier Ränder mittels fhSPECT.
- 3) Vergleich der WGL und iROLL bzgl. Patientenzufriedenheit.
- 4) Einfluss von iROLL auf die OP-Dauer.

2. Material und Methoden

2.1 Studiendesign

2.1.1 Studientyp

Bei dieser Pilotstudie handelt es sich um eine prospektive, unizentrische, nicht-randomisierte klinische Studie. Das Forschungsprojekt wurde in Kooperation zwischen der Fachabteilung Gynäkologie und Geburtshilfe der Missionsärztlichen Klinik Würzburg (Chefarzt: Dr. H-J. Grimminger) und der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin des Universitätsklinikums Würzburg (UKW) (Klinikdirektor: Prof. Dr. A. Buck) durchgeführt. Das Forschungsvorhaben wurde vorab der Ethikkommission der Universität Würzburg vorgelegt und positiv begutachtet (Studennummer 88/12). Der Rekrutierungszeitraum umfasst Dezember 2013 bis November 2014.

2.1.2 Studienablauf

Die Patientenrekrutierung erfolgte in enger Kooperation zwischen den teilnehmenden Kliniken. Im Rekrutierungszeitraum wurden für jede Patientin bei der ambulanten Erstvorstellung im Missionsärztlichen Klinikum die Ein- und Ausschlusskriterien mittels Anamnese, Sonographie und präoperativen Staginguntersuchungen geprüft. Als Haupteinschlusskriterium galten kleine (cT1 und cT2), sonographisch darstellbare Mammakarzinome, ohne Nachweis von Lymphknotenfiliae, mit der Notwendigkeit einer SLNB zum axillären Staging. Die übrigen Ein- und Ausschlusskriterien sind in Tb. 3 zusammengefasst.

Die Patientinnen wurden im Rahmen der ambulanten Untersuchung an der Missionsärztlichen Klinik über eine mögliche Studienteilnahme informiert und die Studienaufklärung wurde ihnen ausgehändigt. Die Patientinnen gaben nach Aufklärung und ausreichender Bedenkzeit ihre handschriftliche Einverständniserklärung zur Studienteilnahme. Alle Patientinnen, die ihr Einverständnis gaben, wurden auch in die Studie eingeschlossen (nicht-randomisiert).

Tabelle 3: Ein- und Ausschlusskriterien zur Rekrutierung des Studienkollektivs

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
<ul style="list-style-type: none"> • sonographisch darstellbares Mammakarzinom • Histologisch, bioptisch gesichertes unifokales Mammakarzinom • klinische Indikation zur SLN-Diagnostik • Indikation zur primär chirurgischen Therapie • Alter > 18 Jahre • Unterzeichnete Einverständniserklärung 	<ul style="list-style-type: none"> • sonographisch nicht darstellbares Mammakarzinom • histologisch gesichertes cT3 oder cT4 Mammakarzinom, klinisch T3- oder T4 • Multizentrische oder inflammatorische Mammakarzinome • DCIS (duktales Carcinoma in situ) • klinischer Verdacht auf (axilläre) Lymphknotenmetastasen • Ipsilaterale Mammaoperation in der Vorgeschichte • Humanalbumin-Überempfindlichkeit • Präoperativ systemische Chemotherapie • Schwangerschaft und Stillzeit • Schwere psychiatrische Erkrankungen • Personen, die auf gerichtliche/behördliche Anordnung in Anstalt untergebracht sind • Patienten, die an anderer Studie teilnehmen

Ein Termin zur SLN- und Tumorherdmarkierung in der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin des UKW und ein OP-Termin zur Tumorherdsanierung mit SLNB in der Missionsärztlichen Klinik wurden zeitnah vereinbart. Am Tag vor der OP erfolgte die Markierung des SLN und des Primarius mittels Radiotracer in der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin am UKW. Am Tag des Eingriffs erfolgte präoperativ die übliche, leitliniengerechte Markierung des Tumors mittels Hakendraht [17]. So sollte für die partizipierenden Patientinnen kein Nachteil im Vergleich zum

Standardprozedere bei Nicht-Studienteilnehmerinnen entstehen. Jede Patientin wurde bzgl. entstandener Schmerzen durch die Punktion zur intratumoralen Tracerinjektion und zur Drahtmarkierung befragt. Die Einschätzung der Schmerzintensität erfolgte für beide Verfahren mittels einer numerischen Rating-Skala von 0 (keine Schmerzen) bis 10 (stärkste Schmerzen) [70]. Im OP-Saal wurde erst die fhSPECT-gestützte SLNB durchgeführt. Anschließend folgte der Schnellschnitt der entnommenen SLNs im Pathologischen Institut des UKW (Vorstand: Prof. Dr. A. Rosenwald). Zeitgleich zur histopathologischen Schnellschnittuntersuchung wurde das Mammakarzinom unter Verwendung des iROLL-Verfahrens aufgesucht und reseziert. Zur Beurteilung des Resektionsrandstatus wurden die fhSPECT-Technik, eine röntgenologische Resektatuntersuchung und die in den Leitlinien etablierte histopathologische Befundung durchgeführt [17]. Der genaue Studienablauf wird im folgenden Flussdiagramm (s. Abb. 2) zusammengefasst.

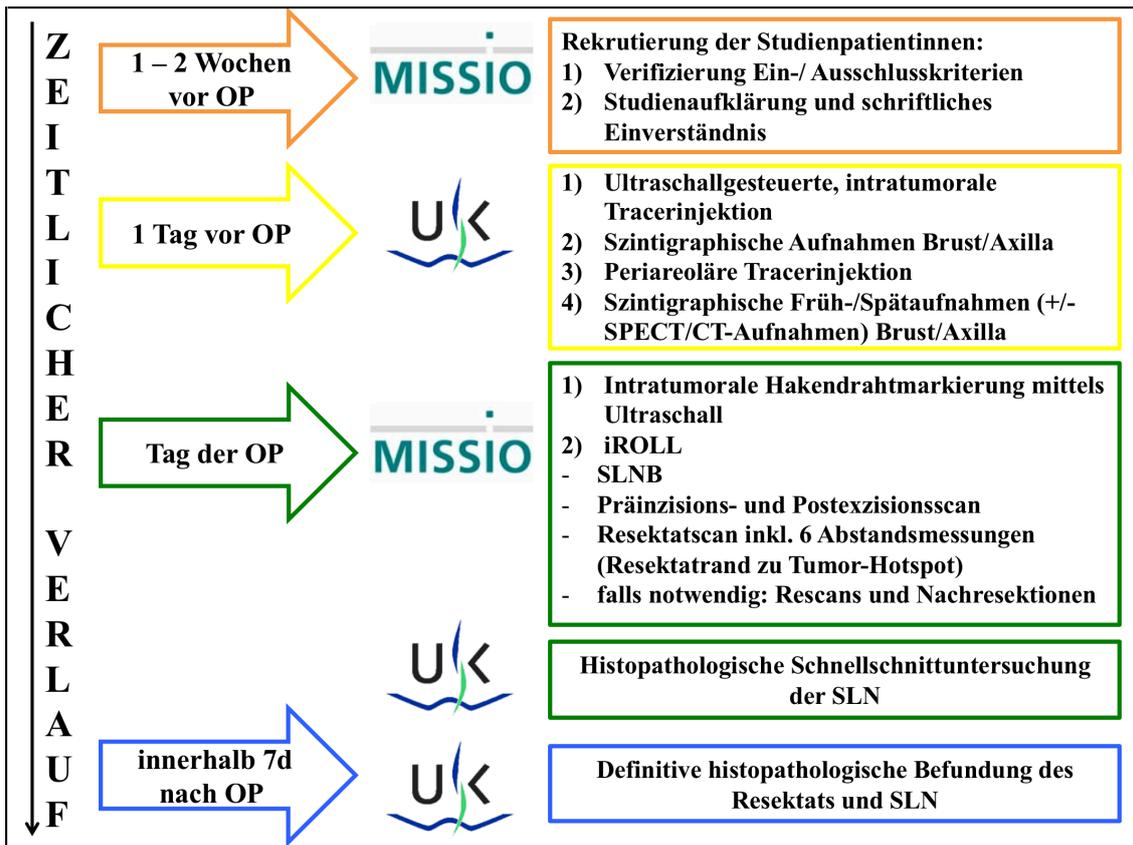


Abbildung 2: Chronologische Auflistung einzelner Arbeitsschritte im Studienablauf ; die zur OP relativen Zeitangaben der farbigen Pfeile beziehen sich auf die in den gleichfarbigen Kästen beschriebenen Maßnahmen im Studienablauf; jedem Kasten vorangestellt ist das Emblem der Klinik (Missio – Missionärztliche Klinik Würzburg; UKW – Universitätsklinikum Würzburg) in der die beschriebenen Maßnahmen durchgeführt wurden

2.2 Präoperative Tumorbildgebung und -markierung

2.2.1 Sonographische Nanokolloid-Markierung des Primarius

Zunächst wurde durch einen erfahrenen Radiologen im Beisein des verantwortlichen Nuklearmediziners ein Ultraschall (Logiq 9, GE (General Electric) Healthcare, Chicago, Illinois, USA) der befallenen Brust durchgeführt. Dies diente der Lokalisation und Größenmessung des Mammakarzinoms. Dabei wurden Quer- und Längsdurchmesser der Läsion bestimmt. Um eine optimal lokalisierte Applikation des radioaktiven Tracers zu gewährleisten, wurde der Hautabstand zum ventralen, dorsalen Tumorrand und zur Tumormitte gemessen. Nach sonographisch kontrollierter Punktion der Läsion mit einer 20 Gauge Nadel (Sterican, BRAUN, Melsungen, Deutschland) wurden 25 ± 6 MBq

(Spannweite 9 – 40 MBq) ^{99m}Tc -Nanokolloid (Nanotop, ROTOP, Dresden, Deutschland) in 0,1 – 0,2 ml Kochsalzlösung intratumoral appliziert. Dabei wurde der kürzeste Abstand zwischen Haut und Nadelspitze zum Zeitpunkt der Tracerinjektion sonographisch dokumentiert (Tiefenmessung). Nach einem 5-Minuten-Intervall wurden, für jeweils zwei Minuten (min), aus ventraler und lateraler Perspektive planarszintigraphische Aufnahmen der Brust akquiriert.

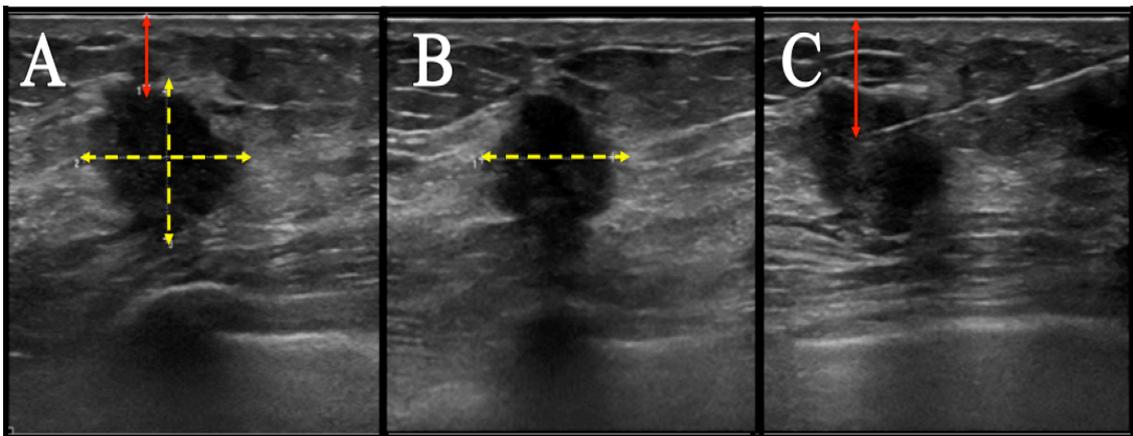


Abbildung 3: Sonographische Tumorausmessung und intratumorale Tracerapplikation; (A) Hautabstand zum ventralen Tumorrund (rot) und Querdurchmesser des Primarius (gelb); (B) Längsdurchmesser des Primarius (gelb); (C) Sonographische Tiefenmessung: kürzester Abstand zwischen Haut und intratumoraler Nadelspitze zum Zeitpunkt der Tracerapplikation

2.2.2 SLN-Markierung

Anschließend an diese szintigraphische Bildgebung erhielt jede Patientin vier weitere periareoläre Injektionen, entsprechend dem am UKW etablierten Standard. Dabei wurden durchschnittlich 76 ± 8 MBq (Spannweite 60 – 91 MBq) ^{99m}Tc -Nanokolloid periareolär appliziert. Eine zusätzliche Strahlenexposition zur Standardmethode (WGL + SLNB) wurde vermieden, indem die üblich applizierte Gesamtaktivität der SLNB auf die intratumorale (1/3) und die periareolären Injektionen (2/3) verteilt wurde. Aufgeteilt war die Aktivität in vier Injektionen von je 0,2 ml Kochsalzlösung für die vier Brustquadranten. Nach Injektion und kurzer Brustmassage zur Förderung des Lymphabflusses wurden weitere szintigraphische Aufnahmen durchgeführt. Dies sind die sogenannten planaren Frühaufnahmen. Es wurden insgesamt vier Aufnahmen, für jeweils 2 min, von ventral und lateral, je einmal mit und einmal ohne Bleiabdeckung der Injektionsstellen, akquiriert. Die gleichen Aufnahmen, allerdings nun über 5 min,

wurden ein bis zwei Stunden nach der Injektion wiederholt (Spätaufnahmen). Hier wurde für eine orientierende Darstellung der Körperkontur, als Hilfestellung für die SLN-Hautmarkierung, ein Kobalt (^{57}Co) Flächenphantom verwendet. Konnte bei den Spätaufnahmen der SLN nicht gefunden werden, erfolgte bis zur vier Stunden nach Injektion eine erneute Bildgebung. Bei szintigraphisch atypischem Lymphabfluss, z.B. entlang der Arteria mammaria interna (IMA), wurde zusätzlich eine Bildgebung mittels SPECT/CT (128x128 matrix, 40 frames, 20 s/frame und CARE Dose modulation, 130kV und B30s kernel) zur genaueren Darstellung durchgeführt. Abschließend wurde die Lage des SLN mit Hilfe einer wischfesten OP-Stift-Markierung in Kreuzform auf der Haut gekennzeichnet.

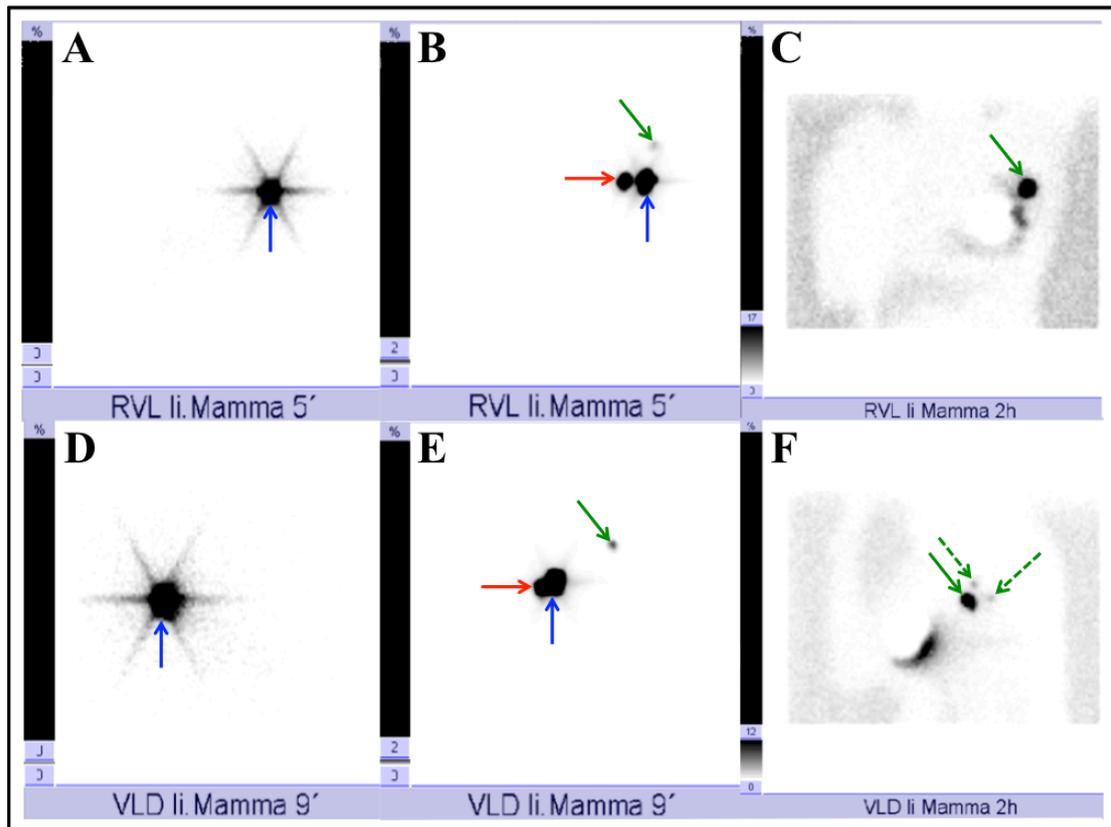


Abbildung 4: Planarszintigraphie bei Patientin mit Mammakarzinom links bei 9-10 Uhr;

(A) Fünf Minuten nach intratumoraler (i.t.) Tracerapplikation in Rückenlage (= RVL) ist der markierte Primarius (blauer Pfeil) erkennbar, (D) der auch neun Minuten nach i.t. Applikation in Rechtsseitenlage (= VLD) zu sehen ist. (B, E) In den Frühaufnahmen nach periareolärer Tracerinjektion lassen sich zusätzlich das periareoläre Radioaktivitätsdepot (roter Pfeil; konfluierend in E), sowie der gesuchte SLN (grüner Pfeil) darstellen. (C, F) In den Spätaufnahmen (hier: mit Bleiabdeckung des Primarius und Kobalt-Flächenphantom) stellen sich der SLN (grüner Pfeil), sowie zwei nachgeschaltete LNs (grün gestrichelte Pfeile) dar.

2.2.3 Gammakamera-/ SPECT-geführte Kontrolle der in-vivo Tracerverteilung

Die beschriebenen planarszintigraphischen Aufnahmen wurden mittels einer Zwei-Kopf-Gammakamera (e.cam, Siemens, Erlangen, Deutschland) akquiriert. Bei der Patientin mit atypischem Lymphabflussweg wurde zusätzlich eine Hybridkamera (SPECT-CT; SymbiaT, Siemens, Erlangen, Deutschland) mit einem low-energy, high-resolution (LEHR-) Kollimator (140 keV, 15% window) verwendet. Die Gerätetechnik wird hier zum Verständnis noch einmal kurz erläutert.

Gammakamera-Technik

Eine Gammakamera gibt die Verteilung von Gammastrahlungsquellen in einem Areal bildlich wieder. Bei radioaktivem Zerfall des applizierten Tracers, in dieser Studie des ^{99m}Tc -Nanokolloids, werden die Photonen des entstehenden Strahlenbündels durch einen Kollimator aus Blei so gefiltert, dass nur senkrecht zum dahinter befindlichen NaI(Tl)-Szintillationskristall einfallende Photonen durchgelassen werden. Durch den Kristall entsteht ein der Energie der Photonen entsprechend starkes Lichtsignal. Mit Hilfe der, von mehreren nachgeschalteten Photomultipliern erfassten, relativen und absoluten Lichtausbeute kann der Punkt des Auftreffens und die Energie des Photons bestimmt werden. Liegt die registrierte Energie im vorgewählten Energiebereich, wird dieses registrierte Zerfallsereignis, über einen Analog-Digital-Wandler, als weißer Bildpunkt (Pixel) in einem Koordinatensystem dargestellt. Bei Registrierung vieler solcher Zerfallsereignisse entsteht ein digitales Szintigramm. Dabei projiziert sich das dreidimensional verteilte Nuklid zweidimensional auf die Detektoren der Gammakamera. Die verwendete stationäre Zwei-Kopf-Gammakamera kann somit lediglich planare Szintigramme erstellen. Sie gibt keinen Rückschluss auf die Tiefe des radioaktiven Zerfallsereignis und ist nicht überlagerungsfrei [71].

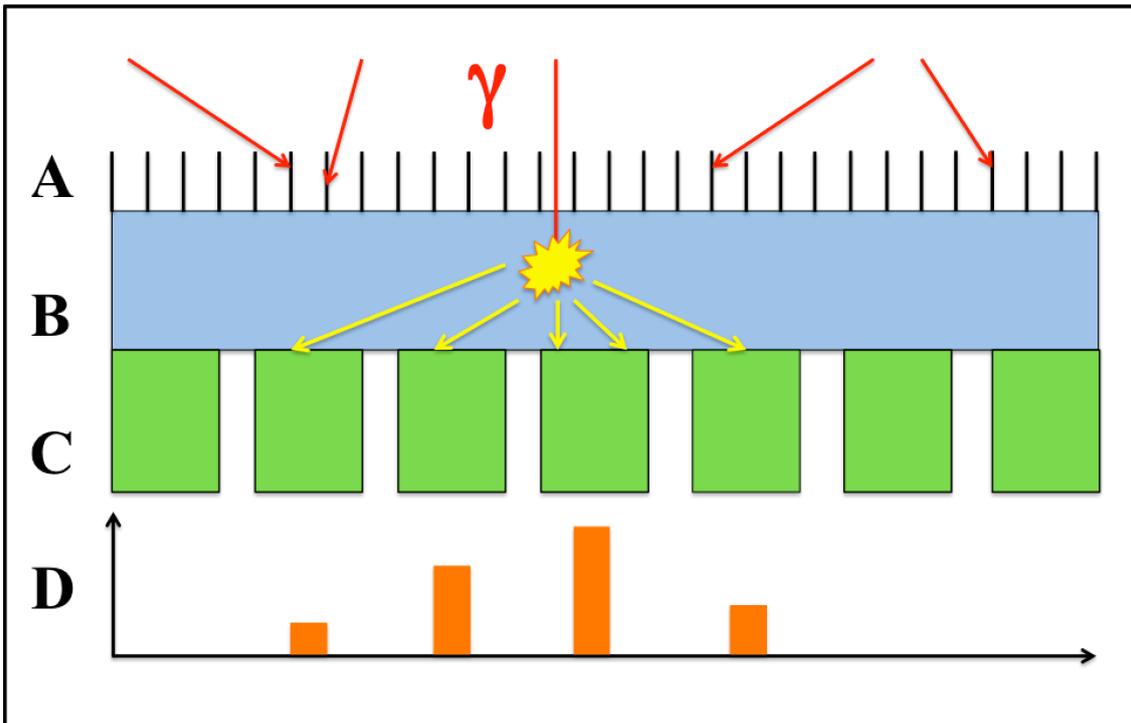


Abbildung 5: Schematischer Aufbau des Gammakamera-Detektors; (A) Durch den Kollimator wird Streustrahlung gefiltert und nur nahezu senkrecht einfallende Photonen erreichen den NaI(Tl)-Szintillationskristall/-detektor, (B) in dem ein der Energie des Photons proportional starkes Lichtsignal entsteht. (C) Die von den nachgeschalteten Photomultipliern registrierte Lichtausbeute wird in jeweils (D) proportional starke elektrische Impulse umgewandelt, über die die Lokalisation und Energie des auftreffenden Photons bestimmt werden kann.

SPECT-Technik

Im Gegensatz dazu gibt das SPECT-Verfahren die Möglichkeit zur dreidimensionalen Funktionsbildgebung. Hierbei rotieren die Detektorköpfe einer Gammakamera zirkulär um die Längsachse des Patienten. Dabei erstellen sie aus verschiedenen Perspektiven des Rotationskreises planare Szintigramme. Jedes dieser Szintigramme ist eine zweidimensionale Darstellung eines sich dreidimensional verteilenden, radioaktiven Tracers. Mit Hilfe aller Projektionen einer transaxialen Ebene lässt sich die Verteilung des Radionuklids nach schichtweisem Abscannen entlang der Körperachse 3D-rekonstruieren. Ähnlich den Aufnahmen einer CT, erhält man einen Stapel transversaler Schnitte, die die räumliche Verteilung des Tracers im Körper nachvollziehbar machen. Durch das mathematische Verfahren der sogenannten gefilterten Rückprojektion wird,

anders als bei der herkömmlichen planaren Szintigraphie, eine überlagerungsfreie Bildgebung ermöglicht.

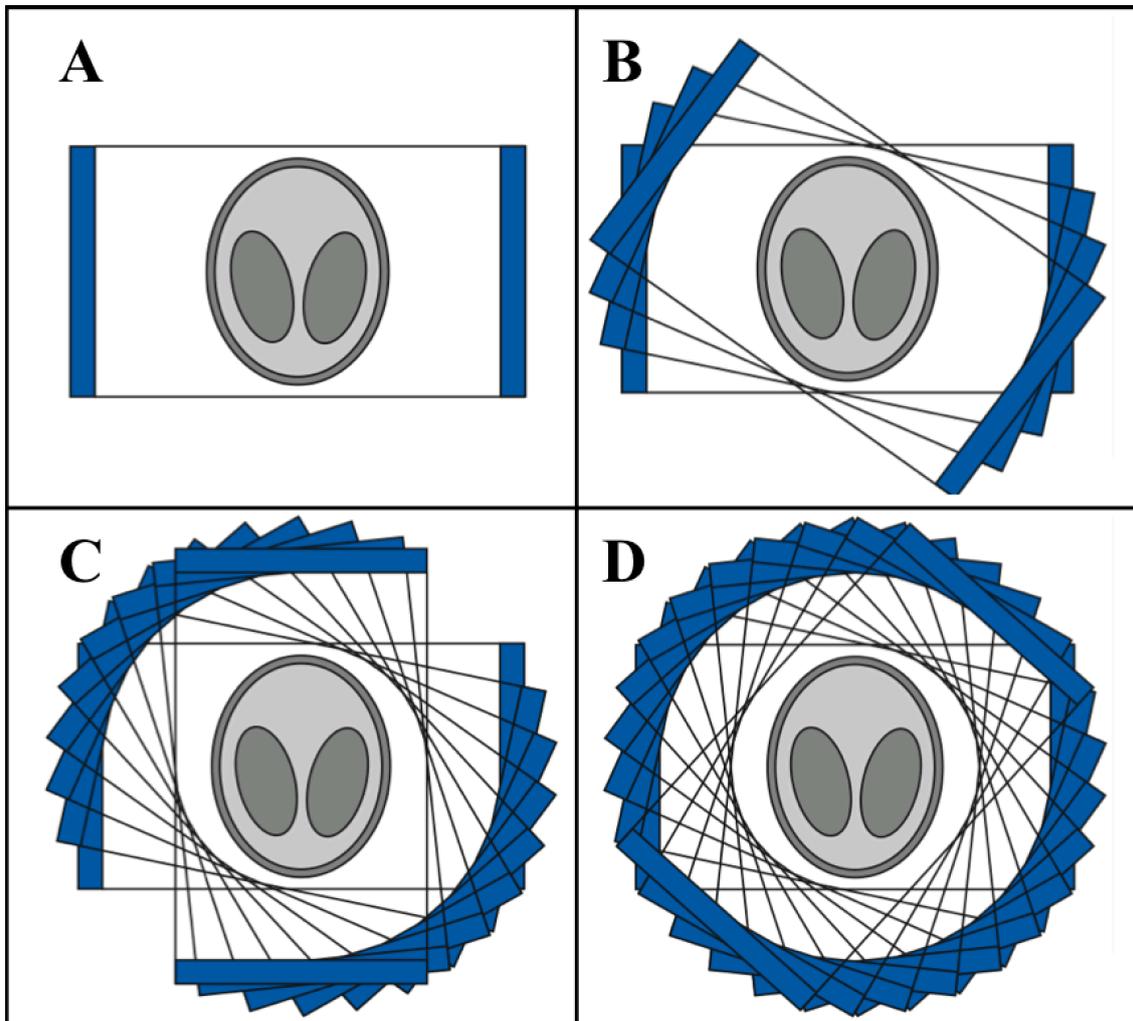


Abbildung 6: Schematische Darstellung des SPECT-Verfahrens; (A) Die blauen Balken repräsentieren die beiden rotierenden Köpfe der Gammakamera, (B, C) die sukzessiv in gleichbleibenden Winkelschritten um die Längsachse des Patienten Szintigramme aufnehmen (D) bis aus allen sich ergebenden Winkeln des abgebildeten Kreises planare Aufnahmen gemacht wurden. Mit deren Hilfe kann die dreidimensionale Verteilung des Radionuklids im erfassten Körperbereich rekonstruiert werden kann.

2.2.4 Präoperative Drahtmarkierung

Am Morgen der OP erfolgte im Missionsärztlichen Klinikum die Drahtmarkierung des zu resezierenden Mammakarzinoms. Unter Verwendung des Ultraschallgerätes (Voluson 730 PRO, General Electric (GE) Healthcare, Chicago, Illinois, USA) wurde der Primarius aufgesucht und der Haut-Tumor-Abstand bestimmt. Anhand dieser Tiefenmessung konnte die notwendige Insertionstiefe des Hakendrahtes (MammaLoc Sono Set 20 G x 100 mm, Pajunk, Geisingen, Deutschland) eingestellt werden. Unter sterilen Bedingungen und ständiger sonographischer Kontrolle wurde die Punktionskanüle vom Gynäkologen an der geplanten chirurgischen Eröffnungsstelle ins Brustgewebe eingebracht. Die Kanülenspitze wurde bis in unmittelbare Nähe des Malignoms (< 10 mm Abstand) bzw. möglichst tumorzentral vorgeschoben. Durch Herausschieben des Markierungsdrahts aus der Kanüle wurde die Drahtspitze freigesetzt und sofort verankert.

2.3 Freehand SPECT (fhSPECT) - Technik

Zur intraoperativen SLN-Detektion und anschließenden SLNB sowie zum intraoperativen Aufsuchen und Entfernen (ROLL) des radioaktivitätsmarkierten Mammakarzinoms wurde primär die fhSPECT-Technologie (declipse®SPECT; Surgiceye, München, Deutschland) verwendet. Diese ähnelt und basiert auf dem aus der Nuklearmedizin bekannten SPECT-Verfahren. Die Bestandteile der fhSPECT-Gerätschaft und ihre Funktionen sind in Abb. 7 zu finden und im Folgenden näher beschrieben.

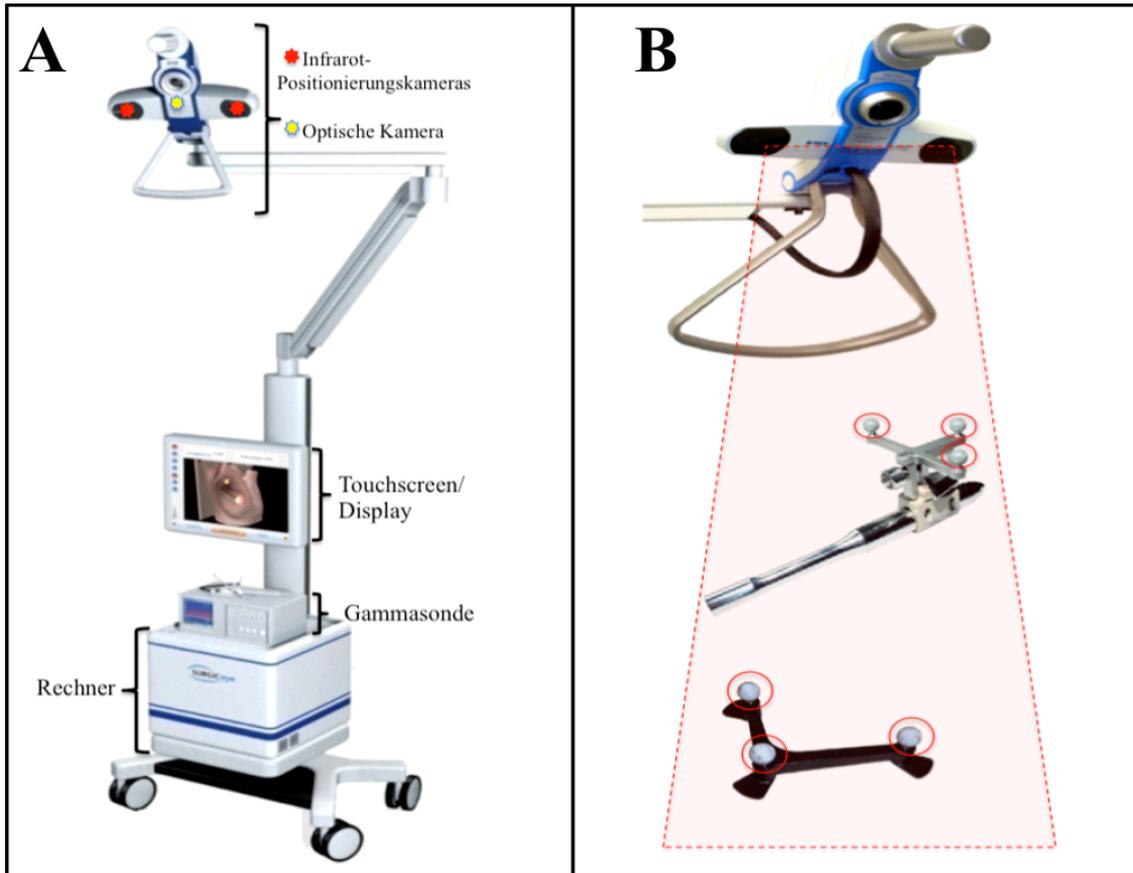


Abbildung 7: Aufbau des fhSPECT-Geräts und der Positionierungstechnik; (A) technische Bestandteile des fhSPECT-Geräts; (B) das Infrarot-Trackingsystems erfasst über an der Gammasonde und am Sternum der Patientin angebrachte Referenztargets mit Reflektorkugeln (= I-Spheres) die räumliche Lage der Gammasonde und des Patienten.

2.3.1 Gammasonde

Die Detektion von emittierter Gammastrahlung aus den Radioaktivitätsdepots erfolgt mittels einer konventionellen Gammasonde (Crystal Probe; Crystal Photonics, Berlin, Deutschland), die in der fhSPECT-Gerätschaft integriert ist.

Gammasonden-Technik

Wie die Gammakamera ist die Gammasonde eine Anwendungsform eines Gammaskpektrometers (s. Abb. 4) [71]. Anders als bei der Gammakamera wird kein großflächiger NaI(Tl)-Detektor, sondern ein handlicher NaI(Tl)-Detektor mit 10 - 20 mm Durchmesser, als Szintillationsdetektor verwendet. Bei der Gammasonde befindet sich dieser Detektor an der Spitze einer stiftförmigen Gerätschaft und ist von einem strahlungsfilernden Blei- oder Wolframkollimator umgeben [71]. Durch diesen

erreichen Gammastrahlen den Szintillationskristall nur, wenn die Strahlungsquelle direkt mit der Sondenspitze anvisiert wird. Detektierte Gammastrahlung wird dem Untersucher als akustisches Signal oder digitalisiert, als Zerfallsereignisse pro Zeiteinheit (meist als counts per second - cps), angegeben. Prinzipiell gilt: Je höher die Counts bzw. je hochfrequenter das Audiosignal während der Navigation wird, desto genauer ist die gesuchte Strahlenquelle anvisiert. Im klinischen Alltag ist diese Technik bei der SLNB verschiedener Malignome, z.B. beim Melanom oder Mammakarzinom, Usus. Bestandteile und Funktionsweise der Gammasonde sind in folgender Abb. zusammengefasst.

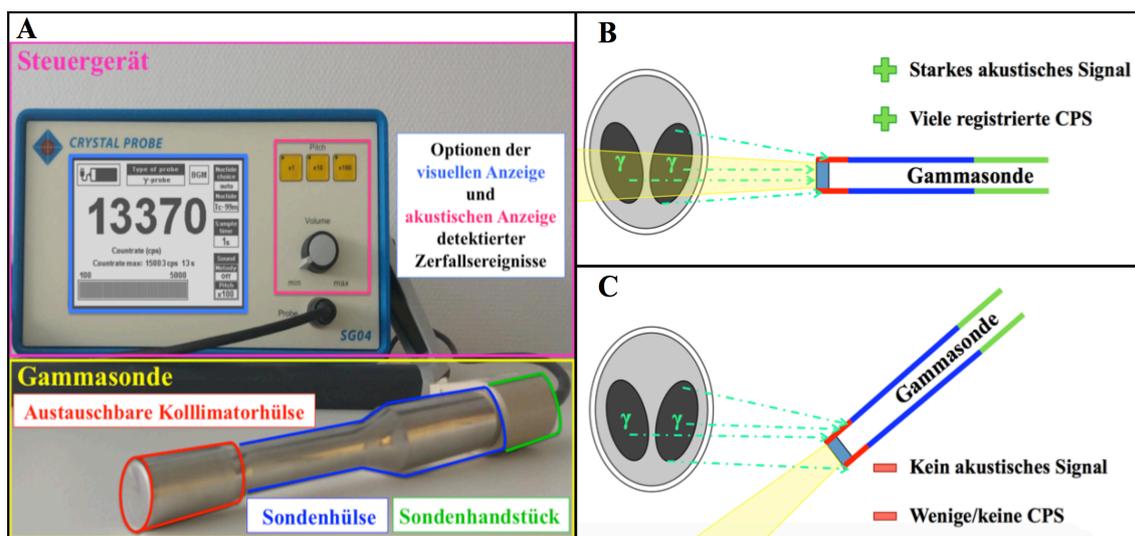


Abbildung 8: Aufbau und Funktionsweise der Gammasonde; (A) Aufbau: Die Sonde besteht aus dem Sondenstift (gelber Rahmen) und dem nachgeschalteten Steuergerät (violetter Rahmen); untergliedert wird der Sondenstift in eine apikale, austauschbare Kollimatorhülse (rot), die Sondenhülse (dunkelblau) und das Sondenhandstück (grün) mit Detektorelektronik; am Steuergerät lässt sich über das Display (hellblau) das zu detektierende Nuklid (hier: ^{99m}Tc), die beabsichtigte Messdauer der Zerfallsereignisse (sample time) einstellen und die erfassten Counts numerisch oder als Bargraph darstellen; die Audioausgabe lässt sich manuell (rosa) manipulieren. (B) Direkt anvisierte Depots: Im Gesichtsfeld (gelber Kegel) der Sonde entstehende Gammastrahlung wird detektiert. Der austauschbare Kollimator (rot) bestimmt die Winkelweite des Gesichtsfelds (Sensitivität) der Sonde. Außerhalb des Gesichtsfelds entstehende Strahlung fängt der Kollimator ab. (C) Nicht anvisierte Depots: Die Sondenspitze und damit das Gesichtsfeld (gelb) deuten weg von den radioaktiven Depots. Die intrakorporalen Zerfallsereignisse werden nicht registriert.

2.3.2 Trackingsystem und 3-D Visualisierung

Ein zentrales Element der Gerätschaft ist das Trackingsystem. Es besteht aus einer Infrarot-Positionierungskamera im Gerätekopf, die sich während der OP über dem Situs befindet. Sie ermöglicht die Erfassung der relativen räumlichen Position und Orientierung der Gammasonde und des Patienten. Dies funktioniert über Aussendung von Infrarotstrahlung, die von Referenztargets auf dem Patienten und der Gammasonde reflektiert werden. Das Patienten-Referenztarget ist während der OP in unmittelbarer Nähe zum OP-Gebiet auf der Körperoberfläche der Patientin befestigt. Da es den operativen Zugang zum Tumor nicht behindern darf, wurde es in dieser Studie über dem Sternum angebracht. Das Gammasonden-Referenztarget lässt sich über einen Schraubverschluss direkt an der Sonde befestigen. Essentieller Bestandteil der Gammasonden- und Patientenreferenztargets (s. Abb. 7B) sind die Navigation I-Spheres. Es handelt sich dabei um kleine, kugelförmige Reflektoren, die durch die Positionierungskamera detektiert werden. Im Gerätekopf befindet sich neben der Infrarot-Positionierungskamera die Videokamera, die das gesamte OP-Gebiet visuell erfasst.

Einen Überblick über das intraoperative Setup gibt Abb. 9. Im Rahmen der Studie wurde der Gerätebildschirm im OP nicht-steril von einem Nuklearmediziner oder geschulten Doktoranden bedient. Die angeschlossene Gammasonde wurde vom Operateur bedient. Mittels einer sterilen Bildschirmabdeckung kann die Bedienung auch vom Operateur oder seiner 1. Assistenz, ohne eine zusätzlich notwendige Arbeitskraft, übernommen werden.

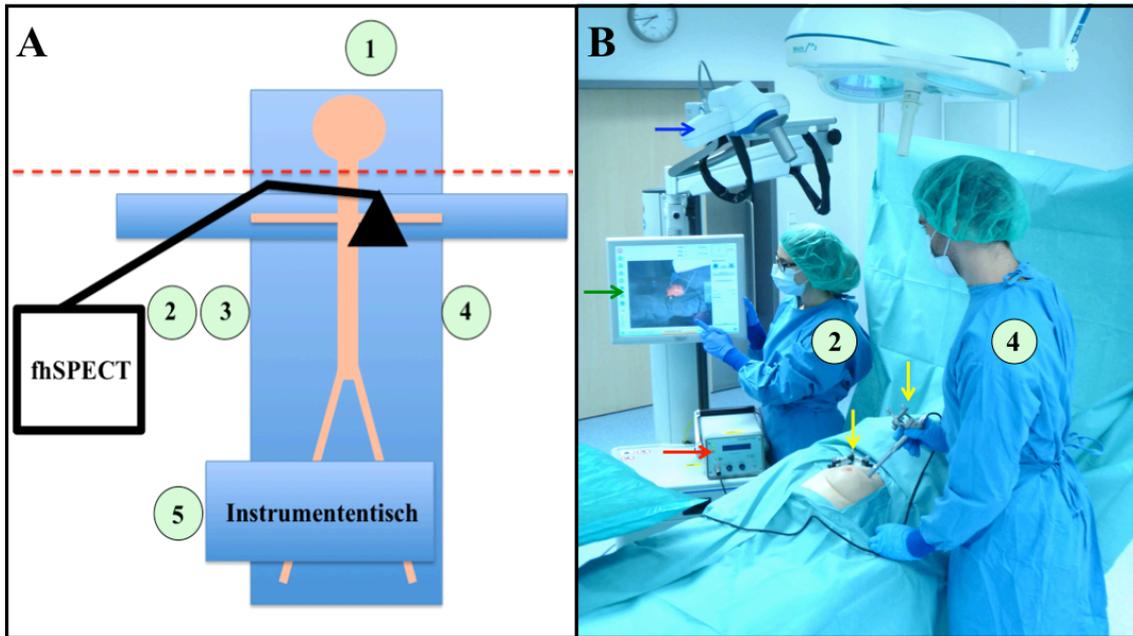


Abbildung 9: Geräte-Setting im gynäkologischen OP-Saal; (A) Am Kopfende des OP-Tisches (nicht-steriler Bereich) befand sich der Anästhesist (1). Steril am OP-Tisch standen erste Assistenz (3) und der Operateur (4). Der Nuklearmediziner (2) befand sich neben dem fhSPECT-Gerät, meist hinter oder neben der ersten Assistenz und bediente nicht-steril den Touch-Screen. Zum Anreichen der Instrumente war eine OP-Hilfe (5) am Instrumententisch platziert. (B) In der Nachstellung des OP-Settings sind der Rechner der Gammasonde (rot), das Bedienungsdisk (grün), der Kamerakopf mit optischer und Infrarotkamera (blau) sowie Gammasonden- und Patientenreferenztarget (gelb) pfeilmarkiert. Der Nuklearmediziner (2) stand so, dass der Operateur (4) während der Scans freie Sicht auf das fhSPECT-Display hatte.

Bei korrekt positionierten Referenztargets lassen sich mit der Gammasonde des fhSPECT-Geräts Radioaktivitäts-Scans, zur Bestimmung und Darstellung der dreidimensionalen Tracerverteilung im Situs und im exzidierten Gewebe, durchführen. Hierbei ist entscheidend, dass die zu erfassende Körperregion in drei verschiedenen Ebenen gescannt wird (s. Abb. 10).

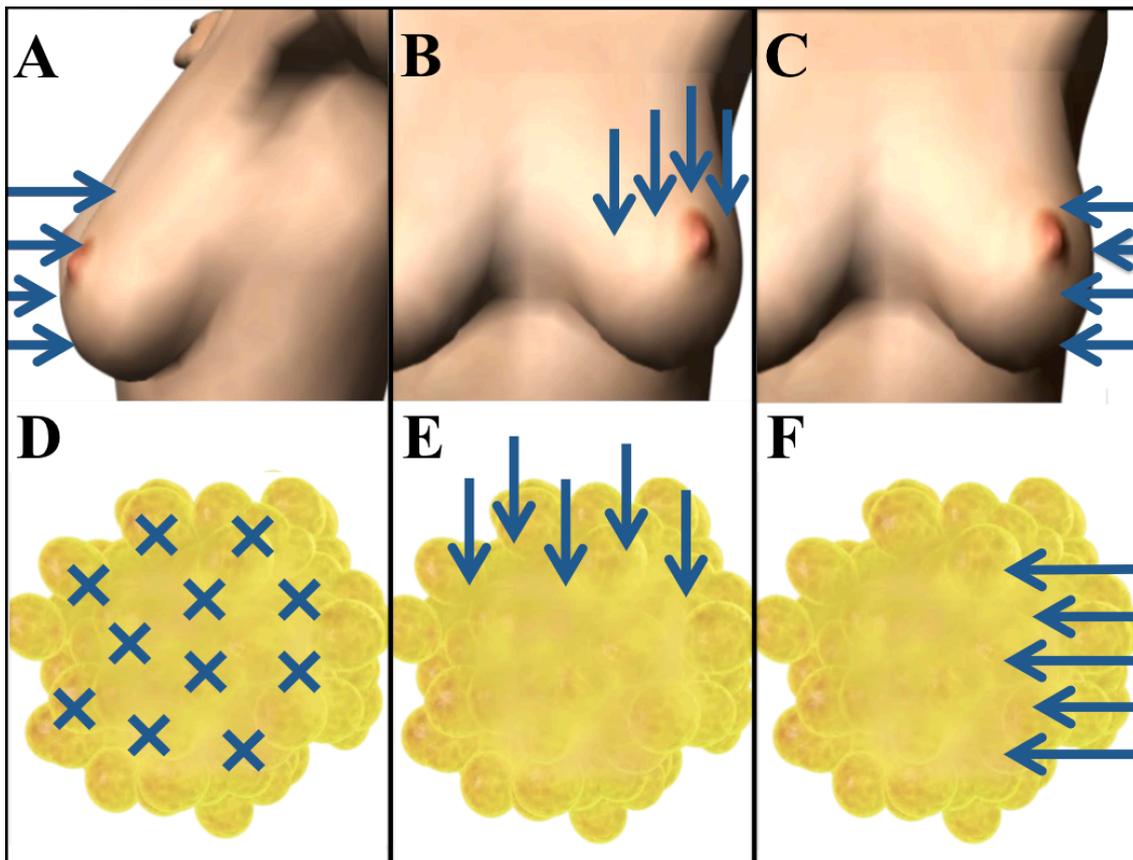


Abbildung 10: Verfahrensweise beim Scannen der Tumorregion zur 3D-Rekonstruktion der Radioaktivitätsverteilung; Zur 3D-Rekonstruktion des Tracers im Gewebe muss das zu erfassende Gebiet in drei räumlichen Ebenen gescannt werden; In-Vivo: (A) ventraler Scan zur Erfassung der Frontalebene, (B) kranialer Scan zur Erfassung der Transversalebene und (C) lateraler Scan zur Erfassung der Sagittalebene. Ex-Vivo: (D, E, F) Analog dazu wird auch das entnommene Resektat aus drei verschiedenen Richtungen gescannt, um ausreichend Informationen zur 3D-Rekonstruktion der radioaktiven Depots zu erhalten.

Zusätzlich ist bei Durchführung der Scans wichtig, dass das zu untersuchende Gebiet ausreichend gründlich und nicht zu schnell gescannt wird. Die Sondenspitze sollte sich möglichst nah an der Körperoberfläche befinden, das Gewebe allerdings nicht komprimieren. Korrekt durchgeführte Scans ermöglichen eine dreidimensionale Rekonstruktion der gemessenen Radioaktivitätsdepots. Die Gammasondenmessungen werden dazu mit den räumlichen und optischen Informationen der Infrarot- und Videokamera synchronisiert und als Fusionsbilder auf dem Touchscreen dargestellt. Eine optische Farbkodierung auf dem Bildschirm gibt Live-Feedback über die Gründlichkeit des Scanprozesses im erfassten Bereich (grün = ausreichend hohe

Datendichte; rot = geringe Datendichte). Nach abgeschlossenem Scan werden auf dem Touchscreen die detektierten Radioaktivitätsherde auf den Situs projiziert. Die relative Verteilung der gemessenen Gesamtaktivität auf die detektierten Depots kann mit %-Angaben verdeutlicht werden. Diese Information kann zusätzliche Orientierungshilfe bieten, um beispielsweise intratumorale und einzelne periareoläre Tracerdepots zu unterscheiden. Das integrierte 3D-Navigations-Tool (s. Abb. 11), bei dem aus Sicht der Sondenspitze das Zentrum eines Radioaktivitätsdepots exakt anvisiert werden kann, ermöglicht genaues Navigieren und exakte Abstandsmessungen, wie z.B. die Bestimmung der Haut-Tumor-Distanz (fhSPECT-Tiefenmessung)

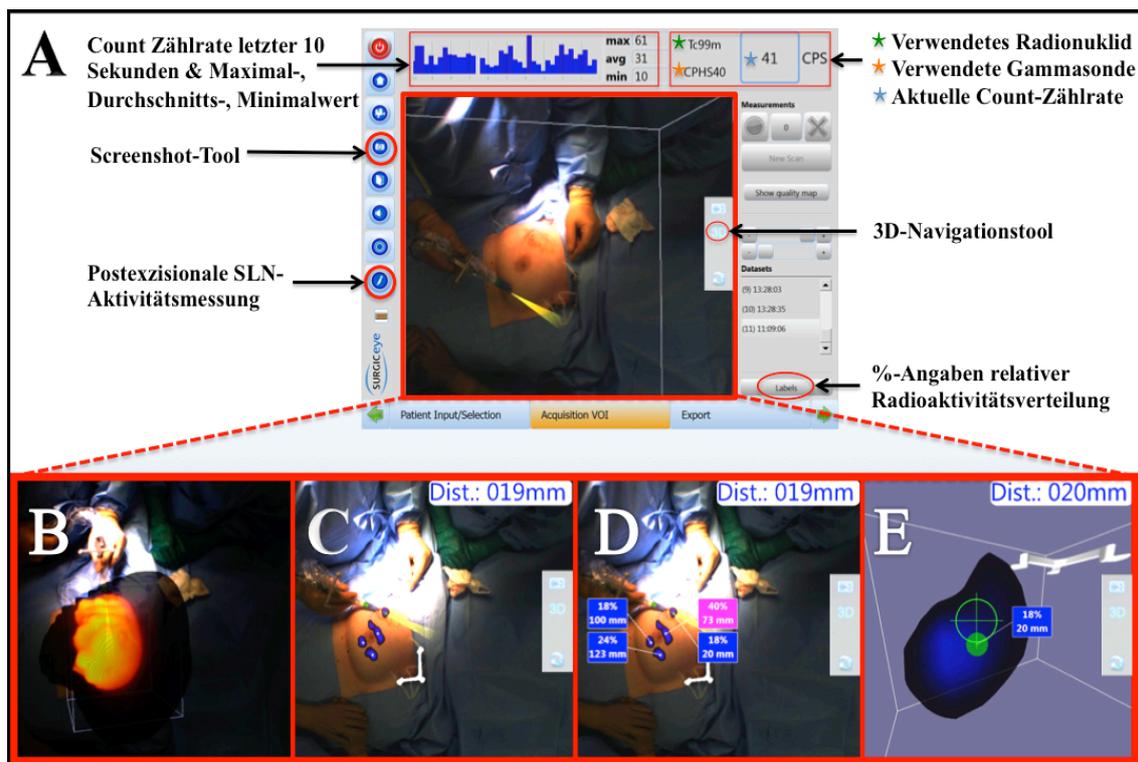


Abbildung 11: Touchscreen der fhSPECT und Demonstration des Scanprozesses; (A) studienrelevante Interaktions-Optionen des Touchscreen-Interface; (B) Scanprozess mit Farbfeedback zur Scan-Gründlichkeit (grün = hohe Datenmenge, rot = geringe Datenmenge); (C) Projektion detektierter Radioaktivität auf den Situs (hier: 3 periareoläre Depots, 1 intratumorales Depot); (D) prozentualer Anteil einzelner Depots an radioaktiver Gesamtaktivität und Distanz zur Gammasondenspitze; (E) 3D-Navigationstool zur exakten Anvisierung und fhSPECT-Tiefenmessung zum Depot-Hotspot

2.4 Operationsverlauf

Die Tumorsektion und SLNB in der Missionsärztlichen Klinik erfolgte $24,2 \pm 2,4$ h (Spannweite 19,5 – 28,9 h) nach der intratumoralen Injektion des ^{99m}Tc -Nanokolloids.

2.4.1 Resektion des SLN (SLNB)

Zunächst erfolgte ein fhSPECT-Scan der ipsilateralen Axilla. Mit der dadurch erhaltenen visuellen und akustischen Information wurde der SLN lokalisiert und exzidiert. Nach der SLNB wurde mit der Gammasonde eine Messung der Cps am resezierten LK vorgenommen. Dies diente zur Bestätigung der erfolgreichen SLN-Entfernung. Zusätzlich wurde das eröffnete axilläre OP-Gebiet mittels Gammasonde auf Restaktivität und manuell auf suspekte Tastbefunde untersucht. Anschließend wurde das entnommene SLN-Resektat zur histopathologischen Schnellschnittuntersuchung in die Pathologie des UKW geschickt. Hier wurde die Anzahl an LKs im entnommenen Gewebe bestimmt und das Präparat bzgl. Lymphknotenmetastasen untersucht. Bei positivem Befund erfolgte die ALND im Rahmen der gleichen OP.

2.4.2 iROLL und Resektion des Mammakarzinoms

Nach der SLNB und vor der Brustinzision wurde ein fhSPECT-Scan der malignombefallenen Mamma durchgeführt (Präexzisionsscan). Mit den dabei erhobenen Daten und dem 3D-Navigations-Tool wurde der Abstand zwischen der Gammasondenspitze auf der Hautoberfläche und dem Zentrum des intratumoral applizierten Tracers gemessen (Tiefenmessung). Die sonographischen und die fhSPECT-Tiefenmessungen wurden später verglichen.

Unter Berücksichtigung des Präexzisionsscans, der Drahtlage und kosmetischer Kriterien wurde die Brustinzision und Exzision des Karzinoms geplant. Bei allen Patientinnen wurde eine segmentale Mammaresektion zur BET durchgeführt. Der Operateur bewertete noch im OP-Saal, ob die Tumorlokalisierung mittels WGL- und iROLL-Verfahren übereinstimmten (ja oder nein) und ob beide korrekt lokalisiert waren. Anschließend wurden die Ränder des Brustresektats mit Titanclips markiert. Dies diente der späteren Orientierung im Präparateröntgen. Ebenfalls erfolgte eine Fadenmarkierung der Ränder für die pathologische Untersuchung.

Nach der Resektion wurde das eröffnete Resektionsgebiet manuell auf palpable Auffälligkeiten untersucht. Zudem erfolgte ein zweiter fhSPECT-Scan der Brust (Postexzisionscan). Dieser diente dazu im Situs verbliebene Radioaktivität und somit eventuelle Tumorreste zu detektieren. Anschließend wurde das exzidierte Gewebe von ventral und dorsal gescannt (Resektatscans). Somit sollte die Vollständigkeit der Resektion nochmals überprüft und eine erste Beurteilung der Resektatränder bzgl. Tumorfreiheit ermöglicht werden.

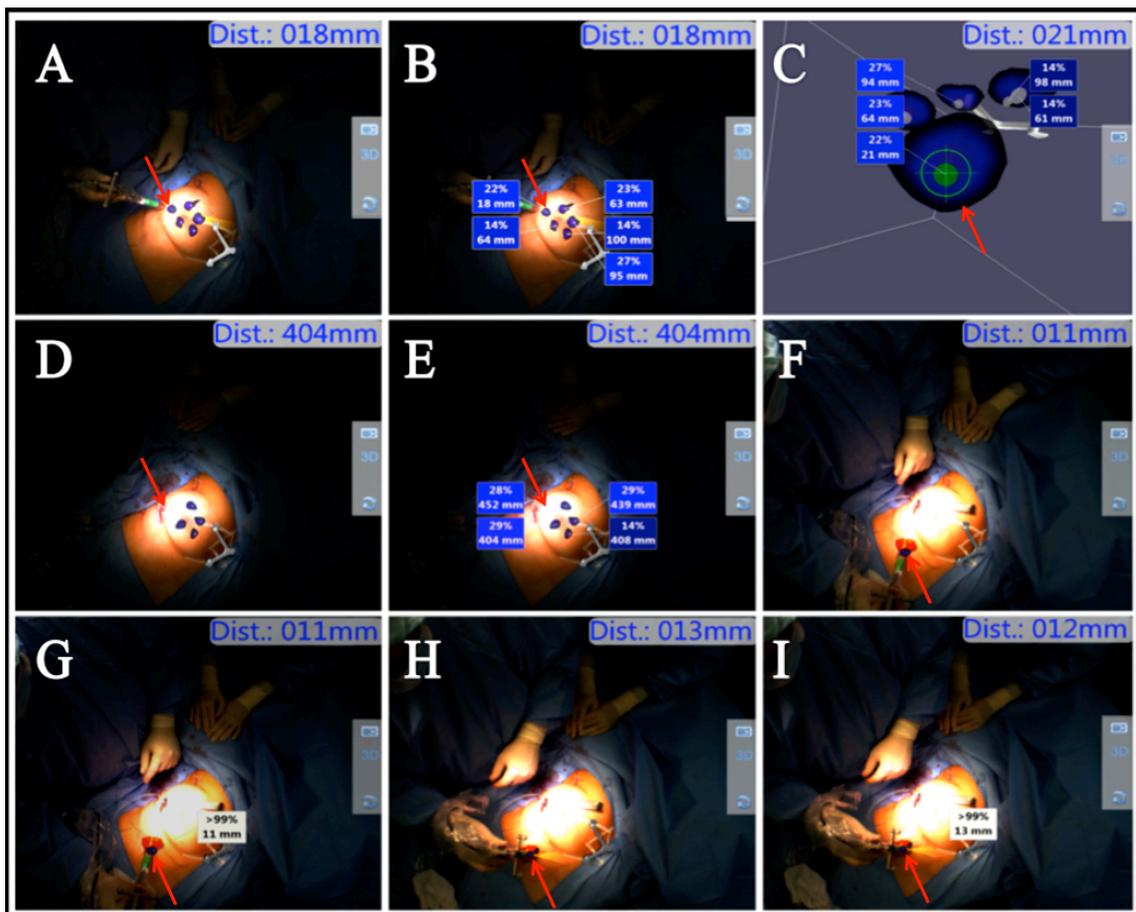


Abbildung 12: Reihenfolge der durchgeführten fhSPECT-Scans des iROLL-Verfahrens am Beispiel einer Patientin mit Mammakarzinom rechts bei 8 Uhr; (A, B, C) Präinzisionscan (erster Scan): (A) intratumoral injiziertes Radiopharmakon (roter Pfeil) und periareoläre Injektionsdepots; (B) zusätzliche Darstellung relativer Aktivitätsverteilung in den Depots; (C) exakte Tumoranvisierung (roter Pfeil) und Tiefenmessung mittels 3D-Navigationstool; (D, E) Postexzisionscan ohne verbliebene Restaktivität im Tumorbett (roter Pfeil); (F, G) Ventraler und (H, I) dorsaler Resektatscan mit entferntem intratumoralem Depot (rote Pfeile)

Hierzu wurden mit Hilfe der fhSPECT die Abstände zwischen den Resektaträndern und dem intratumoral applizierten Radioaktivitätsdepot (Abstandsmessung) bestimmt. Die Richtungen der fhSPECT-Abstandsmessungen wurden analog zu den histopathologisch etablierten Richtungsbeschreibungen gewählt. Sie waren abhängig von der Lage des Karzinoms in der Brust bzw. der Lage des entnommenen Brustsegments (s. Abb. 13). Für jedes entnommene Segment wurden Abstandsmessungen aus jeweils 6 verschiedenen Richtungen durchgeführt. Die Richtung der jeweils kürzesten Abstandsmessung wurde separat vermerkt. Anschließend wurde das Resektat zusätzlich im Präparateröntgen auf vollständige, makroskopische Exzision des Tumors überprüft.

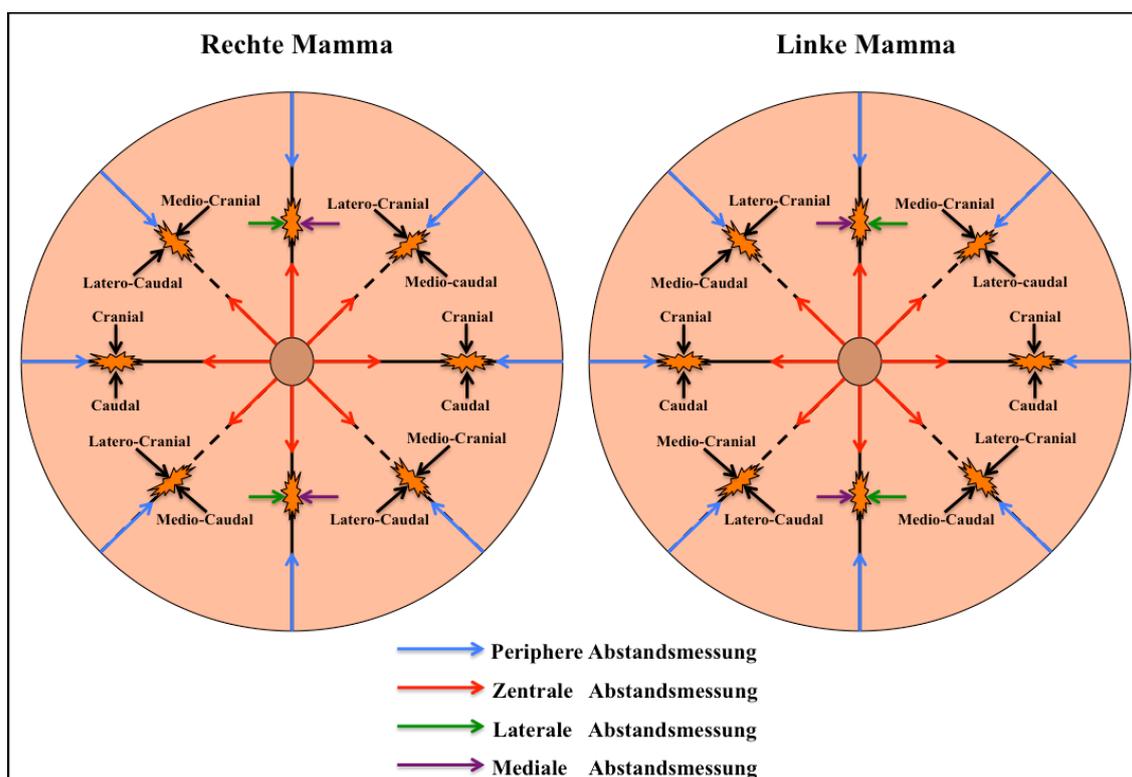


Abbildung 13: Lageabhängige Abstandsmessungen des Primarius im Brustgewebe, verwendet in der histopathologischen Untersuchung und den Resektatscans; Zusätzlich zum hier dargestellten Schema erfolgten ventrale und dorsale Abstandsmessungen, sodass sich insgesamt 6 Abstandsmessungen pro reseziertem Tumor ergaben

Zur Durchführung der fhSPECT-Abstandsmessungen wurde das resezierte Gewebe, seiner ursprünglichen in-vivo Lage entsprechend, auf dem abgedeckten Situs der

Patientin platziert. Dann wurden die Abstände vom Resektat- zum Tumorzentrum aus den schematisch dargestellten Richtungen (s. Abb. 13 und 14) gemessen.

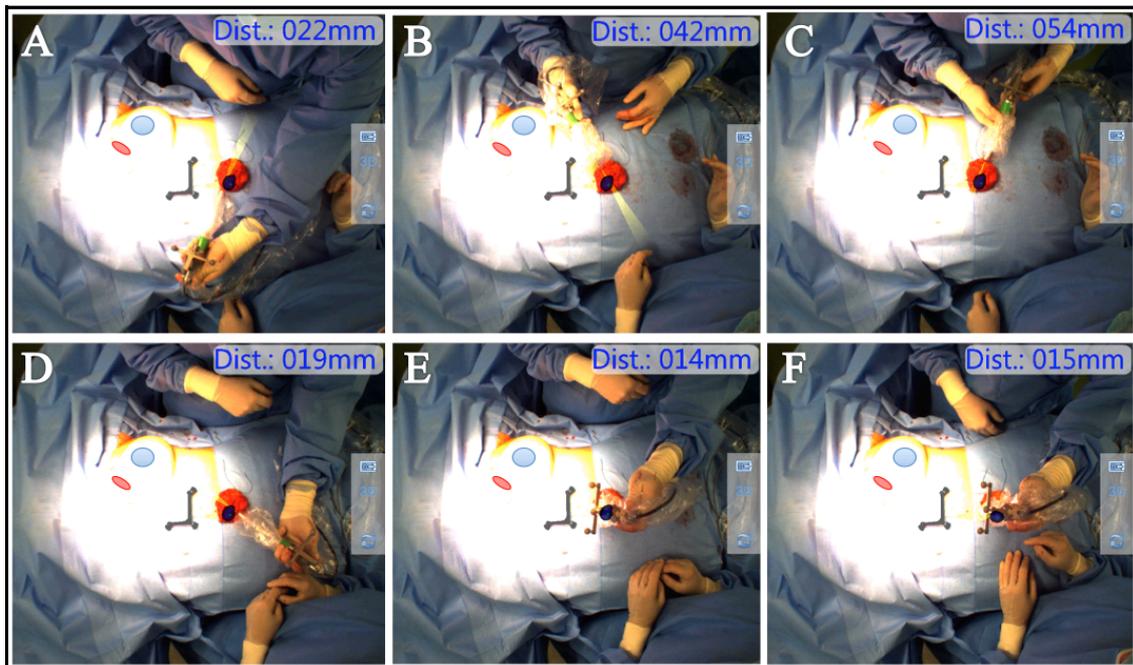


Abbildung 14: Patientenbeispiel zu Abstandsmessungen mittels fhSPECT; Markiert sind die periareoläre Injektionsstelle (blauer Kreis, wegen Überbelichtung nachträglich eingefügt) und das Tumorbett der linken Brust im oberen, inneren Quadranten (rotes Oval, wegen Überbelichtung nachträglich eingefügt). (A) periphere, (B) latero-craniale, (C) zentrale, (D) medio-caudale, (E) ventrale und nach Umlagerung und Rescan des Resektats (F) dorsale Abstandsmessung

Die Messungen der Resektatscans sollten im Anschluss zur Prädiktion tumorknapper bzw. tumorfreier Ränder genutzt werden. Um zu beurteilen, ob das Verfahren dazu geeignet ist, wurden die fhSPECT-Abstandsmessungen mit den histopathologischen Abständen (= Goldstandard) zwischen Tumorrand und Resektatrand verglichen.

Mit der Gammasonde der fhSPECT sind lediglich Abstandsmessungen zum Zentrum einer Gammastrahlungsquelle möglich. In der vorliegenden Studie ist dies der Abstand zwischen Resektatrand und dem Zentrum des intratumoral applizierten Tracers. Daher wurden die fhSPECT-Messungen rechnerisch um die Hälfte des maximalen sonographischen Tumordurchmessers reduziert. So wurden sie von *Resektatrand-zu-Tumorzentrum*-Abstand auf *Resektatrand-zu-Tumorrand*-Abstand korrigiert (s. Abb. 15) und konnten mit den histopathologischen Werten verglichen werden.

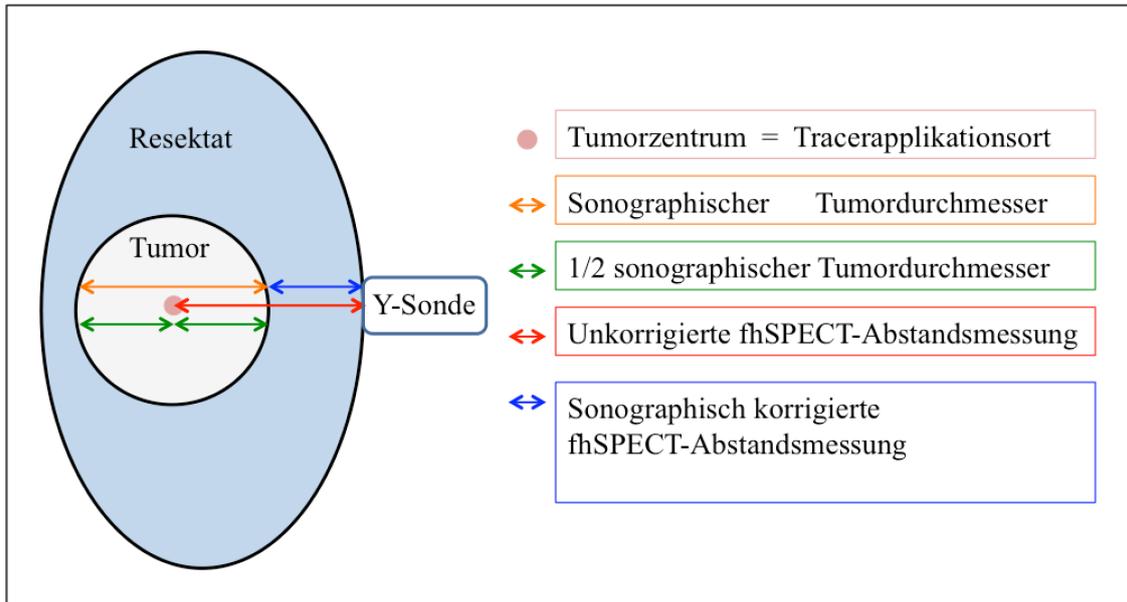


Abbildung 15: Bestimmung sonographisch korrigierter fhSPECT-Abstände zur späteren Vorhersage tumorpositiver/ tumorknapper Ränder; fhSPECT-Messungen im Rahmen der Resektatscans wurden von der Gerätschaft grundsätzlich bis zum zentroläsional gelegenen Aktivitätszentrum, wo die Tracerapplikation sonographisch erfolgt war, bestimmt (roter Pfeil). Für die Beurteilung des Resektionsrandstatus ist jedoch der Abstand zwischen Tumorrand und Resektatrand entscheidend (blauer Pfeil). Um diesen zu bestimmen wurde der unkorrigierte fhSPECT-Abstand (roter Pfeil), um die Hälfte (grüner Pfeil) des präoperativ sonographisch bestimmten Tumordurchmessers (orangener Pfeil) korrigiert.

2.5 Histopathologie

2.5.1 SLN und ALND

Zunächst wurde die Anzahl und Größe der entnommenen axillären, nicht formalinfixierten LKs der SLNB bestimmt. Anschließend wurden sie auf histologische Auffälligkeiten im Gefrierschnitt (Schnellschnittuntersuchung) und mit H&E-Färbung untersucht. Hierzu wurde jeder LK entlang seines längsten Durchmessers bzw. longitudinal am Lymphknotenhilum geschnitten. Die Schnittdicke betrug dabei zwischen 2 – 3 mm. Bei der Detektion von Metastasen wurde ihr jeweils größter Durchmesser erfasst.

Auf extranodale Tumormasse wurde ebenfalls geachtet. Das verbliebene perinodale Gewebe wurde mittels 4%-Formalin-Pufferlösung fixiert und in Paraffin eingebettet. Dem gleichen Prozedere wurden auch die zunächst gefrorenen LKs aus der

Schnellschnittuntersuchung unterzogen, nachdem sie entfrosten waren. Von jedem Paraffinblock wurden alle 500 µm zwei Schnitte angelegt und jeweils als Schnitt 1 und 2 beziffert. Während die zweiten Schnitte nur aufbewahrt wurden, wurden die jeweils ersten Schnitte mit H&E gefärbt. Wurde im Rahmen der Schnellschnittdiagnostik eine Lymphknotenmetastase entdeckt, erfolgte die ALND.

2.5.2 Brustresektat

Das exzidierte Brustgewebe wurde für 24 Stunden mit 4%-iger Formalinlösung fixiert. Dem Pathologen dienten zur anatomischen Orientierung die angebrachten Titanclips und Fadenmarkierungen. Zusätzlich erhielt der Pathologe eine Zeichnung der groben anatomischen Tumurlage im Brustgewebe vom Operateur. Das gesamte Exzidat wurde zunächst gewogen. Dann wurde der größte Durchmesser des Resektats in jeder räumlichen Ebene bestimmt. Zur Orientierung auf allen histopathologischen Schnitten wurde das Resektat mit drei verschiedenen Gewebsfarbstoffen markiert. Anschließend wurde es entlang seines größten Durchmessers in 3 – 4 mm dicke Schnitte geteilt. Die Größe des Tumors wurde mikroskopisch erfasst. Der kürzeste Abstand zwischen äußerstem Tumorrand und dem Resektatrand in den 6 beschriebenen Messrichtungen (s. Abb. 13) wurde bestimmt. Repräsentative Anteile des Exzidats wurden in Paraffin eingebettet und Teile jedes Blockes wurden mit H&E gefärbt. Dies ermöglicht auch nachträglich mikroskopische Kontrolluntersuchungen. Abschließende Angaben zur Distanz zwischen Resektat- und Tumorrand wurden in Millimetern angegeben, bis zu einem Abstand von 10 mm. Größere Abstände wurden unabhängig von ihrem genauen Ausmaß als > 10 mm erfasst.

Neben dieser mikroskopisch-anatomischen Befundung, inklusive histologischem Subtyp, pTNM-Status, R-Klassifikation und Grading der Läsionen, wurden weitere prognostisch und therapeutisch relevante Tumoreigenschaften erfasst. Hierzu zählt auch die Immunhistochemie mit Evaluierung des Hormonrezeptorstatus (Östrogen-, Progesteron- und Her2/neu-Rezeptorstatus) und des Proliferationsindex Ki67. Eine Zusammenfassung der erfassten Krankheitscharakteristika des Patientenkollektivs ist Tb. 4 zu entnehmen.

2.6 Statistische Methodik

Alle erfassten Parameter wurden mit Hilfe deskriptiv statistischer Verfahren beschrieben. Hierzu wurden charakteristische Kenngrößen und Maßzahlen, wie Mittelwert, Median, Standardabweichung (SD) und statistische Spannweite, für die verschiedenen Variablen dokumentiert.

Mit Hilfe des Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests wurden die erfassten Schmerzwerte der WGL- und iROLL-Tumorherdmarkierung miteinander verglichen. Um die Übereinstimmung der sonographischen und fhSPECT-gesteuerten Tiefenmessungen zu überprüfen und so auch die Präzision des letzteren Verfahrens zu verifizieren, wurde ein Bland-Altman-Diagramm verwendet (s. Abb. 18). Die Erfolgsrate der intraoperativen Primariuslokalisation durch iROLL wurde mit den genannten Kenngrößen der deskriptiven Statistik beschrieben. Verfahrensgleich wurde für die korrekte Primariuslokalisation durch die WGL vorgegangen. Diese Werte wurden dann verglichen.

Der Abstand der histopathologischen Tumorränder zum Resektatrand wurde mit den entsprechenden fhSPECT-Abstandsmessungen des Resektatscans verglichen. Hiermit sollte die Vorhersagbarkeit histopathologisch tumorpositiver (≤ 1 mm) und tumorknapper (≤ 3 mm) Resektatränder mittels fhSPECT beurteilt werden. Um einen möglichst optimalen Cut-Off-Wert zur Vorhersage der Resektatränder zu bestimmen, wurde eine Receiver-Operating-Characteristic-Kurven-Analyse (ROC-Analyse) durchgeführt.

3. Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

Das durchschnittliche Alter der 31 Studienteilnehmerinnen lag bei $65,1 \pm 11,2$ Jahren (Spannweite 39,2 – 82,7 Jahre). Alle in die Studie aufgenommenen Patientinnen hatten ein histopathologisch gesichertes, klinisch lymphknotennegatives Mammakarzinom im cT1- oder cT2-Stadium. Nach Resektion bestätigte sich histopathologisch bei 77% (24/31) ein T1-Stadium bei 23% (7/31) ein T2-Stadium.

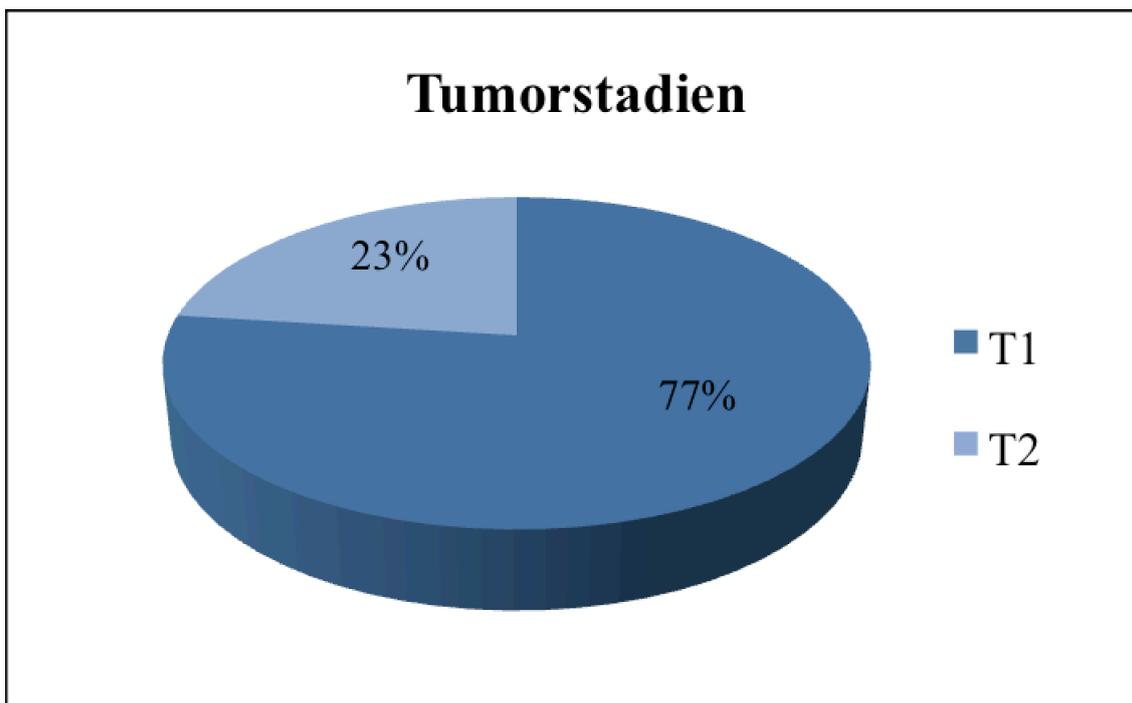


Abbildung 16: Verteilung des histopathologischen Primärtumorstadiums (pT-Stadium) in der Studienpopulation bei Erstdiagnose Mammakarzinom

Zum Ausschluss von Metastasen im Rahmen des Tumorstagings wurden bei allen Patientinnen (100%) eine Röntgen-Thorax-Untersuchung, eine Leberonographie, sowie eine Skelettszintigraphie durchgeführt. Bei unklaren Befunden wurde das Staging in Einzelfällen um eine MRT-Untersuchung (2/31; 6%) oder abdominelle CT-Untersuchung (6/31; 19%) ergänzt. 17 Frauen (55%) hatten ein Malignom der linken Mamma und bei den verbliebenen 14 Patientinnen (45%) war die rechte Brust befallen.

Die genaue Verteilung der malignen Läsionen in den verschiedenen Quadranten der Brust kann aus Abb. 17 entnommen werden.

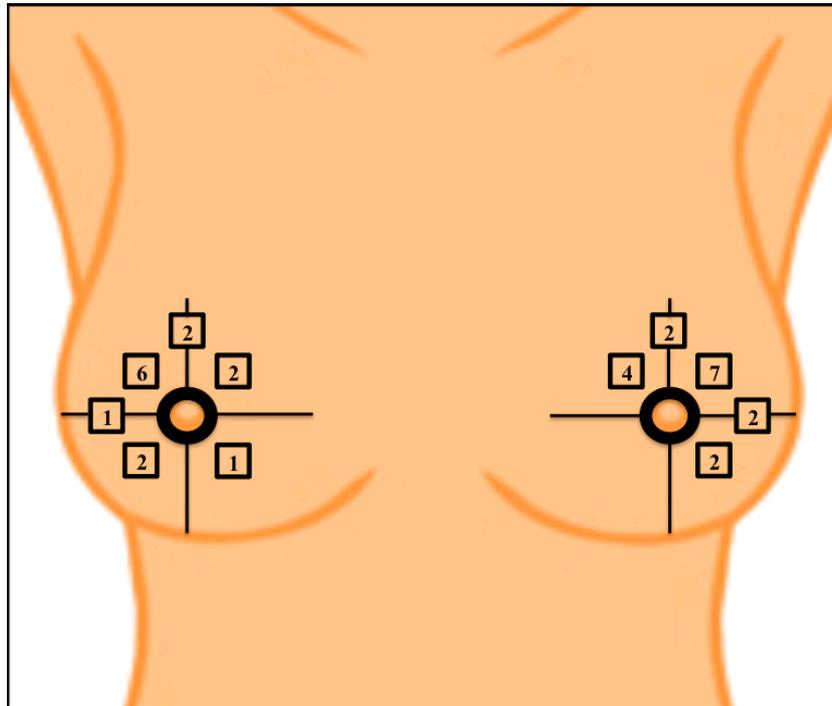


Abbildung 17: Lokalisation der Primärtumore aller Patientinnen (n=31)

Insgesamt hatten fünf Patientinnen (16%) zuvor bereits an einem erfolgreich therapierten Mammakarzinom der kontralateralen Brust gelitten. Ein vorangegangenes ipsilaterales Malignom galt als Ausschlusskriterium. Insgesamt 22 Patientinnen (71%) hatten Malignome in der Familienvorgeschichte. Bei 11 dieser Patientinnen waren bereits ein oder mehrere Mammakarzinome in der Familie bekannt und bei 7 der 31 Studienteilnehmerinnen (23%) handelte es sich hierbei um Verwandte 1. Grades. Im Patientenkollektiv waren insgesamt vier unterschiedliche histopathologische Subtypen des invasiven Karzinoms vertreten. Mit 81% (25/31) hatten die meisten Studienteilnehmerinnen ein duktales Karzinom der Brust, 13% (4/31) hatten ein lobuläres Karzinom und jeweils 3% (1/31) waren von einem muzinösen oder medullären Karzinom betroffen. Eine vollständige Zusammenfassung der Tumorparameter des Patientenkollektivs kann Tb. 4 entnommen werden.

Tabelle 4: Patienteneigenschaften und Verteilung im Patientenkollektiv (n=31)

<u>Patienteneigenschaften</u>	<u>Verteilung</u>
Positive Brustkrebsvorgeschichte	n (%)
Kontralateral	5 (16)
Ipsilateral	0 (0)
Karzinomlokalisierung	n (%)
Linke Brust	17 (55)
Rechte Brust	14 (45)
Ultraschallbefunde	Mittelwert ± SD, (Spannweite), in mm
Tumorgröße	11,5 ± 4,6 (4 – 23)
Mamillenabstand	56,7 ± 21,5 (20 – 100)
Histologische Untergruppen	n (%)
Duktales Karzinom	25 (81)
Lobuläres Karzinom	4 (13)
Muzinöses Karzinom	1 (3)
Medulläres Karzinom	1(3)
pT-Klassifikation	n (%)
pT1	24 (77)
pT1a	2 (6)
pT1b	8 (26)
pT1c	14 (45)
pT2	7 (23)
Multifokalität nach Histopathologie	n (%)
	3 (10)
Histopathologische Tumorausdehnung	Mittelwert ± SD, (Spannweite), in mm
	18,3 ± 8,5 (4 – 47)
pN-Klassifikation	n (%)
pN0	27 (87)
pN1a	4 (13)
Residualtumor-(R-)Klassifikation	n (%)
R0	25 (81)
R1	6 (19)
Grading	n (%)
G1 – gut differenziert	10 (32)
G2 – mäßig differenziert	14 (45)
G3 – niedrig differenziert	7 (23)
G4 – entdifferenziert	0 (0)
Proliferationsindex ki67	n (%)
≤ 10%	16 (51)
≤ 20%	7 (23)
> 20%	8 (26)

3.2 Präoperative Tumor- und SLN-Detektion

3.2.1 Tumorherdmarkierung

Bei allen 31 Patientinnen (100%) konnte die Brustläsion mittels Ultraschall in der Nuklearmedizin des UKW lokalisiert werden. Durchschnittlich lag der jeweils kürzeste sonographische Haut-Tumorabstand (Tiefenmessung; vgl. Abb. 3C) bei $12,5 \pm 4,2$ mm (Spannweite 4 – 21 mm). Auch die intratumorale Injektion des ^{99m}Tc -Nanokolloids unter sonographischer Kontrolle war bei allen 31 Studienteilnehmerinnen erfolgreich. Bei einer Patientin (3%) kam es im Rahmen der Tumorpunktion und Injektion des Tracers zur Ausbildung eines Hämatoms in der Brust. Während der intratumoralen Injektion des Nanokolloids kam es bei den ersten vier Patientinnen zweimal zu szintigraphisch nachweisbaren Kontaminationen der Haut und einmal zum Verbleib von Anteilen des Radiopharmakons im Stichkanal, was sowohl sonographisch als auch szintigraphisch erkennbar war. Im Rahmen der intratumoralen Tracerinjektion bei den folgenden 27 Patientinnen wurde eine Kontamination der Brustoberfläche nur ein weiteres Mal beobachtet. In der präoperativen szintigraphischen Bildgebung konnte der Tumordinjektionsherd bei allen 31 Patientinnen (100%) dargestellt werden. Auf der ordinalen Schmerzskala vergaben die Patientinnen für die intratumorale Punktion im Rahmen von iROLL durchschnittlich $2,3 \pm 1,7$ Punkte (Spannweite 0 – 7 Punkte).

3.2.2 WGL

Insgesamt 29 der 31 Patientinnen (94%) erhielten am Tag der Brust-OP eine intratumorale Drahtmarkierung zur WGL. Eine Patientin (3%) lehnte diese Intervention ab. Bei der anderen Patientin (3%) entschied sich der zuständige Operateur gegen eine WGL. Die Patientinnen vergaben für dieses Verfahren durchschnittlich $3,1 \pm 2,4$ Punkte (Spannweite 0 – 10 Punkte) auf der etablierten Schmerzskala. Die Differenz der empfundenen Schmerzintensität zwischen der Tumormarkierung mit iROLL und WGL lag bei $-0,8 \pm 1,2$ Punkten (Spannweite -5 – +1 Punkte).

3.2.3 Präoperative SLN-Detektion und -Markierung

In der präoperativen szintigraphischen Bildgebung konnte bei 30 der 31 Patientinnen (97%) der SLN erfolgreich dargestellt werden. In 100% dieser Fälle konnten ein oder mehrere SLNs im Bereich der Axilla szintigraphisch erfasst werden. Eine Patientin

(3%) wies zusätzlich bei der planaren Bildgebung einen Lymphabfluss entlang der IMA auf. Diese Abflussbahn wurde mit Hilfe einer SPECT/CT-Untersuchung zusätzlich lokalisiert. Bei einer Patientin des Gesamtkollektivs (3%) konnte, trotz 30 MBq ^{99m}Tc -Nanokolloid-Nachinjektion und wiederholten Spätaufnahmen, kein SLN in der szintigraphischen Bildgebung dargestellt werden. Bei acht Patientinnen der Studienkohorte (26%) kam es bereits während den szintigraphischen Aufnahmen nach rein intratumoraler Applikation des radioaktiven Tracers zur SLN-Darstellung.

3.3 Intraoperatives Verfahren

3.3.1 SLNB

Die Detektionsrate der szintigraphisch erfassten SLNs mittels intraoperativer fhSPECT betrug 100% (30/31; 97% des Gesamtkollektivs). Bei der verbliebenen Studienteilnehmerin war der SLN weder mittels Lymphszintigraphie noch mittels fhSPECT intraoperativ darstellbar. Hier erfolgte die SLNB mittels Patentblau. Die durchschnittliche Dauer des fhSPECT-Scans zur SLNB betrug 52 ± 20 s (Spannweite 32 – 129 s). Durchschnittlich wurden im Rahmen der SLNB 2 ± 1 SLNs (Spannweite 1 – 4 SLNs) reseziert. Bei vier Studienteilnehmerinnen (13%) wurden bis zu drei SLNs mit Mikrometastasen (≤ 2 mm; pN1a) gefunden. Bei drei der vier Frauen wurden diese LKs in der Schnellschnittuntersuchung detektiert. In diesen Fällen (10%) wurde eine ALND angeschlossen. Drei der vier lymphknoten-positiven Patientinnen (10%) erhielten nach Tumorboardbeschluss eine adjuvante, systemische Therapie. Die verbliebene Patientin lehnte die Option einer adjuvanten Chemotherapie ab. Die obligate Radiatio der Restbrust, mit zusätzlicher Bestrahlung der befallenen Lymphknotenregion, wurde bei allen nodal-positiven Patientinnen (13%) durchgeführt. Die bei vier Studienteilnehmerinnen (13%) zusätzlich, aufgrund palpabler Auffälligkeiten, entnommenen LKs waren tumorfrei. Auch der mit Patentblau detektierte und resezierte SLN war tumorfrei. Alle pathologisch gesicherten SLNs mit Tumorbefall im Patientenkollektiv wurden mit der fhSPECT-Technik im Rahmen der SLNB gefunden und entfernt.

3.3.2 iROLL

Standardscans und Rescans

Neben dem SLN-Scan wurden mindestens vier Standardscans mittels fhSPECT durchgeführt. Hierzu zählen der Präinzisions-, Postexzisions- sowie der ventrale und dorsale Resektatscan. Bei fünf Patientinnen (16%) kam es durch inkorrekt ausgeführte Scans (zu rasche Scans mit mangelnder Gründlichkeit) zur Ausbildung von Artefakten bei der 3D-Rekonstruktion der Aktivitätsdepots. Insgesamt wurden in der Studie daher sieben zusätzliche Scans im Rahmen des iROLL-Verfahrens durchgeführt. Zwei dieser sieben Rescans (29%) dienten der Wiederholung der Präinzisionsscans. Die restlichen fünf Rescans (71%) dienten der Wiederholung eines Resektatscans.

Detektionsrate der Primärläsion

Mit Hilfe der fhSPECT-Technik konnte nach initialem Präinzisionsscan bei 30 Studienteilnehmerinnen das Tracerdepot in der Brustläsion erkannt und gegenüber den periareolären Depots abgegrenzt werden. Dies entspricht einer erfolgreichen Detektionsrate des Primarius unter Verwendung des iROLL-Verfahrens von 97%. Bei einer Patientin (Pat. 4) war es nicht möglich die intratumorale von der periareolären Injektion mittels fhSPECT zu unterscheiden (s. Abb. 21).

fhSPECT-Tiefenmessung vs. Ultraschall-Tiefenmessung

Die Tiefenmessungen mittels Navigationstool der fhSPECT betragen durchschnittlich $11,9 \pm 4,5$ mm (Spannweite 5,0 – 21,0 mm). Die absolute Differenz zwischen den fhSPECT-Tiefenmessungen und den sonographischen Tiefenmessungen lag im Durchschnitt bei $1,2 \pm 1,4$ mm (Spannweite 0,0 – 6,0 mm). Die Übereinstimmungsanalyse der zusammengehörigen Werte mit Hilfe eines Bland-Altman-Diagramms (s.Abb. 18) stellt sich wie folgt dar:

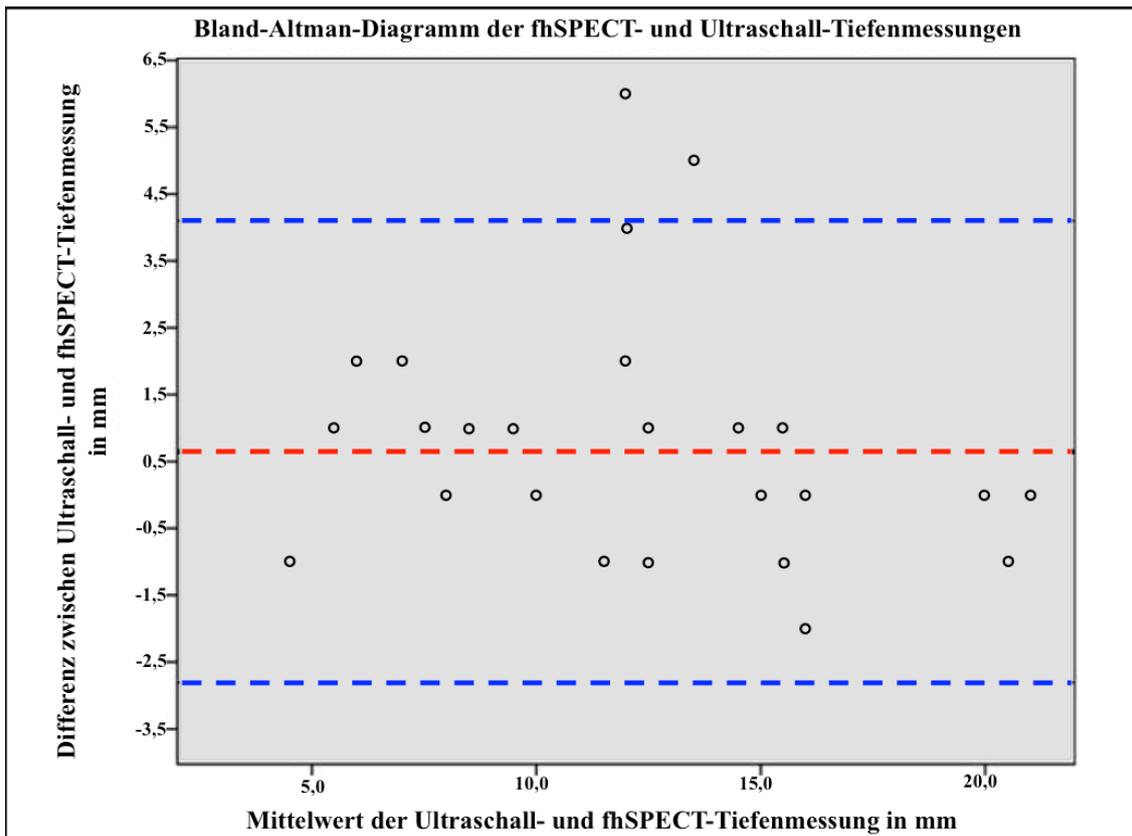


Abbildung 18: Bland-Altman-Diagramm zum Übereinstimmungsvergleich zwischen Ultraschall- und fhSPECT-Tiefenmessung; Ordinate: Absolute Differenz zwischen Ultraschall- und fhSPECT-Tiefenmessung in mm; Abszisse: Mittelwert der jeweils korrespondierenden Tiefenmessungen in mm; zur leichteren Interpretation des Diagramms sind 3 weitere Linien eingezeichnet: Mittelwert aller berechneten Differenzen (rot) \pm 2 SDs (blau) dieses Wertes [72]. Tendenziell sind die sonographisch erfassten Messungen etwas größer, als die fhSPECT-Tiefenmessungen. Daher liegt die rote Linie nicht genau auf null, sondern ist leicht positiv. Die blauen Linien begrenzen den sogenannten Übereinstimmungsbereich („limits of agreement“) [73], in dem über den gesamten Graphen verteilt ein Großteil der errechneten Differenzen gestreut ist, ohne dabei einem offensichtlichen Trend zu folgen. Der Graph spricht für eine gute Übereinstimmung der beiden Verfahren zur Tiefenmessung ohne offensichtliche Einbußen der Übereinstimmung bei zunehmender Läsionstiefe.

OP- und Scandauer

Bei allen 31 Studienteilnehmerinnen konnte eine BET (Segmentektomie) des Primarius erfolgen. Die durchschnittliche Dauer dieses Eingriffs betrug $1,0 \pm 0,3$ h (Spannweite 0,7 – 2,3 h). Die Durchführung des iROLL-Verfahrens mittels fhSPECT verursachte einen maximalen Anteil von 15% und im Mittel ca. 7% (4,3 min) dieser

durchschnittlichen OP-Dauer. Die Durchschnittsdauer der einzelnen fhSPECT-Scans kann Tb. 5 entnommen werden.

Tabelle 5: Dauer des Scanvorgangs mittels fhSPECT

fh-SPECT-Scans	Scandauer (s) Mittelwert \pm SD (Spannweite)
SLN-Scan	52 \pm 20 (32 – 129)
iROLL-Scans	
Präinzisionsscan	80 \pm 20 (49 – 165)
Postexzisionsscan	58 \pm 13 (36 – 95)
*Resektatscan	34 \pm 16 (16 – 78)
* zur Ermittlung des Mittelwertes wurden die ventralen und dorsalen Resektatscans verwendet	

Primariuslokalisation: iROLL vs. WGL

Bei 26 der insgesamt 29 Patientinnen (90%) mit erfolgter Drahtmarkierung stimmte die Lokalisation der Brustläsion mittels WGL und iROLL-Verfahren überein. Bei einer Patientin (3%) wurden je verschiedene Tumorherde mit der WGL und der iROLL intraoperativ detektiert und reseziert. Die pathologische Befundung ergab hier ein multifokales Mammakarzinom. Bei den verbliebenen zwei Patientinnen (7%) kam es zur intraoperativen Dislokation des Hakendrahts. Die fhSPECT-geführte iROLL allein war in einem dieser Fällen (3%) zur Primariuslokalisation fähig. Bei der anderen Patientin scheiterten die WGL und die iROLL (Pat. 4) zur intraoperativen Detektion des Malignoms.

Nachresektionen

Bei 11 Patientinnen (35% des Gesamtkollektivs) wurde nach der Segmententnahme weiteres Brustgewebe reseziert. Die direkte intraoperative Nachresektion erfolgte bei 36% dieser Patientinnen (13% des Gesamtkollektivs; 4/31) ausschließlich aufgrund palpabler Auffälligkeiten. 9% der Nachresektionen (3% des Gesamtkollektivs; 1/31) wurden wegen deutlich exzentrisch gelegenem Malignom im postoperativen Präparateröntgen durchgeführt. Eine Kombination aus suspekter Nachpalpation der Resektathöhle und auffälliger Befunde im Präparateröntgen waren ausschlaggebend für 27% der Nachresektionen (10% des Gesamtkollektivs; 3/31). 18% der Nachresektate (6% des Gesamtkollektivs; 2/31) erfolgten allein aufgrund verbliebener Radioaktivität im

ehemaligen Tumorbett, die mittels fhSPECT detektiert wurde. Zusätzlich zur verbliebenen Radioaktivität waren bei der übrigen Nachresektion (9% der Nachresektionen; s. Abb. 20) auch palpable Auffälligkeiten von Bedeutung (3% des Gesamtkollektivs; 1/31).

3.3.3 iROLL - Fallbeispiele

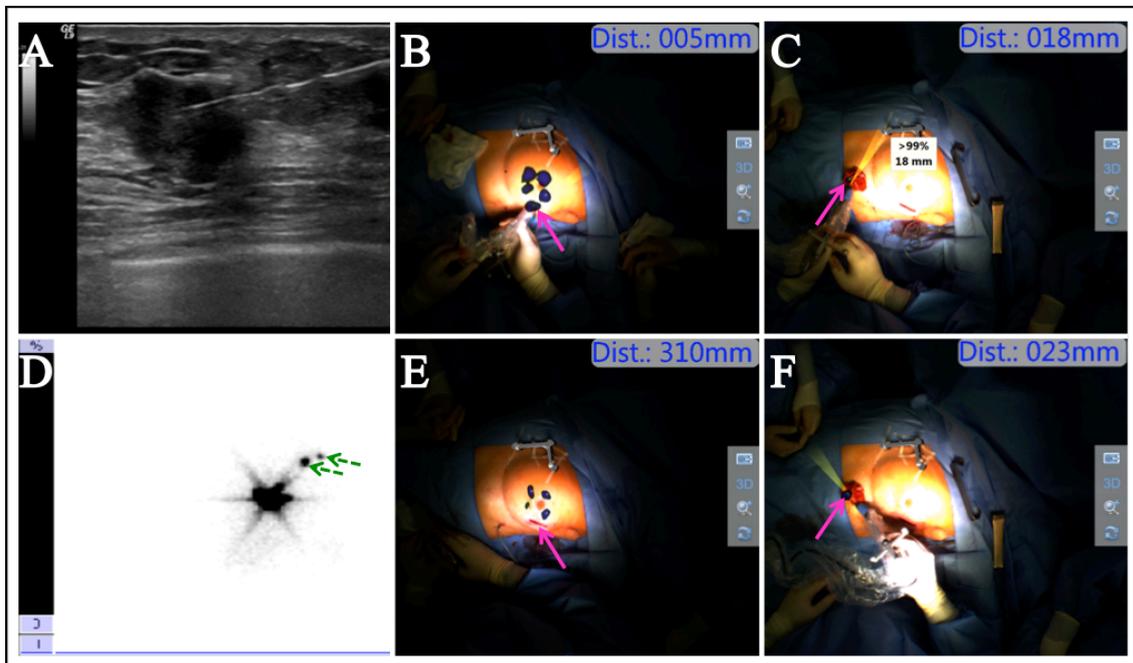


Abbildung 19: Exemplarischer Verlauf des iROLL-Verfahrens im Rahmen der Studie; Bei der Patientin (Pat. 10) konnten bereits nach (A) sonographisch geführter, intratumoraler Tracerinjektion in den (D) frühen Szintigraphien die SLNs (grün gestrichelte Pfeile) dargestellt werden. Der Vergleich von (B) Präinzisionsscan mit intratumoralem Tracerdepot (rosa Pfeil) und Postexzisionsscan (E) ohne intratumorales Tracerdepot (rosa Pfeil) veranschaulicht die Primariusresektion. (C, F) In den abschließenden Resektatscans wurde durch die erfolgten Abstandsmessungen von einer zentralen Lage des Tumors im resezierten Gewebe ausgegangen.

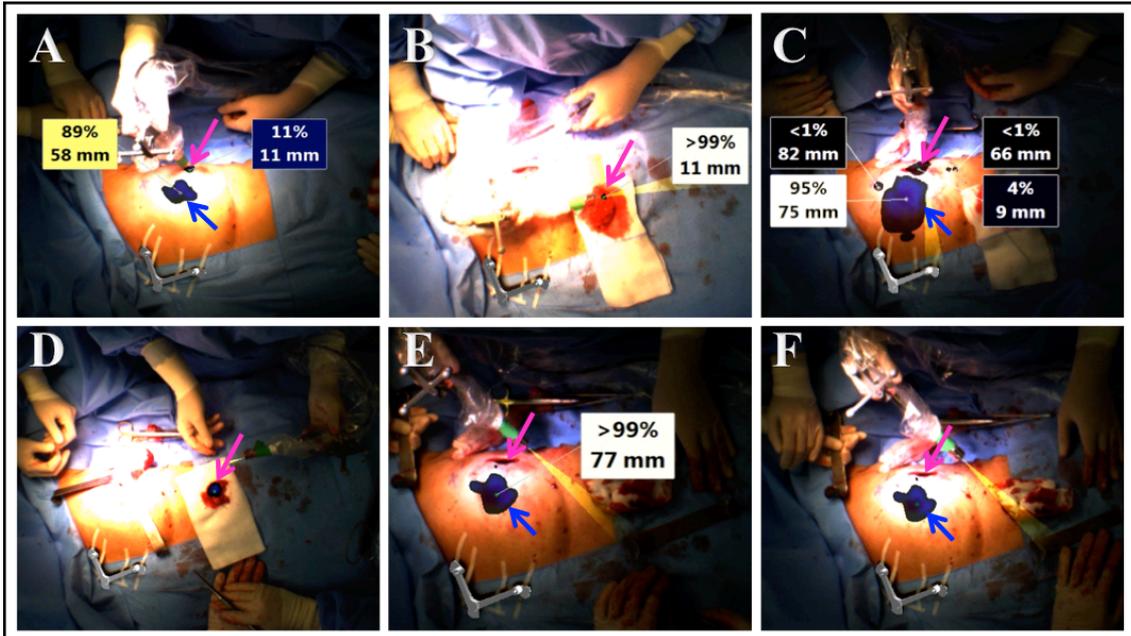


Abbildung 20: Möglicher Nutzen des Postexzisionscans mit fhSPECT-Technik am Beispiel einer initial unvollständigen Tumorexzision bei Pat. 27; (A) Im Präinzisionsscan der linken Brust ist die periareoläre Injektion (89%, blauer Pfeil) und das intratumorale Radioaktivitätsdepot (11%, rosa Pfeil) zu erkennen. (B) Im ersten Resektatscan zeigt sich eine geringe Menge des intratumoral applizierten Tracers peripher randbildend (rosa Pfeil). (C) Im Postexzisionsscan ist neben der periareolären Injektion (blauer Pfeil) im Tumorbett weiterhin Restaktivität (4%, rosa Pfeil) detektierbar. Die anschließende Palpation des Tumorbetts durch den Operateur war ebenfalls suspekt auf Resttumorgewebe. (D) Im Nachresektat ist eine große Menge des intratumoral injizierten Tracers (rosa Pfeil) zu sehen, gut mit dem abschließend histopathologisch nachgewiesenen Karzinombefall des Nachresektats vereinbar. (E, F) Auf den zweiten Postexzisionscans stellt sich nur noch das periareoläre Tracerdepot (blauer Pfeil) dar, ohne Restaktivität im Tumorbett (rosa Pfeil)

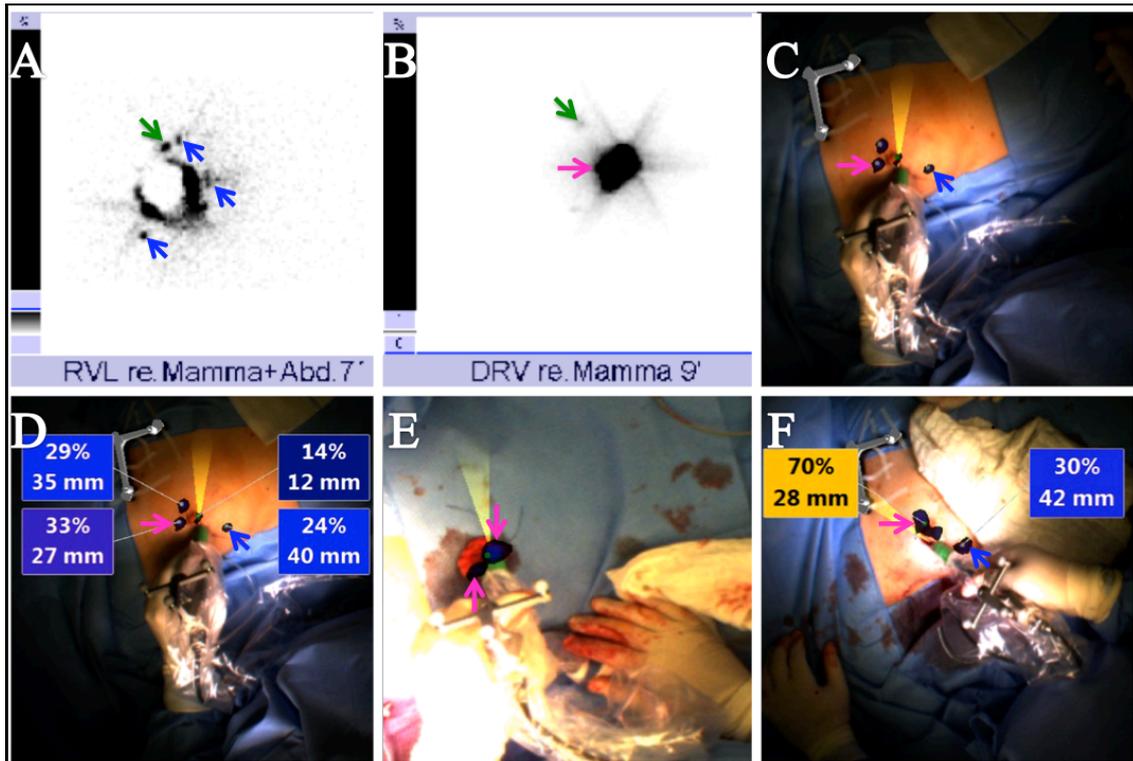


Abbildung 21: Fehlgelagertes WGL- und iROLL-Verfahren bei Pat. 4; (A) In der frontalen, szintigraphischen Frühaufnahme mit Bleiabdeckung war der SLN (grüner Pfeil) schwierig von Kontaminationen (blaue Pfeile bei 1, 3, 7 Uhr) zu unterscheiden. (B) Szintigraphische Seitenaufnahmen erlaubten die klare Identifizierung des SLN (grüner Pfeil). Die periareolären und intratumoralen Tracerdepots waren szintigraphisch nicht zu unterscheiden (rosa Pfeil). (C) Der Präzisionsscan ermöglichte keine Diskriminierung des intratumoralen und der periareolären Tracerdepots (rosa Pfeil). Der blaue Pfeil zeigt hier auf die Kontamination bei 7 Uhr. Bei den 2 nicht hervorgehobenen Depots handelt es sich um Kontaminationen oder periareoläre Traceranteile. (D) Die %-Angaben-Funktion der fhSPECT führte ebenfalls zu keiner separaten Identifizierung des Tumorherds. Durch Drahtdislokation scheiterte neben iROLL auch die WGL zur Primariuslokalisation. Die Tumorentfernung erfolgte als Segmentresektion anhand der Daten der präoperativen Bildgebung (Sonographie, Mammographie). (E) Die zwei Tracerdepots (rosa Pfeile) im Resektatscan verdeutlichen die nahe Lage des Tumors und der mitresezierten periareolären Injektionsstelle. (F) Der Verbleib von Radioaktivität im ehemaligen Tumorbett konnte durch die unmittelbare Nähe zu den periareolären Injektionen (rosa Pfeil) und Kontaminationen (blauer Pfeil) intraoperativ nicht abschließend geklärt werden.

3.3.4 Histopathologische Befundung des Brustresektats

Das durchschnittliche Gewicht des entnommenen Brustsegments betrug 34 ± 14 g (Spannweite 14 – 75 g). Der Mittelwert des Volumens des exzidierten Gewebes lag bei 37 ± 20 cm³ (9 – 96 cm³). In der histopathologischen Untersuchung wurden sechs der 31 (19%) entfernten Mammakarzinome als unvollständig exzidiert evaluiert (R1-Status). Bei fünf der betroffenen sechs Patientinnen (83%) wurde eine zweite OP zur Vervollständigung der Tumorexzision vorgenommen. Die verbliebene Betroffene (17%) erhielt bei ventraler Lage der randnahen Tumorzellen eine Radiotherapie mit Zusatzbestrahlung (Boost).

Die ROC-Analyse anhand der histopathologischen und fhSPECT-akquirierten Abstände konnte keine optimalen Cut-Off-Werte zur Vorhersage tumorknapper (≤ 3 mm) bzw. tumorpositiver (≤ 1 mm) Resektatränder ermitteln. Im Folgenden wird dies durch einen tabellarischen Vergleich der histopathologischen und fhSPECT-akquirierten Abstände verdeutlicht:

Tabelle 6: Vergleich histopathologischer und fhSPECT-akquirierter* (n=164[#]) Tumor-Resektatrand-Abstände

Histopathologischer Abstand (n)	fhSPECT-akquirierter Abstand
≤ 3 mm vs. >3 mm	
≤ 3 mm	7 mm, 9.4 ± 7.6 (-3 – 30) mm
>3 mm	11 mm, 12.4 ± 9.6 (-6 – 49) mm
≤ 1 mm vs. >1 mm	
≤ 1 mm	7 mm, 10.3 ± 7.9 (0 – 30) mm
>1 mm	9.5 mm, 11.9 ± 10.1 (-6 – 49) mm

*Die fhSPECT-Messungen wurden um die Hälfte des Tumordurchmessers korrigiert, unter der Voraussetzung, dass das injizierte Kolloid tumorzentral appliziert wurde. Daher sind auch Negativ-Abstände möglich. Zur Auswertung wurden alle verfügbaren 164 fhSPECT-Abstandsmessungen verwendet (initial sollten 186, bei 6 Abstandsmessungen/Resektat vorliegen, die aufgrund technischer Probleme oder bei Nicht-Durchführung durch den Operateur nicht vollständig vorlagen)

4. Diskussion

In vielen Ländern, auch in Deutschland, ist die WGL Goldstandard und somit das Verfahren der Wahl zur intraoperativen Lokalisation nicht-palpabler Mammakarzinome. Die WGL zeigt gute Ergebnisse mit intraoperativen Detektionsraten von 90 - 100% [48]. Grundvoraussetzung hierfür ist, dass der eingebrachte Draht mit seiner Spitze intratumoral oder unmittelbar periläsional (< 10 mm) verankert bleibt. Klinisch relevante Nachteile des Verfahrens, wie Drahtdislokation, -migration und durchtrennung, reduzieren die Erfolgsrate [48]. So kam es auch bei 7% des Patientenkollektivs dieser Studie zur Dislokation des präoperativ platzierten Markierungsdrahts. Die intraoperative Primariuslokalisation und -resektion mittels WGL ist in solchen Fällen unmöglich. Eine erfolgreiche Resektion stützt sich dann auf die präoperative Bildgebung, die gute Orientierung des Chirurgen im OP-Feld und ausgedehntere Resektionsverfahren, z.B. Segmentektomien oder Quadrantektomien. Mit invasiveren Resektionsverfahren werden kosmetisch zufriedenstellende OP-Ergebnisse schwieriger erzielbar [74]. Optimale Insertionsorte für den Draht sind nicht automatisch optimale Stellen für den Insertionsschnitt des Chirurgen. Dadurch entstehende Kompromisse bei der Schnittführung können das kosmetische Ergebnis negativ beeinflussen [75].

Ein entscheidendes Gütekriterium eines erfolgreichen intraoperativen Lokalisationsverfahrens ist die vollständige Entfernung des Karzinoms mit mikroskopisch tumorfreien Rändern. Der R0-Status ist entscheidend, sowohl für das tumorfreie Überleben als auch das Gesamtüberleben [76] der Patienten. Ein Nachteil der WGL sind die hohen Reoperationsraten von 40 bis 50% [21, 53], die sich u.a. wegen tumorpositiven Resektionsrändern ergeben.

Aufgrund dessen wurden Alternativen zur Primariuslokalisation und -resektion entwickelt. In Studien und Metaanalysen [21, 48] wurde für die 1998 [54] erstbeschriebene ROLL im Laufe der letzten 19 Jahre ein geringeres Risiko für tumorpositive Resektionsränder ermittelt als für die WGL. Zudem wurde eine kürzere Primariuslokalisations- und Resektionsdauer im Vergleich zur WGL gezeigt [77]. Für das ROLL-Verfahren wurde zunächst eine konventionelle, rein akustische Gammasonde

verwendet. In einer 2008 publizierten Studie wurde erstmals über den klinischen Einsatz einer portablen Gammakamera zur intraoperativen 2D-Bildgebung im Rahmen der ROLL berichtet [56, 61].

In der aktuellen Studie wird nun erstmals iROLL vorgestellt. iROLL ist ein 3D-bildnavigiertes, radioaktivitätsgestütztes Verfahren zur intraoperativen Detektion und Resektion des nicht-palpablen Mammakarzinoms. Hierzu wird die fhSPECT-Technologie genutzt. Eine im Mai 2014 von Pouw et al. [78] veröffentlichte Studie befasste sich bereits mit dem Nutzen von fhSPECT-Resektatscans bei ¹²⁵I-Seed-markierten Brustläsionen. Pouw et al. [78] verglichen jedoch nur die Übereinstimmung von ex-vivo Abstandsmessungen mittels fhSPECT und mittels CT und untersuchten den prädiktiven Wert der fhSPECT-Messungen für tumorfreie Resektionsränder. In Abgrenzung dazu wird in dieser Studie zum ersten Mal die Durchführbarkeit des gesamten fhSPECT-geführten SNOLL-Verfahrens inklusive SLNB-Scans, in-vivo- und ex-vivo-Läsionsscans evaluiert. iROLL gibt dem Operateur durch das 3D-Navigationstool der fhSPECT eine einfach anwendbare und intuitive Navigationshilfe, soll diese mit den vorgestellten Vorteilen der klassischen ROLL vereinen bzw. die WGL-gegebenen Limitationen reduzieren.

Im Folgenden wird die primäre Fragestellung, ob iROLL eine zuverlässige Methode zur intraoperativen Primariuslokalisation und -resektion und damit eine Alternative zur WGL ist, diskutiert. Sekundäre Endpunkte, wie

- der Erfolg der fhSPECT-geführten SLNB,
- die Vorhersage histopathologisch tumorfreier/-knapper Resektatränder und notwendiger Nachresektionen anhand der fhSPECT-Messungen,
- die Patientenzufriedenheit bei iROLL vs. WGL,
- der Einfluss von iROLL auf die OP-Dauer,

werden ebenfalls erläutert.

4.1 Radiokolloid-Markierung bei iROLL

4.1.1 Verfahren der SLN- und Tumorherdmarkierung

In den aktuellen *European Association of Nuclear Medicine* (EANM)-Weisungen zur SLNB bei Brustkrebs werden verschiedene Wege der Isotopen-Injektion vorgestellt. Sehr hohe Detektionsraten für axilläre SLNs (96 – 99%) [79] werden bei oberflächlicher Applikation des Tracers (periareolär, subareolär, intra- und subdermal) [33] nachgewiesen. Tiefe Tracerinjektionen (peri-/ intratumoral) allein erzielen mit 91% eine signifikant geringere Detektionsrate axillärer SLNs [79]. Zur Durchführung von iROLL ist die intratumorale Tracerapplikation jedoch obligat. Werden die periareolären Tracerinjektion gleichzeitig beibehalten, sind Einbußen bzgl. der SLN-Detektionsrate vermeidbar. Die simultane intratumorale und periareoläre Tracerinjektion (duale Tracerinjektion), wie in dieser Studie, reduziert zudem die Wahrscheinlichkeit falsch-negativer SLN-Befunde [33] in der Szintigraphie.

Ca. 19% der Mammakarzinompatientinnen sind von extraaxillären SLNs, insbesondere entlang der IMA, betroffen [80]. Die Detektion dieser SLNs kann durch die zusätzliche intratumorale Tracerinjektion signifikant erhöht werden [81]. Aus der Detektion von IMA-SLNs ergibt sich zur Zeit entsprechend aktueller S3-Leitlinie keine unmittelbare chirurgische Konsequenz [82]. Allerdings kann die zusätzliche Detektion eines IMA-SLNs für die adjuvante Radiatio nach BET nach neusten Studienergebnissen [83] eventuell relevant sein. Eine 2016 veröffentlichte Studie mit 3089 Patienten belegte ein verbessertes tumorfreies Überleben und Gesamtüberleben für nodal-positive Tumorfrühstadien, die eine zusätzliche Bestrahlung der IMA-LKs bekamen (internal mammary node irradiation; IMNI) [83]. Dieser prognostisch positive Effekt war besonders ausgeprägt bei Patientinnen mit erhöhtem Risiko für IMA-LK-Metastasen [83]. Hierzu zählen Patientinnen mit entsprechender IMA-Lymphdrainage. Auch eine Patientin (3%) dieser Studie wies nach dualer Tracerinjektion einen IMA-Lymphabfluss in der Szintigraphie und SPECT/CT auf. Zusammenfassend könnte die Implementierung der dualen Tracerinjektion zur iROLL im Klinikalltag die falsch-negative Detektionsrate axillärer SLNs reduzieren und helfen Patientinnen, die von einer IMNI profitieren würden, zu identifizieren.

4.1.2 fhSPECT: SLN-Management

Intraoperative SLN-Detektionsrate

Eine in Größe vergleichbare, 2013 publizierte Studie konnte bereits eine Übereinstimmung von 92% zwischen Szintigraphie- und fhSPECT-gesteuerter SLN-Lokalisation beim Mammakarzinom zeigen [38]. In der aktuellen Studie konnte bei allen Patientinnen bei denen die präoperative szintigraphische Markierung gelang (97%) der entsprechende SLN mittels fhSPECT auch intraoperativ detektiert werden. Bei einer Patientin konnte der SLN weder szintigraphisch noch fhSPECT-gesteuert detektiert werden. Die hohe Übereinstimmung bestätigt die Schlussfolgerung von Bluemel et al. [38], dass die fhSPECT eine zur Szintigraphie vergleichbare Sensitivität bei der SLN-Detektion des Mammakarzinoms besitzt. Seit mehr als einem Jahrzehnt wird der operativ-therapeutische Mehrwert der szintigraphischen SLN-Darstellung beim Mammakarzinom diskutiert [84]. Die Implementierung der fhSPECT-geführten SLNB im Klinikalltag könnte die präoperative Lymphszintigraphie des Mammakarzinoms obsolet machen. Denkbare Vorteile wären ein optimiertes Zeitmanagement, ohne Verzicht auf die Bilddokumentation des SLN. Die Gesamtzeit, die zur SLN-Detektion aufzubringen wäre, ließe sich auf die SLN-fhSPECT-Scandauer reduzieren. Diese betrug in der Studie durchschnittlich 52 ± 20 s (Spannweite 32 – 129 s). Diese Fragestellung war kein Endpunkt der Studie und kann im Rahmen zukünftiger Untersuchungen evaluiert werden.

SLNB-Rate

Die SLNB mittels fhSPECT war in 97% ihrer Anwendungen erfolgreich. Dieser Wert liegt im oberen Bereich der in der Fachliteratur beschriebenen Erfolgsraten (88 – 100%) für konventionelle Gammasonden [56]. Bei der Patientin (4%) mit missglückter fhSPECT-gesteuerter SLNB war kein eindeutiger SLN in der präoperativen Szintigraphie zu identifizieren. Auch die konventionelle Gammasonde versagte beim intraoperativen Aufsuchen des SLNs. Nach Entnahme des SLNs mittels Patentblau detektierte die Gammasonde ebensowenig Zerfallsereignisse. Es muss davon ausgegangen werden, dass hier die lymphatische Drainage des applizierten Radiotracers scheiterte. Dies stellt aber eine Limitierung aller radioaktiv-gestützten

Lokalisationsverfahren und nicht allein von iROLL dar. Der SLN der betroffenen Patientin war histopathologisch tumorfrei.

Bisherige Kritiker des konventionellen ROLL-Verfahrens bemängelten die Maskierung des SLNs durch die intratumorale Tracerinjektion [85]. Eine fehlende Differenzierbarkeit einer gesuchten, radioaktiv-markierten Struktur (SLN) kommt durch eine nahe gelegene stärkere Strahlungsquelle (intratumorales Tracerdepot) zustande [86]. Dieser Maskierungseffekt wird auch als *Shine-Through*-Phänomen bezeichnet [86]. Insbesondere Mammakarzinome im oberen äußeren Quadranten [87] sind durch die Nähe zur axillären Lymphregion betroffen. Obwohl 13 Studienteilnehmerinnen (42%) Malignome in diesen Quadranten aufwiesen, war die fhSPECT-geführte SLNB in diesen Fällen problemlos durchführbar. In vorangegangenen SNOLL-Studien waren falsch-negative Ergebnisse der Gammasonden-gesteuerten SLN-Detektion zu 83% auf das *Shine-Through*-Phänomen zurückzuführen [86]. In der aktuellen Studie half das 3D-Navigationstool der fhSPECT möglicherweise den SLN zu orten und vom Primarius zu unterscheiden. Ob die SLNB unter alleiniger Verwendung einer rein akustischen Gammasonde gescheitert wäre, konnte aufgrund des fest implementierten fhSPECT-Scanverfahrens nicht beurteilt werden. Bei der anatomisch komplexeren und tumornahen SLNB des oralen Plattenepithelkarzinoms konnte jedoch gezeigt werden, dass die SLN-Maskierung, anders als mit der konventionellen Gammasonde, mit Hilfe der fhSPECT kein Problem darstellt [59, 88]. Dies unterstützt die Annahme, dass die fhSPECT durch ihre Fähigkeit der räumlichen Darstellung auch im Rahmen von iROLL Maskierungseffekte vermeiden kann. Bereits das konventionelle Gammasonden-gestützte SLNB-Verfahren besitzt eine hohe Sensitivität und eine geringe falsch-negative Rate bei der axillären SLN-Detektion [89]. Daher sollte der mögliche Vorteil der fhSPECT-Anwendung bzgl. des *Shine-Through*-Phänomens in direkt verfahrensvergleichenden Studien mit größeren Kollektiven verifiziert werden.

Es lässt sich zusammenfassen, dass die fhSPECT bzgl. SLN-Detektion der Szintigraphie beim nicht-palpablen Mammakarzinom mindestens ebenbürtig ist. Sie erlaubt eine zuverlässige SLNB und könnte die präoperative Szintigraphie ohne Verzicht auf Bildgebung ersetzen. Zudem ergeben sich Hinweise, dass das 3D-Navigationstool der fhSPECT auch im Rahmen von iROLL Maskierungseffekte verhindern kann.

4.2 Detektion und Resektion des Primärherdes

4.2.1 iROLL

Detektionsrate mit fhSPECT

Im Rahmen des iROLL-Verfahrens konnte bei 30 Patientinnen (97%) der Primarius eindeutig lokalisiert werden. Dank genauer fhSPECT-Tiefenmessungen, die im Bland-Altman-Diagramm gut mit den sonographischen Tiefenmessungen übereinstimmten, konnten die Primärherde gezielt annavigiert werden. Die Primariusdetektionsrate der iROLL entspricht den vorbeschriebenen Raten der konventionellen ROLL bzw. SNOLL von 95,5 – 100% [56]. Sie liegt geringfügig unterhalb der 99%-Detektionsrate einer portablen Gammakamera [90]. Die prozentuale Diskrepanz zum letzteren Verfahren kann am ehesten auf die Größen der Studienkollektive (31 vs. 186 Studienteilnehmerinnen [90]) zurückgeführt werden.

Die Patientin, bei der iROLL versagte, hatte mit 20 mm den kürzesten Tumor-Mamillen-Abstand des gesamten Kollektivs. Der durchschnittliche Tumor-Mamillen-Abstand lag bei $56,7 \pm 21,5$ mm (Spannweite 20 – 100 mm). Ab genau 20 mm ist die Auflösung der verwendeten Gammasonde nicht mehr in der Lage in 1 cm Tiefe zwischen unterschiedlichen Gammastrahlungsquellen zu unterscheiden [91]. Das intratumorale Tracerdepot lag in unmittelbarer Nähe zu zwei von vier periareolären Tracerinjektionen. Es konnte von diesen nicht mehr als separate Radioaktivitätsquelle unterschieden werden. Eine örtliche Modifizierung der SLNB-Tracerinjektion könnte das beschriebene Problem beheben. So reichen auch zwei statt vier periareoläre Injektionen, um eine erfolgreiche SLNB-Detektionsrate von 98% [92] zu erreichen. Diese beiden periareolären Injektionen können auf der tumorabgewandten Seite der ipsilateralen Mamille erfolgen. Eine Störung des iROLL-Verfahrens könnte so vermieden werden. Ebenso wäre die intraoperative Verwendung einer fhSPECT-gekoppelten *small field of view (SFOV)*-Gammakamera ein weiterer Problemlösungsansatz bei geringem Mamillen-Tumorherd-Abstand. Die höhere Auflösung dieser Kleinfeldgammakamera würde jedoch mit Einbußen der Gerätehandlichkeit einhergehen, bei einer Abmessung des Gammadetektors von 4 x 4 cm² [93].

Zusammenfassend ist iROLL mit 97%-iger Detektionsrate ein verlässliches und praktikables Verfahren zum intraoperativen Aufsuchen und Entfernen des nicht-palpablen Mammakarzinoms. Schlichte Modifizierung der Tracerinjektion kann ein Versagen des Verfahrens bereits verhindern.

4.2.2 iROLL vs. WGL

Übereinstimmungsrate

29 der 31 Studienteilnehmerinnen (94%) erhielten sowohl eine Draht- als auch eine Radiotracermarkierung des Primarius. In 90% (26 von 29) stimmten die iROLL und die WGL bzgl. der intraoperativen Primariuslokalisation überein. Bei zwei Patientinnen (7%) versagte die WGL durch Drahtdislokation. Dies verhinderte grundsätzlich die Möglichkeit zum Übereinstimmungsvergleich. Bei einer dieser beiden Patientinnen konnte der Primarius durch iROLL allein erfolgreich lokalisiert und reseziert werden. Bei der anderen Patientin versagte zusätzlich auch das iROLL-Verfahren. Es handelte sich bei dieser Patientin um die Studienteilnehmerin mit dem geringsten Tumor-Mamillen-Abstand. Bei einer weiteren Patientin (3%) kam die fehlende Übereinstimmung durch die postoperativ festgestellte Multizentrität des Malignoms zustande. Diese wurde erst im Präparateröntgen festgestellt. Mit Hilfe der beiden Verfahren, iROLL und WGL, konnte je ein anderer Tumorherd des multifokalen Mammakarzinoms lokalisiert werden. Grundsätzlich ist die bekannte Multizentrität eines Mammakarzinoms eine Indikation zur MRM [16]. Ein BET-Schema ist hier in der aktuellen S3-Leitlinie nicht empfohlen [16]. Somit fehlt für solche Fälle in der Klinikroutine der therapeutische Nutzen einer genauen intraoperativen Primärherdlokalisation mittels WGL oder (i)ROLL.

Patientenkomfort und Logistik

Bei 29 Patientinnen konnte das Schmerzempfinden bei Radiokolloidinjektion im Rahmen der iROLL direkt mit der Hakendrahtmarkierung des Primärherdes verglichen werden. Die Patientinnen empfanden die Tracerinjektion am OP-Vortag als signifikant weniger schmerzhaft ($p < 0.01$) im Vergleich zur Hakendrahtmarkierung. Der emotionale Stress der Drahtmarkierung am OP-Morgen für die psychisch ohnehin belasteten Karzinompatientinnen ist nicht zu vernachlässigen [21]. Somit stellt die

iROLL eine möglicherweise physisch und psychisch entlastende Markierungsalternative zur WGL dar.

Die Tracerinjektionen für die iROLL und SLNB erfolgen im Rahmen eines einzigen nuklearmedizinischen Ambulanzbesuchs. Durch die einzeitige Markierung des Malignoms und SLNs kann den Patientinnen eventuell die schmerzhaftere präoperative Drahtmarkierung am OP-Tag erspart werden. Das Stattfinden der OP wäre nicht mehr von der kurz-präoperativen Verfügbarkeit eines markierungsgeschulten Radiologen oder Gynäkologen abhängig. Die OP-Planung für Patientinnen mit nicht-palpablem Mammakarzinom kann somit deutlich flexibler erfolgen und nicht, wie aktuell an vielen Kliniken, nur einmal die Woche [21].

Resektionsvolumen und -gewicht

Metaanalysen zeigen für das konventionelle ROLL-Verfahren vergleichbare Resektionsvolumina und -gewichte wie für die WGL des nicht-palpablen Mammakarzinoms [48, 56]. Das durchschnittliche Resektionsvolumen und -gewicht bei Lumpektomie wird mit $71 - 72 \text{ cm}^3$ [94, 95] und $34 - 68 \text{ g}$ [57, 96] für ROLL sowie mit $64 - 89 \text{ cm}^3$ [94, 95] und $31 - 67 \text{ g}$ [57, 96] für die WGL angegeben. iROLL ist eine Weiterentwicklung des ROLL-Verfahrens. Zusätzlich zur akustischen Information hilft hier noch die 3D-Visualisierung und intraoperative Tiefenmessung bei der Resektion. Diese fhSPECT-Modalitäten der gezielten Navigation könnten zu noch geringeren Resektionsausmaßen führen. In der aktuellen Studie war zur BET die Segmentektomie das Verfahren der Wahl. Dabei wird ein elliptisches, den Primärherd erfassendes Segment der Brust entfernt. Daher konnte in dieser Studie das maximal gewebesparende Potential der fhSPECT-navigierten Primärherd-Lokalisation nicht gezielt untersucht werden. Gewicht und Volumen der Segment-Resektate in dieser Studie befanden sich jedoch mit durchschnittlich $34 \pm 14 \text{ g}$ (Spannweite $14 - 75 \text{ g}$) und $37 \pm 20 \text{ cm}^3$ (Spannweite $9 - 96 \text{ cm}^3$) unterhalb bzw. im unteren Grenzbereich der in der Fachliteratur beschriebenen Werte für Lumpektomien [57, 94-96]. In künftigen Studien mit größeren Kohorten sollte untersucht werden, ob fhSPECT im Rahmen der iROLL auch zur Lumpektomie geeignet und so eventuell noch gewebesparender ist.

Intraoperative Vorhersage tumorpositiver Resektionsränder und Nachresektionen

Die WGL-geführte BET des Frühkarzinoms geht, trotz der manuellen Nachpalpation, dem Präparateröntgen und dem Schnellschnitt [76] mit R1-Raten von bis zu 28% [48, 57] einher. Diese tumorpositiven Resektatränder stellen einen entscheidenden Risikofaktor für das Auftreten von Lokalrezidiven dar [97, 98]. Lokalrezidive nach BET wiederum können Vorboten für einen systemischen Befall und einen verfrühten Brustkrebs-assoziierten Tod sein [99, 100]. Für den Chirurgen ist die vollständige Exzision des Primärherdes die einzige Möglichkeit positiven Einfluss auf die Lokalrezidivrate zu nehmen [55]. Bisher erlaubt weder die WGL mit Präparateröntgen noch die konventionelle ROLL eine akkurate Vorhersage tumorpositiver/ -knapper Ränder [101]. Die fhSPECT ist zur 3D-Navigation und zur raschen Abstandsmessung tracermarkierter Strukturen geeignet. Die gute Übereinstimmung der sonographischen Tiefenmessung und fhSPECT-Tiefenmessung bestätigt dies. Daher sollten die fhSPECT-Abstandsmessungen der Resektatscans eine Vorhersage tumorpositiver Resektatränder ermöglichen. Die durchgeführte ROC-Analyse konnte jedoch wider Erwarten keine adäquaten Cut-off-Werte ermitteln. Die Prädiktion tumorfreier bzw. tumorknapper Ränder mittels fhSPECT war somit im Rahmen der Studie nicht möglich. Durch den visuellen Eindruck der fhSPECT-Resektatscans und -Postexzisionsscans sollten gezielte Nachresektionen bei randnah gelegenen Malignomen ermöglicht werden. So sollte die Rate erfolgreicher R0-Resektionen durch das iROLL-Verfahren gesteigert werden. Im Rahmen der Studie erfolgten bei 11 Patientinnen (35%) sofortige Nachresektionen. Bei drei Patientinnen waren auffällige fhSPECT-Scans, entweder allein (2/3) oder in Verbindung mit einer auffälligen Palpation (1/3), für die Nachresektion verantwortlich. Nur die Letztere führte auch zu einer Vervollständigung des Resektionsstatus auf R0. Dies bedeutet, dass es keine tumorpositiven Nachresektate mit R-Status-Verbesserung auf alleiniger fhSPECT-Basis gab. Möglicherweise war hier die Populationsgröße mit 31 Teilnehmerinnen limitierend. Um einen möglichen Benefit bzgl. des R-Status durch fhSPECT allein zu beurteilen, sollten patientenstärkere Studien durchgeführt werden. Insgesamt lag die R1-Resektionsrate mit 19% bzw. die R0-Resektionsrate mit 81% für iROLL auf einem zur konventionellen ROLL vergleichbaren Niveau [48].

Zusammenfassend war die iROLL der WGL zur intraoperativen Lokalisation des nicht-palpablen Mammakarzinoms zahlenmäßig überlegen. Die Primariusmarkierung der iROLL war weniger schmerzhaft und somit patientenfreundlicher als die der WGL. Sollte sie letztere ersetzen, würde dies den Patientenkomfort erhöhen und logistische Herausforderungen der OP-Vorbereitung reduzieren. Unter fhSPECT-Verwendung ergeben sich gegenüber der WGL und der konventionellen ROLL Hinweise auf volumensparende und gewichtsreduzierende Effekte auf das Resektat. Die Güte der intraoperativen Vorhersage tumorpositiver Resektatränder konnte durch iROLL nicht verbessert werden. Der Nutzen fhSPECT-basierter Nachresektion auf den R-Status des Mammakarzinoms sollte in patientenstärkeren Studien evaluiert werden.

4.3 Limitationen der Studie

Das primäre Ziel dieser Pilotstudie war es festzustellen, ob die iROLL und SLNB mittels fhSPECT eine praktikable Alternative zum Goldstandard der WGL ist. Dementsprechend war das Patientenkollektiv mit 31 Teilnehmerinnen verhältnismäßig klein. Somit sollten zur Verifizierung dieser ersten, größtenteils vielversprechenden Ergebnisse möglichst multizentrische Studien mit größerer Patientenzahl folgen.

Die genaue Beurteilung potentiell gewebesparender Effekte des iROLL-Verfahrens war nicht möglich. Die gleichzeitige Drahtmarkierung und die Segmentektomie, als BET-Verfahren der Wahl, waren hier methodisch limitierend. Zur besseren Evaluation des maximal-gewebesparenden Potentials der fhSPECT-Technologie sollte in kommenden Studien die Lumpektomie als operatives Alternativverfahren genutzt werden.

Die Vorhersage tumorknapper und -freier Ränder mittels fhSPECT gelang in der vorliegenden Studie nicht. Dies ist eventuell auf das kleine Patientenkollektiv zurückzuführen. Auch ist unklar, wie sich der intratumoral applizierte, nicht-rezeptorspezifische Tracer im Tumorgewebe bzw. über dieses hinaus verteilt und ob die höchste Aktivität wirklich exakt tumorzentral lag. Ebenso ist nach Tumorexzision und Fixierung für die histopathologische Aufarbeitung im Vergleich zum in-situ Status anzunehmen, dass auftretende Gewebsveränderungen zu Messunterschieden beitragen. Dies konnte rechnerisch nicht berücksichtigt werden.

Bzgl. der teilnehmenden Patientenkohorte bestand ein *Inclusion-Bias*. Es kamen lediglich Frauen mit sonographisch detektierbarer Brustläsion für das Studienkollektiv

in Frage. Alleinig mammographisch oder nur durch MRT erfassbare Malignome wurden nicht eingeschlossen.

Eine technische Limitation entstand durch die verwendete Gammasonde. Im Vergleich zu einer ebenfalls fhSPECT-integrierbaren, portablen Gammakamera [93] hat sie ein geringeres Auflösungsvermögen und benötigt längere Scanzeiten zur Erfassung der *region of interest* (ROI) [101]. Die Gammakamera stand aber zum Studienbeginn noch nicht zur Verfügung und sollte in Folgestudien berücksichtigt werden.

5. Ausblick

Die technisch gut praktikable iROLL und SLNB mittels fhSPECT zeigte sich als verlässliche Methode. Nicht nur war sie der WGL bzgl. erfolgreicher Detektions- und Resektionsraten des Primarius gleichwertig bzw. überlegen, sie ging in der Studie mit verbessertem Patientenkomfort einher und hat das Potential logistische Hindernisse zu reduzieren. Zusätzlich ergeben sich Hinweise auf volumensparende Effekte auf das Resektat durch die annähernde Echtzeit-3D-Bildgebung. Diese kann unerfahrenen Operateuren zudem als intraoperatives Lerntool dienen. Das untersuchte Verfahren stellt insgesamt eine von vielen neuen Entwicklungen der intraoperativen Hybridbildgebung und der radioaktivitätsgeführten Chirurgie (radioguided surgery – RGS) dar. Im Folgenden soll ein Ausblick auf die mögliche Entwicklung der fhSPECT-Technologie und der intraoperativen Hybridbildgebung unter Berücksichtigung des Studienkontexts gegeben werden.

Modifizierbarkeit der fhSPECT-Technologie

Die fhSPECT-Technologie gewinnt durch verschiedene konnektierbare Gammadetektoren (z.B. Gammasonde, SFOV-Gammakamera, laparoskopische Gammasonde) und die Kompatibilität mit weiteren Bildgebungsmodalitäten (z.B. Ultraschall) neue Verwendungsmöglichkeiten.

Die SFOV-Gammakamera erlaubt raschere, hochaufgelöstere Scans größerer Areale als die in dieser Studie verwendete Sonde [93, 101]. Im Rahmen des iROLL-Verfahrens könnte die SFOV-Gammakamera zukünftig zur Unterscheidung nah gelegener intratumoraler und periareolärer Tracerdepots dienen. Die gezielte intraoperative Navigation und Tiefenmessung bedarf dabei weiterhin der fhSPECT-Gammasonde.

Daneben könnte auch die Diagnostik anderer gynäkologischer Tumoren von der Verwendung der fhSPECT profitieren. So erlaubt die Erweiterung um eine laparoskopische Gammasonde den Einsatz der fhSPECT z.B. bei der SLNB des Endometriumkarzinoms [102].

Noch in Entwicklung befindliche PET-Sonden könnten in Zukunft ebenso mit der fhSPECT-Technik gekoppelt werden. Es handelt sich um Gammasonden, die die

hochenergetische 511-keV-Gammastrahlung primärer Betastrahler, z.B. ^{18}F -Fluordesoxyglucose (-FDG) oder Gallium-68-DOTATOC, detektieren [103]. Die PET-Sonde könnte diesen bisher (im Rahmen der PET/CT) diagnostischen Tracern durch die intraoperative Anwendbarkeit auch therapeutischen Wert verschaffen [103, 104]. Unter Verwendung dieser Staging-Tracer könnten z.B. Rezidive/ Metastasen des Mammakarzinoms durch die fhSPECT-gekoppelte PET-Sonde intraoperativ visualisiert und reseziert werden.

Das kombinierte Infrarot-Stereotracking einer Ultraschallsonde und einer portablen Gammakamera zur fhSPECT/US-Fusionsbildgebung eröffnet die Möglichkeit radioaktiv markierte Strukturen ohne die zusätzliche Strahlenexposition anderer Hybridbildgebungen (z.B. SPECT/CT) präoperativ aufzusuchen [105]. Diese können dann gezielt auf morphologische Auffälligkeiten untersucht werden und ggf. einer gezielten Biopsie oder Feinnadelaspiration [106] unterzogen werden. Ein potentielles Anwendungsgebiet ist die SLN-Diagnostik des Mammakarzinoms bzw. anderer Tumorentitäten [105, 106]. Daneben stellen auch Stoffwechselerkrankungen der Schilddrüse [107] und Nebenschilddrüsen [108] mögliche Anwendungsbereiche dar.

Kombination und Entwicklung neuer Tracer und Technik

Für die sich weiterentwickelnde Diagnostik und Therapie vieler Malignome, auch des Mammakarzinoms, sind neue rezeptorspezifische Tracer und die Verwendung von Hybridtracern von Bedeutung [103].

Im Rahmen der fhSPECT-gesteuerten SLN-Diagnostik sind die neuen Gammastrahler $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Tilmanocept (CD-206 spezifische Antigenbindung) [109] und $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Rituximab (CD-20 spezifische Antigenbindung) [110, 111] besonders interessant. Diese werden nach peritumorale bzw. peirareoläre Injektion lymphatisch rasch zum SLN transportiert, wo sie sich durch LK-spezifische Rezeptorbindung anreichern. Die stärkere und längere Bindung im SLN führt zu einem geringeren Abtransport in nachgeschaltete LKs [109]. Soll die intraoperative fhSPECT in Zukunft die präoperative Lymphszintigraphie beim nicht-palpablen Mammakarzinom ersetzen, verhindern diese Tracer die unnötige Entnahme nachgeschalteter LKs. Die axilläre SLNB wird möglichst invasionsarm gehalten. Auch für andere Tumorentitäten, wie z.B. das Plattenepithelkarzinom im Hals-Kopf-Bereich, die eine hoch-sensitive SLNB [88] bei

möglichst geringer Gewebeinvasivität voraussetzen [88], würde sich die Detektion von ^{99m}Tc -Tilmanocept [112] mittels fhSPECT anbieten.

Neben der RGS haben sich auch andere Zweige der bildgebungsgestützten Chirurgie, wie Fluoreszenz-gestützte Verfahren, entwickelt [103]. Diese sind nicht als Konkurrenz zu sehen, sondern bieten Potential zur Komplementierung der RGS, auch der iROLL. So beträgt die maximale Gewebepenetration des verbreitetsten Fluoreszenzmarkers Isocyaningrün (ICG) maximal 15 mm [103]. Die bildgebungsgestützte intraoperative Navigation zu tiefergelegenen in-situ Strukturen, wie im Rahmen der iROLL-Studie, bleibt Domäne der RGS. Die Fluoreszenz ermöglicht dann eine sicherere Resektion nahe der Injektionsstelle liegender SLNs [113]. Eine Kombination der beiden Verfahren, z.B. mit dem Hybridtracer ICG- ^{99m}Tc -Nanokolloid, zur *hybrid ROLL* [113] und SLNB [114], konnte bereits durchgeführt werden.

Die zukünftige Entwicklung von tumorrezeptorspezifischen Hybridtracern könnte für die (i)ROLL ebenfalls von Nutzen sein. Das Problem der unvorhersehbaren Radiotracer-Verteilung nach Applikation könnte somit gelöst werden. Die Fluoreszenzkomponente könnte dabei außerdem die Resektion des Tumors, durch genauer sichtbare Ränder [103] und Anwendung im Schnellschnitt, verbessern. Dies wäre ein zukünftiger Lösungsansatz für das fortbestehende Dilemma der schwer vorhersagbaren tumorpositiven Ränder. Rezeptorspezifische Hybridtracer sind Bestandteil translationaler Forschung für verschiedenste Tumorentitäten, u.a. das Prostata- [115], Nierenzell- [116], Kolorektal- [117] und Mammakarzinom [103, 117]. Der Einsatz solcher Tracer setzt auch die Weiterentwicklung der notwendigen Detektor- und Navigationsgerätschaften voraus. Der einzige bisher intraoperativ verwendete Geräteprototyp zur kombinierten Radioaktivitäts-Fluoreszenz-gestützten Chirurgie wurde für seine mangelnde optische Navigationshilfe kritisiert [118]. Hier bietet sich somit auch weiteres Forschungs- und Integrationspotential für die fhSPECT-Technologie.

6. Zusammenfassung

In dieser prospektiven Studie wurde die Durchführbarkeit der 3D-bildnavigierten, radioaktivitätsgestützten Resektion des nicht-palpablen Mammakarzinoms (iROLL) unter Verwendung der freehand SPECT (fhSPECT)-Technologie untersucht. Das Verfahren wurde mit der als Goldstandard etablierten, drahtgestützten Lokalisation (WGL) verglichen. Sekundäre Endpunkte der Studie waren die erfolgreiche Sentinellymphknotenbiopsie (SLNB) mittels fhSPECT, der Patientenkomfort beider Verfahren, die mögliche Vorhersage tumorpositiver Resektatränder mittels fhSPECT, inklusive notwendiger Nachresektionen und der Einfluss von iROLL auf die OP-Dauer. Insgesamt wurden 31 Patientinnen, mit einem durchschnittlichen Alter von $65,1 \pm 11,2$ Jahren, nicht-randomisiert in die Studie eingeschlossen. Zum Einschluss in die Studie musste es sich um ein klinisch frühes (cT1 – cT2), sonographisch darstellbares, nicht-palpables Mammakarzinom ohne klinischen Lymphknotenbefall bzw. Fernmetastasierung handeln. Neben den geläufigen Variablen der deskriptiven Statistik wurden weitere statistische Verfahren, wie der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test, ein Bland-Altman-Diagramm und die ROC-Analyse, angewendet.

Mit dem iROLL-Verfahren konnte bei 97% der Patientinnen der maligne Primärherd inklusive SLN intraoperativ korrekt lokalisiert und entnommen werden. Bei einer Patientin (3%) ermöglichte allein die iROLL, nicht die WGL, die Detektion und Resektion des Primarius. Die Übereinstimmung der fhSPECT-bestimmten und Ultraschall-ermittelten Tiefenmessungen war gut, mit einer durchschnittlichen Differenz von $1,2 \pm 1,4$ mm. Bei 81% der Patientinnen konnten mikroskopisch tumorfreie Resektatränder (R0-Status) erreicht werden. Die intraoperative Vorhersage tumorpositiver bzw. tumorknapper Ränder mittels fhSPECT war nicht möglich. Nachresektionen erfolgten bei 11 Patientinnen (35%). Die Nachresektionen, die allein auf verbliebener Radioaktivität im fhSPECT-Postexzisionsscan basierten (2/31; 6%), führten zu keiner Änderung des R-Status. Die Patientinnen bewerteten iROLL mit durchschnittlich $0,8 \pm 1,2$ Punkten ($p < 0,01$) weniger auf der Schmerzskala als komfortablere Alternative zur WGL. Die benötigten fhSPECT-Scans für die iROLL

verursachten maximal 15% und im Mittel 7% der durchschnittlichen OP-Dauer von 1,0 ± 0,3 h.

Aus den erhaltenen Ergebnissen lässt sich schlussfolgern, dass die fhSPECT-gestützte iROLL ein schmerzarmes, patientenfreundliches, zeiteffizientes und v.a. gut durchführbares brusterhaltendes Therapieverfahren (BET) ist. Gegenüber der WGL wird eine einzeitige Markierung zur Primarius- und SLN-Markierung möglich, ohne dabei auf eine visuell fassbare, intraoperative Navigationshilfe verzichten zu müssen.

7. Literaturverzeichnis

1. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A: **Global cancer statistics, 2012**. *CA: a cancer journal for clinicians* 2015, **65**:89-93.
2. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JW, Comber H, Forman D, Bray F: **Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012**. *European journal of cancer* 2013, **49**(6):1374-1403.
3. **Krebs in Deutschland 2011/2012**. In., 10 edn. Berlin: Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.; 2015: 74 - 77.
4. Schwartz GF, Hughes KS, Lynch HT, Fabian CJ, Fentiman IS, Robson ME, Domchek SM, Hartmann LC, Holland R, Winchester DJ *et al*: **Proceedings of the international consensus conference on breast cancer risk, genetics, & risk management, April, 2007**. *Breast J* 2009, **15**(1):4-16.
5. Sieri S, Krogh V, Bolelli G, Abagnato CA, Grioni S, Pala V, Evangelista A, Allemani C, Micheli A, Tagliabue G *et al*: **Sex hormone levels, breast cancer risk, and cancer receptor status in postmenopausal women: the ORDET cohort**. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009, **18**(1):169-176.
6. Liu Y, Colditz GA, Rosner B, Berkey CS, Collins LC, Schnitt SJ, Connolly JL, Chen WY, Willett WC, Tamimi RM: **Alcohol intake between menarche and first pregnancy: a prospective study of breast cancer risk**. *Journal of the National Cancer Institute* 2013, **105**(20):1571-1578.
7. Gaudet MM, Gapstur SM, Sun J, Diver WR, Hannan LM, Thun MJ: **Active smoking and breast cancer risk: original cohort data and meta-analysis**. *Journal of the National Cancer Institute* 2013, **105**(8):515-525.
8. Singletary SE: **Rating the risk factors for breast cancer**. *Ann Surg* 2003, **237**(4):474-482.
9. Rosen PP, Groshen S, Kinne DW, Hellman S: **Contralateral breast carcinoma: an assessment of risk and prognosis in stage I (T1N0M0) and**

- stage II (T1N1M0) patients with 20-year follow-up.** *Surgery* 1989, **106(5):**904-910.
10. Antoniou A, Pharoah PD, Narod S, Risch HA, Eyfjord JE, Hopper JL, Loman N, Olsson H, Johannsson O, Borg A *et al*: **Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case Series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies.** *Am J Hum Genet* 2003, **72(5):**1117-1130.
 11. Petrucelli N, Daly MB, Pal T: **BRCA1- and BRCA2-Associated Hereditary Breast and Ovarian Cancer.** In: *GeneReviews(R)*. edn. Edited by Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Wallace SE, Amemiya A, Bean LJH, Bird TD, Ledbetter N, Mefford HC, Smith RJH *et al*. Seattle (WA); 1993.
 12. Kelsey JL, Gammon MD, John EM: **Reproductive factors and breast cancer.** *Epidemiol Rev* 1993, **15(1):**36-47.
 13. Colditz GA, Rosner B: **Cumulative risk of breast cancer to age 70 years according to risk factor status: data from the Nurses' Health Study.** *Am J Epidemiol* 2000, **152(10):**950-964.
 14. Romieu I, Scoccianti C, Chajes V, de Batlle J, Biessy C, Dossus L, Baglietto L, Clavel-Chapelon F, Overvad K, Olsen A *et al*: **Alcohol intake and breast cancer in the European Prospective investigation into Cancer and Nutrition: Short title: Alcohol intake and breast cancer: Alcohol intake and breast cancer.** *International journal of cancer Journal international du cancer* 2015.
 15. Siegel R, Naishadham D, Jemal A: **Cancer statistics, 2012.** *CA: a cancer journal for clinicians* 2012, **62(1):**10-29.
 16. Deutsche Krebsgesellschaft e.V. (DKG) DeV: **Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms Langversion 3.0.** In. Berlin: Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, Deutschen Krebsgesellschaft e.V. und Deutschen Krebshilfe e.V.; 2012.
 17. Deutsche Krebsgesellschaft e.V. (DKG) DeV: **Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms Kurzversion 3.0.** In. Berlin: Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, Deutschen Krebsgesellschaft e.V. und Deutschen Krebshilfe e.V.; 2012: 18-64.

18. Albert US, Altland H, Duda V, Engel J, Geraedts M, Heywang-Kobrunner S, Holzel D, Kalbheim E, Koller M, Konig K *et al*: **[Guideline for the Early Detection of Breast Cancer in Germany 2008. Recommendations from the short version]**. *Der Chirurg; Zeitschrift fur alle Gebiete der operativen Medizen* 2008, **79**(6):589-594.
19. Althuis MD, Dozier JM, Anderson WF, Devesa SS, Brinton LA: **Global trends in breast cancer incidence and mortality 1973-1997**. *Int J Epidemiol* 2005, **34**(2):405-412.
20. Lovrics PJ, Cornacchi SD, Farrokhyar F, Garnett A, Chen V, Franic S, Simunovic M: **The relationship between surgical factors and margin status after breast-conservation surgery for early stage breast cancer**. *American journal of surgery* 2009, **197**(6):740-746.
21. Dua SM, Gray RJ, Keshtgar M: **Strategies for localisation of impalpable breast lesions**. *Breast* 2011, **20**(3):246-253.
22. Edge S.B. BDR, Compton C.C. , et al **AJCC (American Joint Committee on Cancer) Cancer Staging Manual**, 7th edn. New York: Springer; 2010.
23. Allred DC: **Ductal carcinoma in situ: terminology, classification, and natural history**. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2010, **2010**(41):134-138.
24. Logan GJ, Dabbs DJ, Lucas PC, Jankowitz RC, Brown DD, Clark BZ, Oesterreich S, McAuliffe PF: **Molecular drivers of lobular carcinoma in situ**. *Breast Cancer Res* 2015, **17**:76.
25. Virnig BA, Tuttle TM, Shamliyan T, Kane RL: **Ductal carcinoma in situ of the breast: a systematic review of incidence, treatment, and outcomes**. *Journal of the National Cancer Institute* 2010, **102**(3):170-178.
26. Li CI, Uribe DJ, Daling JR: **Clinical characteristics of different histologic types of breast cancer**. *British journal of cancer* 2005, **93**(9):1046-1052.
27. Harris J.R. LME, Osborne K., Morrow M.: **Diseases of the Breast**, 4. edn. Philadelphia: Lippincott Williams &Wilkins; 2009.
28. Amin M.B. ESB, Greene F.L. et al. : **AJCC (American Joint Committee on Cancer) Cancer Staging Manual**, vol. 8th edition, 8 edn. Chicago: Springer; 2017.

29. Wittekind C: **[Problems with residual tumor classification, particularly R1]**. *Der Chirurg; Zeitschrift für alle Gebiete der operativen Medizin* 2007, **78**(9):785-791.
30. Gherghe M, Bordea C, Blidaru A: **Sentinel lymph node biopsy (SLNB) vs. axillary lymph node dissection (ALND) in the current surgical treatment of early stage breast cancer**. *J Med Life* 2015, **8**(2):176-180.
31. Fajdic J, Djurovic D, Gotovac N, Hrgovic Z: **Criteria and procedures for breast conserving surgery**. *Acta Inform Med* 2013, **21**(1):16-19.
32. Gradishar WJ, Anderson BO, Blair SL, Burstein HJ, Cyr A, Elias AD, Farrar WB, Forero A, Giordano SH, Goldstein LJ *et al*: **Breast cancer version 3.2014**. *J Natl Compr Canc Netw* 2014, **12**(4):542-590.
33. Giammarile F. AN, Aarsvold J.N., Audisio R.A., Glass E. *et al*: **The EANM and SNMMI practice guideline for lymphoscintigraphy and sentinel node localization in breast cancer**. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 2013.
34. Guidolin K, Lock M, Richard L, Boldt G, Brackstone M: **Predicting which patients actually receive radiation following breast conserving therapy in Canadian populations**. *Can J Surg* 2016, **59**(5):358-360.
35. Voogd AC, Nielsen M, Peterse JL, Blichert-Toft M, Bartelink H, Overgaard M, van Tienhoven G, Andersen KW, Sylvester RJ, van Dongen JA *et al*: **Differences in risk factors for local and distant recurrence after breast-conserving therapy or mastectomy for stage I and II breast cancer: pooled results of two large European randomized trials**. *J Clin Oncol* 2001, **19**(6):1688-1697.
36. Gätje R. EC, Scholz C., Lübke M.: **Kurzlehrbuch Gynäkologie und Geburtshilfe**, 2. edn. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2015.
37. Keshtgar MR, Ell PJ: **Sentinel lymph node detection and imaging**. *Eur J Nucl Med* 1999, **26**(1):57-67.
38. Bluemel C, Schnelzer A, Okur A, Ehlerding A, Paepke S, Scheidhauer K, Kiechle M: **Freehand SPECT for image-guided sentinel lymph node biopsy in breast cancer**. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 2013, **40**(11):1656-1661.

39. Schwartz GF, Giuliano AE, Veronesi U, Consensus Conference C: **Proceedings of the consensus conference on the role of sentinel lymph node biopsy in carcinoma of the breast, April 19-22, 2001, Philadelphia, Pennsylvania.** *Cancer* 2002, **94**(10):2542-2551.
40. Martin RC, 2nd, Edwards MJ, Wong SL, Tuttle TM, Carlson DJ, Brown CM, Noyes RD, Glaser RL, Vennekotter DJ, Turk PS *et al*: **Practical guidelines for optimal gamma probe detection of sentinel lymph nodes in breast cancer: results of a multi-institutional study. For the University of Louisville Breast Cancer Study Group.** *Surgery* 2000, **128**(2):139-144.
41. Wexler MJ: **Role of axillary lymph-node dissection in the management of breast cancer.** *Can J Surg* 2003, **46**(4):247-250.
42. Aydogan F, Velidedeoglu M, Kilic F, Yilmaz H: **Radio-guided localization of clinically occult breast lesions: current modalities and future directions.** *Expert Rev Med Devices* 2014, **11**(1):53-63.
43. **Breast Cancer (C50): 2014_Proportion of Cancers Diagnosed at Each Stage, All Ages, England**
[http://www.cancerresearchuk.org/sites/default/files/cstream-node/inc_stage_breast_0.pdf]
44. Atkins J, Al Mushawah F, Appleton CM, Cyr AE, Gillanders WE, Aft RL, Eberlein TJ, Gao F, Margenthaler JA: **Positive margin rates following breast-conserving surgery for stage I-III breast cancer: palpable versus nonpalpable tumors.** *J Surg Res* 2012, **177**(1):109-115.
45. Intra M, de Cicco C, Gentilini O, Luini A, Paganelli G: **Radioguided localisation (ROLL) of non-palpable breast lesions and simultaneous sentinel lymph node biopsy (SNOLL): the experience of the European Institute of Oncology.** *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 2007, **34**(6):957-958.
46. Pouw B, de Wit-van der Veen LJ, van Duijnhoven F, Rutgers EJ, Stokkel MP, Valdes Olmos RA, Vrancken Peeters MJ: **Intraoperative 3D Navigation for Single or Multiple 125I-Seed Localization in Breast-Preserving Cancer Surgery.** *Clin Nucl Med* 2016, **41**(5):e216-220.

47. Dodd GD, Fry K, Delany W: **Pre-op localization of occult carcinoma of the breast.** *Management of the patient with cancer* 1965:88-113.
48. Sajid MS, Parampalli U, Haider Z, Bonomi R: **Comparison of radioguided occult lesion localization (ROLL) and wire localization for non-palpable breast cancers: a meta-analysis.** *Journal of surgical oncology* 2012, **105(8):**852-858.
49. Ahmed M, van Hemelrijck M, Douek M: **Systematic review of radioguided versus wire-guided localization in the treatment of non-palpable breast cancers.** *Breast cancer research and treatment* 2013, **140(2):**241-252.
50. Homer MJ: **Transection of the localization hooked wire during breast biopsy.** *AJR American journal of roentgenology* 1983, **141(5):**929-930.
51. Grassi R, Romano S, Massimo M, Maglione M, Cusati B, Violini M: **Unusual migration in abdomen of a wire for surgical localization of breast lesions.** *Acta radiologica* 2004, **45(3):**254-258.
52. Davis PS, Wechsler RJ, Feig SA, March DE: **Migration of breast biopsy localization wire.** *AJR American journal of roentgenology* 1988, **150(4):**787-788.
53. Chadwick DR, Shorthouse AJ: **Wire-directed localization biopsy of the breast: an audit of results and analysis of factors influencing therapeutic value in the treatment of breast cancer.** *Eur J Surg Oncol* 1997, **23(2):**128-133.
54. Luini A, Zurrada S, Galimberti V, Paganelli G: **Radioguided surgery of occult breast lesions.** *European journal of cancer* 1998, **34(1):**204-205.
55. Hargreaves AC, Mohamed M, Audisio RA: **Intra-operative guidance: methods for achieving negative margins in breast conserving surgery.** *Journal of surgical oncology* 2014, **110(1):**21-25.
56. Ahmed M, Douek M: **Sentinel node and occult lesion localization (SNOLL): a systematic review.** *Breast* 2013, **22(6):**1034-1040.
57. Rampaul RS, Bagnall M, Burrell H, Pinder SE, Evans AJ, Macmillan RD: **Randomized clinical trial comparing radioisotope occult lesion localization and wire-guided excision for biopsy of occult breast lesions.** *Br J Surg* 2004, **91(12):**1575-1577.

58. Gage I, Schnitt SJ, Nixon AJ, Silver B, Recht A, Troyan SL, Eberlein T, Love SM, Gelman R, Harris JR *et al*: **Pathologic margin involvement and the risk of recurrence in patients treated with breast-conserving therapy.** *Cancer* 1996, **78**(9):1921-1928.
59. Bluemel C, Herrmann K, Kubler A, Buck AK, Geissinger E, Wild V, Hartmann S, Lapa C, Linz C, Muller-Richter U: **Intraoperative 3-D imaging improves sentinel lymph node biopsy in oral cancer.** *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 2014, **41**(12):2257-2264.
60. Goudreau SH, Joseph JP, Seiler SJ: **Preoperative Radioactive Seed Localization for Nonpalpable Breast Lesions: Technique, Pitfalls, and Solutions.** *Radiographics* 2015, **35**(5):1319-1334.
61. Paredes P, Vidal-Sicart S, Zanon G, Roe N, Rubi S, Lafuente S, Pavia J, Pons F: **Radioguided occult lesion localisation in breast cancer using an intraoperative portable gamma camera: first results.** *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 2008, **35**(2):230-235.
62. Wendler T, Herrmann K, Schnelzer A, Lasser T, Traub J, Kutter O, Ehlerding A, Scheidhauer K, Schuster T, Kiechle M *et al*: **First demonstration of 3-D lymphatic mapping in breast cancer using freehand SPECT.** *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 2010, **37**(8):1452-1461.
63. Schnelzer A, Ehlerding A, Blumel C, Okur A, Scheidhauer K, Paepke S, Kiechle M: **Showcase of Intraoperative 3D Imaging of the Sentinel Lymph Node in a Breast Cancer Patient using the New Freehand SPECT Technology.** *Breast Care (Basel)* 2012, **7**(6):484-486.
64. Naji S, Tadros A, Traub J, Healy C: **Case report: improving the speed and accuracy of melanoma sentinel node biopsy with 3D intra-operative imaging.** *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2011, **64**(12):1712-1715.
65. Rieger A, Saeckl J, Belloni B, Hein R, Okur A, Scheidhauer K, Wendler T, Traub J, Friess H, Martignoni ME: **First Experiences with Navigated Radio-Guided Surgery Using Freehand SPECT.** *Case Rep Oncol* 2011, **4**(2):420-425.
66. Heuveling DA, Karagozoglu KH, van Schie A, van Weert S, van Lingen A, de Bree R: **Sentinel node biopsy using 3D lymphatic mapping by freehand**

- SPECT in early stage oral cancer: a new technique.** *Clin Otolaryngol* 2012, **37**(1):89-90.
67. Mandapathil M, Teymoortash A, Heinis J, Wiegand S, Guldner C, Hoch S, Roessler M, Werner JA: **Freehand SPECT for sentinel lymph node detection in patients with head and neck cancer: first experiences.** *Acta Otolaryngol* 2014, **134**(1):100-104.
68. Schilling C, Gnanasegaran G, McGurk M: **Three-dimensional imaging and navigated sentinel node biopsy for primary parotid malignancy: new application in parotid cancer management.** *Head Neck* 2014, **36**(9):E91-93.
69. Rahbar K, Colombo-Benkmann M, Haane C, Wenning C, Vrachimis A, Weckesser M, Schober O: **Intraoperative 3-D mapping of parathyroid adenoma using freehand SPECT.** *EJNMMI Res* 2012, **2**(1):51.
70. Williamson A, Hoggart B: **Pain: a review of three commonly used pain rating scales.** *J Clin Nurs* 2005, **14**(7):798-804.
71. Schicha H, Schober O: **Nuklearmedizin Basiswissen und Klinische Anwendung.** Stuttgart; 2013.
72. Kwiecien R, Kopp-Schneider A, Blettner M: **Concordance analysis: part 16 of a series on evaluation of scientific publications.** *Dtsch Arztebl Int* 2011, **108**(30):515-521.
73. Giavarina D: **Understanding Bland Altman analysis.** *Biochem Med (Zagreb)* 2015, **25**(2):141-151.
74. Mills JM, Schultz DJ, Solin LJ: **Preservation of cosmesis with low complication risk after conservative surgery and radiotherapy for ductal carcinoma in situ of the breast.** *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997, **39**(3):637-641.
75. Nadeem R, Chagla LS, Harris O, Desmond S, Thind R, Titterrell C, Audisio RA: **Occult breast lesions: A comparison between radioguided occult lesion localisation (ROLL) vs. wire-guided lumpectomy (WGL).** *Breast* 2005, **14**(4):283-289.
76. Cabioglu N, Hunt KK, Buchholz TA, Mirza N, Singletary SE, Kuerer HM, Babiera GV, Ames FC, Sahin AA, Meric-Bernstam F: **Improving local control**

- with breast-conserving therapy: a 27-year single-institution experience.** *Cancer* 2005, **104**(1):20-29.
77. Ahmed M, Douek M: **ROLL versus RSL: toss of a coin?** ; 2013.
 78. Pouw B, de Wit-van der Veen LJ, van der Hage JA, Vrancken Peeters MJ, Wesseling J, Stokkel MP, Valdes Olmos RA: **Radio-guided seed localization for breast cancer excision: an ex-vivo specimen-based study to establish the accuracy of a freehand-SPECT device in predicting resection margins.** *Nucl Med Commun* 2014, **35**(9):961-966.
 79. Chagpar A, Martin RC, 3rd, Chao C, Wong SL, Edwards MJ, Tuttle T, McMasters KM: **Validation of subareolar and periareolar injection techniques for breast sentinel lymph node biopsy.** *Arch Surg* 2004, **139**(6):614-618; discussion 618-620.
 80. Jansen L, Doting MH, Rutgers EJ, de Vries J, Olmos RA, Nieweg OE: **Clinical relevance of sentinel lymph nodes outside the axilla in patients with breast cancer.** *Br J Surg* 2000, **87**(7):920-925.
 81. Ahmed M, Purushotham AD, Horgan K, Klaase JM, Douek M: **Meta-analysis of superficial versus deep injection of radioactive tracer and blue dye for lymphatic mapping and detection of sentinel lymph nodes in breast cancer.** *Br J Surg* 2015, **102**(3):169-181.
 82. Chen RC, Lin NU, Golshan M, Harris JR, Bellon JR: **Internal mammary nodes in breast cancer: diagnosis and implications for patient management -- a systematic review.** *J Clin Oncol* 2008, **26**(30):4981-4989.
 83. Thorsen LB, Offersen BV, Dano H, Berg M, Jensen I, Pedersen AN, Zimmermann SJ, Brodersen HJ, Overgaard M, Overgaard J: **DBCG-IMN: A Population-Based Cohort Study on the Effect of Internal Mammary Node Irradiation in Early Node-Positive Breast Cancer.** *J Clin Oncol* 2016, **34**(4):314-320.
 84. McMasters KM, Wong SL, Tuttle TM, Carlson DJ, Brown CM, Dirk Noyes R, Glaser RL, Vennekotter DJ, Turk PS, Tate PS *et al*: **Preoperative lymphoscintigraphy for breast cancer does not improve the ability to identify axillary sentinel lymph nodes.** *Ann Surg* 2000, **231**(5):724-731.

85. Knox SM, Ley CA: **Comparison of intraparenchymal and intradermal injection for identification of the sentinel node in patients with breast cancer.** *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 2002, **15**(4):366-368.
86. Wu CT, Morita ET, Treseler PA, Esserman LJ, Hwang ES, Kuerer HM, Santos CL, Leong SP: **Failure to harvest sentinel lymph nodes identified by preoperative lymphoscintigraphy in breast cancer patients.** *Breast J* 2003, **9**(2):86-90.
87. Pelosi E, Bello M, Giors M, Ala A, Giani R, Bussone R, Bisi G: **Sentinel lymph node detection in patients with early-stage breast cancer: comparison of periareolar and subdermal/peritumoral injection techniques.** *J Nucl Med* 2004, **45**(2):220-225.
88. Bluemel C, Herrmann K, Muller-Richter U, Lapa C, Higuchi T, Wild V, Buck AK, Kubler A, Linz C: **Freehand SPECT-guided sentinel lymph node biopsy in early oral squamous cell carcinoma.** *Head Neck* 2014, **36**(11):E112-116.
89. Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR, Benson AB, 3rd, Bodurka DC, Burstein HJ, Cochran AJ, Cody HS, 3rd, Edge SB, Galper S *et al*: **American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer.** *J Clin Oncol* 2005, **23**(30):7703-7720.
90. Lombardi A, Nigri G, Scopinaro F, Maggi S, Mattei M, Bonifacino A, Parisella M, Soluri A, Amanti C: **High-resolution, handheld camera use for occult breast lesion localization plus sentinel node biopsy (SNOLL): a single-institution experience with 186 patients.** *Surgeon* 2015, **13**(2):69-72.
91. Heller S, Zanzonico P: **Nuclear probes and intraoperative gamma cameras.** *Semin Nucl Med* 2011, **41**(3):166-181.
92. Mudun A, Sanli Y, Ozmen V, Turkmen C, Ozel S, Eroglu A, Igci A, Yavuz E, Tuzlali S, Muslumanoglu M *et al*: **Comparison of different injection sites of radionuclide for sentinel lymph node detection in breast cancer: single institution experience.** *Clin Nucl Med* 2008, **33**(4):262-267.
93. Engelen T, Winkel BM, Rietbergen DD, KleinJan GH, Vidal-Sicart S, Olmos RA, van den Berg NS, van Leeuwen FW: **The next evolution in radioguided surgery: breast cancer related sentinel node localization using a**

- freehandSPECT-mobile gamma camera combination.** *Am J Nucl Med Mol Imaging* 2015, **5**(3):233-245.
94. Postma EL, Verkooijen HM, van Esser S, Hobbelink MG, van der Schelling GP, Koelemij R, Witkamp AJ, Contant C, van Diest PJ, Willems SM *et al*: **Efficacy of 'radioguided occult lesion localisation' (ROLL) versus 'wire-guided localisation' (WGL) in breast conserving surgery for non-palpable breast cancer: a randomised controlled multicentre trial.** *Breast cancer research and treatment* 2012, **136**(2):469-478.
 95. Giacalone PL, Bourdon A, Trinh PD, Taourel P, Rathat G, Sainmont M, Perocchia H, Rossi M, Rouleau C: **Radioguided occult lesion localization plus sentinel node biopsy (SNOLL) versus wire-guided localization plus sentinel node detection: a case control study of 129 unifocal pure invasive non-palpable breast cancers.** *Eur J Surg Oncol* 2012, **38**(3):222-229.
 96. Mariscal Martinez A, Sola M, de Tudela AP, Julian JF, Fraile M, Vizcaya S, Fernandez J: **Radioguided localization of nonpalpable breast cancer lesions: randomized comparison with wire localization in patients undergoing conservative surgery and sentinel node biopsy.** *AJR American journal of roentgenology* 2009, **193**(4):1001-1009.
 97. Bodilsen A, Bjerre K, Offersen BV, Vahl P, Amby N, Dixon JM, Ejlertsen B, Overgaard J, Christiansen P: **Importance of margin width in breast-conserving treatment of early breast cancer.** *Journal of surgical oncology* 2016, **113**(6):609-615.
 98. Park CC, Mitsumori M, Nixon A, Recht A, Connolly J, Gelman R, Silver B, Hetelekidis S, Abner A, Harris JR *et al*: **Outcome at 8 years after breast-conserving surgery and radiation therapy for invasive breast cancer: influence of margin status and systemic therapy on local recurrence.** *J Clin Oncol* 2000, **18**(8):1668-1675.
 99. Meric F, Mirza NQ, Vlastos G, Buchholz TA, Kuerer HM, Babiera GV, Singletary SE, Ross MI, Ames FC, Feig BW *et al*: **Positive surgical margins and ipsilateral breast tumor recurrence predict disease-specific survival after breast-conserving therapy.** *Cancer* 2003, **97**(4):926-933.

100. Cajucom CC, Tsangaris TN, Nemoto T, Driscoll D, Penetrante RB, Holyoke ED: **Results of salvage mastectomy for local recurrence after breast-conserving surgery without radiation therapy.** *Cancer* 1993, **71**(5):1774-1779.
101. Bluemel C, Matthies P, Herrmann K, Povoski SP: **3D scintigraphic imaging and navigation in radioguided surgery: freehand SPECT technology and its clinical applications.** *Expert Rev Med Devices* 2016, **13**(4):339-351.
102. Muller J, Putora PM, Schneider T, Zeisel C, Brutsche M, Baty F, Markus A, Kick J: **Handheld single photon emission computed tomography (handheld SPECT) navigated video-assisted thoracoscopic surgery of computer tomography-guided radioactively marked pulmonary lesions.** *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2016, **23**(3):345-350.
103. Bugby SL, Lees JE, Perkins AC: **Hybrid intraoperative imaging techniques in radioguided surgery: present clinical applications and future outlook.** *Clin Transl Imaging* 2017, **5**(4):323-341.
104. Orsaria P, Chiaravalloti A, Fiorentini A, Pistolese C, Vanni G, Granai AV, Varvaras D, Danieli R, Schillaci O, Petrella G *et al*: **PET Probe-Guided Surgery in Patients with Breast Cancer: Proposal for a Methodological Approach.** *In Vivo* 2017, **31**(1):101-110.
105. Bluemel C, Safak G, Cramer A, Wockel A, Gesierich A, Hartmann E, Schmid JS, Kaiser F, Buck AK, Herrmann K: **Fusion of freehand SPECT and ultrasound: First experience in preoperative localization of sentinel lymph nodes.** *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 2016, **43**(13):2304-2312.
106. de Bree R, Pouw B, Heuveling DA, Castelijns JA: **Fusion of Freehand SPECT and Ultrasound to Perform Ultrasound-Guided Fine-Needle Aspiration Cytology of Sentinel Nodes in Head and Neck Cancer.** *AJNR Am J Neuroradiol* 2015, **36**(11):2153-2158.
107. Freesmeyer M, Opfermann T, Winkens T: **Hybrid integration of real-time US and freehand SPECT: proof of concept in patients with thyroid diseases.** *Radiology* 2014, **271**(3):856-861.

108. Bluemel C, Kirchner P, Kajdi GW, Werner RA, Herrmann K: **Localization of Parathyroid Adenoma With Real-Time Ultrasound: Freehand SPECT Fusion.** *Clin Nucl Med* 2016, **41**(3):e141-142.
109. Surasi DS, O'Malley J, Bhambhani P: **^{99m}Tc-Tilmanocept: A Novel Molecular Agent for Lymphatic Mapping and Sentinel Lymph Node Localization.** *J Nucl Med Technol* 2015, **43**(2):87-91.
110. Wang X, Yang Z, Lin B, Zhang Y, Zhai S, Zhao Q, Xie Q, Liu F, Han X, Li J *et al*: **Technetium-99m-labeled rituximab for use as a specific tracer of sentinel lymph node biopsy: a translational research study.** *Oncotarget* 2016, **7**(25):38810-38821.
111. Li N, Wang X, Lin B, Zhu H, Liu C, Xu X, Zhang Y, Zhai S, OuYang T, Li J *et al*: **Clinical Evaluation of ^{99m}Tc-Rituximab for Sentinel Lymph Node Mapping in Breast Cancer Patients.** *J Nucl Med* 2016, **57**(8):1214-1220.
112. Agrawal A, Civantos FJ, Brumund KT, Chepeha DB, Hall NC, Carroll WR, Smith RB, Zitsch RP, Lee WT, Shnyder Y *et al*: **[^{99m}Tc]Tilmanocept Accurately Detects Sentinel Lymph Nodes and Predicts Node Pathology Status in Patients with Oral Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck: Results of a Phase III Multi-institutional Trial.** *Annals of surgical oncology* 2015, **22**(11):3708-3715.
113. KleinJan GH, Brouwer OR, Matheron HM, Rietbergen DD, Valdes Olmos RA, Wouters MW, van den Berg NS, van Leeuwen FW: **Hybrid radioguided occult lesion localization (hybrid ROLL) of (18)F-FDG-avid lesions using the hybrid tracer indocyanine green-(^{99m})Tc-nanocolloid.** *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol* 2016, **35**(5):292-297.
114. Schaafsma BE, Verbeek FP, Rietbergen DD, van der Hiel B, van der Vorst JR, Liefers GJ, Frangioni JV, van de Velde CJ, van Leeuwen FW, Vahrmeijer AL: **Clinical trial of combined radio- and fluorescence-guided sentinel lymph node biopsy in breast cancer.** *Br J Surg* 2013, **100**(8):1037-1044.
115. Lutje S, Rijpkema M, Franssen GM, Fracasso G, Helfrich W, Eek A, Oyen WJ, Colombatti M, Boerman OC: **Dual-Modality Image-Guided Surgery of Prostate Cancer with a Radiolabeled Fluorescent Anti-PSMA Monoclonal Antibody.** *J Nucl Med* 2014, **55**(6):995-1001.

116. Muselaers CH, Rijpkema M, Bos DL, Langenhuijsen JF, Oyen WJ, Mulders PF, Oosterwijk E, Boerman OC: **Radionuclide and Fluorescence Imaging of Clear Cell Renal Cell Carcinoma Using Dual Labeled Anti-Carbonic Anhydrase IX Antibody G250.** *J Urol* 2015, **194**(2):532-538.
117. Boonstra MC, van Driel PB, van Willigen DM, Stammes MA, Prevoo HA, Tummers QR, Mazar AP, Beekman FJ, Kuppen PJ, van de Velde CJ *et al*: **uPAR-targeted multimodal tracer for pre- and intraoperative imaging in cancer surgery.** *Oncotarget* 2015, **6**(16):14260-14273.
118. van den Berg NS, Simon H, Kleinjan GH, Engelen T, Bunschoten A, Welling MM, Tijink BM, Horenblas S, Chambron J, van Leeuwen FWB: **First-in-human evaluation of a hybrid modality that allows combined radio- and (near-infrared) fluorescence tracing during surgery.** *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 2015, **42**(11):1639-1647.

Danken möchte ich an dieser Stelle meinen Eltern, meinen Geschwistern und Großmüttern, die mich stets durch Höhen und Tiefen des Studiums begleitet haben und mitfieberten bei kleinen, wie auch großen Hürden. Einen schöneren Fan-Club hat niemand.

Sehr dankbar und freundschaftlich verbunden bin ich Frau Dr. med. Christina Blümel, die immer ein offenes Ohr für meine Fragen und Bedenken hatte und ohne die diese Arbeit schlichtweg nicht existieren würde. Ein echter Fels in der Brandung.

Professor Andreas K. Buck und seinen Mitarbeitern in der Nuklearmedizin gebührt Dank für die großzügige und freundliche Aufnahme ins Team.

Allen lieben Freunden, die ich im Laufe meines Studiums kennen lernen durfte und den Fleißigen, die mit mir in der Klinikbibliothek an ihren Dissertationen feilten und mit denen man so wunderbar regenerative Kaffeepausen machen konnte: Ich danke euch.

Nun noch ein kleines Zitat, das mir vor allen Herausforderungen und Prüfungen meines Lebens ein wenig Trost schenkte und vor allem Mut machte:

„Happiness can be found, even in the darkest of times,
if one only remembers to turn on the light.“

(Albus Percival Wulfric Brian Dumbledore by J.K. Rowling)