

Indocyaningrün-Markierung axillärer Sentinellymphknoten beim frühen Mammakarzinom

Indocyanine Green Marking of Axillary Sentinel Lymph Nodes in Early Breast Cancer



Autorinnen/Autoren

Steffi Hartmann¹, Meri-Liis Plonus¹, Gesche Schultek^{1,2}, Johannes Stubert¹, Bernd Gerber¹, Toralf Reimer¹

Institute

- 1 Universitätsfrauenklinik und Poliklinik, Klinikum Südstadt, Rostock, Germany
- 2 Diagnostische und interventionelle Radiologie, Klinikum Südstadt, Rostock, Germany

Schlüsselwörter

Mammakarzinom, Sentinellymphknoten, Indocyaningrün, Fluoreszenz, Sentinellymphknotenexzision

Keywords

breast cancer, sentinel lymph node, indocyanine green, fluorescence, sentinel lymph node excision

eingereicht 3.9.2024

akzeptiert nach Revision 6.10.2024

Bibliografie

Geburtsh Frauenheilk

DOI 10.1055/a-2436-1699

ISSN 0016-5751

© 2024. The Author(s).

This is an open access article published by Thieme under the terms of the Creative Commons Attribution-NonDerivative-NonCommercial-License, permitting copying and reproduction so long as the original work is given appropriate credit. Contents may not be used for commercial purposes, or adapted, remixed, transformed or built upon. (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Georg Thieme Verlag KG, Oswald-Hesse-Straße 50, 70469 Stuttgart, Germany

Korrespondenzadresse

PD Dr. med. habil. Steffi Hartmann
Universitätsfrauenklinik und Poliklinik
Klinikum Südstadt
Südring 81
18059 Rostock, Germany
steffi.hartmann@klinikusued-rostock.de



English version at:

<https://doi.org/10.1055/a-2436-1699>.

ZUSAMMENFASSUNG

Einleitung

Die axilläre Sentinellymphknotenexzision (SLNE) beim klinisch nodal negativen Mammakarzinom kann unter Verwendung unterschiedlicher Tracer durchgeführt werden. Standard ist die Technetiumkolloidmarkierung (^{99m}Tc). Alternativ kann auch Indocyaningrün (ICG) angewendet werden. Ziel dieser Untersuchung war die Prüfung der klinischen Anwendbarkeit dieses Fluoreszenzfarbstoffes in einem standardisierten Setting.

Material und Methoden

In der prospektiven, unizentrischen Kohortenstudie erfolgte die alleinige Sentinellymphknotenmarkierung mit ICG bei Patient*innen mit Malignom der Mamma an der Universitätsfrauenklinik Rostock von September 2023 bis Mai 2024. Die ICG-Injektion erfolgte unmittelbar nach Narkoseeinleitung. Die Detektion des Sentinellymphknotens (SLN) erfolgte mit einem ICG-tauglichen Laparoskopiesystem. Ziel war, die Detektionsrate (DR) ausschließlich mit ICG-markierter SLNs zu ermitteln und Komplikationen zu erfassen. Weiterhin sollten die Kosten für die ICG-Markierung des SLN mit denen der ^{99m}Tc-Markierung verglichen werden.

Ergebnisse

Von 132 Patient*innen mit geplanter SLNE im Untersuchungszeitraum wurden bei 5 (3,8%) Kontraindikationen gegen eine ICG-Markierung ermittelt. Es wurden 100 SLNE nach ICG-Markierung bei erfüllten Einschlusskriterien im Rahmen der Studie durchgeführt. Im Median wurden 2 SLNs entfernt. Die Detektionsrate (DR) des SLN betrug 98,0%. Bei allen adipösen Patient*innen war der SLN detektierbar. Es traten keine schwerwiegenden systemischen Nebenwirkungen nach ICG-Injektion auf. Bei 8 Patient*innen wurden vorübergehende Hautverfärbungen im Injektionsgebiet beobachtet. Die unmittelbaren Kosten für die ICG-Markierung betrugen 62,73 Euro und waren 170,36 Euro niedriger als für die ^{99m}Tc-Markierung.

Schlussfolgerung

Die ICG-Markierung axillärer SLNs ist mit hoher DR kostengünstig und nebenwirkungsarm auch bei adipösen Patient*innen durchführbar, Kontraindikationen gegen eine ICG-Applikation sind selten. Sie stellt eine Alternative zur ^{99m}Tc -Methode mit Vorteilen hinsichtlich Kosten, Logistik, fehlender Strahlenbelastung und Patient*innenkomfort dar.

ABSTRACT**Introduction**

Axillary sentinel lymph node excision (SLNE) in breast cancer patients with clinically node-negative disease may be carried out using different tracers. The standard tracer is technetium colloid (^{99m}Tc). Indocyanine green (ICG) can be used as an alternative. This study aimed to evaluate the clinical usefulness of this fluorescent dye in a standardized setting.

Material and Methods

A prospective, single-center cohort study carried out at the University Gynecological Hospital of Rostock from September 2023 to May 2024 carried out sentinel lymph node marking using only ICG in patients with breast malignancies. The ICG injection was administered immediately after the induction of anesthesia. Detection of the sentinel lymph node (SLN) was done using a laparoscopy system suitable for ICG. The aim was to determine the detection rate (DR)

for SLNs marked exclusively using ICG and to record any complications. The costs of using ICG to mark SLNs were compared with those for ^{99m}Tc marking.

Results

During the study period, contraindications against marking with ICG were ascertained for five (3.8%) of 132 patients with planned SLNE. A total of 100 SLNEs were carried out after ICG marking in patients who met the inclusion criteria in the context of the study. A median of two SLNs were resected. The detection rate (DR) for SLNs was 98.0%. SLNs were identified in all obese patients. No serious systemic side effects occurred following ICG injection. Transient skin discoloration in the area around the injection site were observed in eight patients. The direct cost of ICG marking was 62.73 Euros, which was 170.36 Euros lower than the cost of ^{99m}Tc marking.

Conclusion

The detection rate of axillary SLNs marked using ICG is high and the method is cost-effective, has few side effects and can also be used in obese patients. Contraindications against the administration of ICG are rare. Marking with ICG is a good alternative to the ^{99m}Tc method and offers advantages in terms of costs, logistics, no exposure to radiation, and patient comfort.

Einleitung

In Deutschland werden pro Jahr mehr als 70 000 Mammakarzinome neu diagnostiziert [1]. Zum Diagnosezeitpunkt haben 76% der Betroffenen keine axillären Lymphknotenmetastasen [2]. Der axilläre Lymphknotenstatus gilt beim frühen Mammakarzinom als wichtiger klassischer Prognosefaktor [3]. Beim klinisch nodal negativen invasiven Mammakarzinom und bei Durchführung einer Mastektomie beim duktalem Carcinoma in situ (DCIS) wird die axilläre Sentinellymphknotenexzision (SLNE) zur Bestimmung des Nodalstatus empfohlen [4]. Zu Beginn des 21. Jahrhunderts wurde diese zum Standard, da bei gleicher onkologischer Sicherheit [5] im Vergleich zur kompletten axillären Lymphonodektomie (ALND) weniger postoperative Morbidität (Lymphödem, Einschränkung der Lebensqualität, Taubheit/Schmerzen im Arm) resultiert [6]. Abhängig vom Markierungsverfahren werden verschiedene Tracer in die Mamma injiziert. Nach deren Transport über die Lymphbahnen ermöglichen sie die gezielte Detektion des Sentinellymphknotens (SLN). Als Standard wird in Deutschland die Technetiumkolloidmarkierung (^{99m}Tc) des SLN empfohlen [7]. Bereits 2006 konnte für die ^{99m}Tc -Markierung in einer Metaanalyse von mehr als 8000 Patient*innen eine Detektionsrate (DR) für den SLN von 96,0% und eine Falsch-negativ-Rate (FNR) von 7,0% nachgewiesen werden, wobei in diese Metaanalyse auch Studien mit einer dualen SLN-Markierung (^{99m}Tc und Blaufarbstoff) eingeschlossen waren

[8]. Die Radionuklidmarkierung macht eine Zusammenarbeit mit der Nuklearmedizin für die Injektion des Tracers, gegebenenfalls verbunden mit dem Transport der Patient*innen zu diesem, und eine exakte Planung des Operationszeitpunktes bei begrenzter Halbwertszeit des ^{99m}Tc notwendig. Eine Alternative, die von der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) mit einem + bewertet wird [7] und mit welcher sich diese logistischen Herausforderungen umgehen lassen, ist die SLN-Markierung mit Indocyaningrün (ICG). Es handelt sich hierbei um einen wasserlöslichen, stoffwechselneutralen Tricarbocyaninfarbstoff, der im Nah-Infrarotlicht fluoresziert. Die Injektion des ICG erfolgt unmittelbar präoperativ durch den Operateur. Eine Metaanalyse mit 10 eingeschlossenen Studien zeigte nach ICG-Markierung eine vergleichbar hohe DR des SLN wie nach Radionuklidmarkierung [9]. Allerdings wurde in den meisten bis dato publizierten Studien die ICG-Markierung zusätzlich zu einer konventionellen Markierung (Radionuklid oder Blaufarbstoff) und nicht allein durchgeführt. Außerdem wurden unterschiedliche Dosierungen des ICG und verschiedene Kamerasysteme verwendet [10].

Ziel der aktuellen Studie sollte sein, die DR axillärer SLN nach alleiniger ICG-Markierung bei Patient*innen mit Malignom der Mamma im Rahmen eines standardisierten Applikationsschemas unter Verwendung eines am Zentrum vorhandenen ICG-tauglichen Laparoskopiesystems zu ermitteln. Als sekundäre Studien-

ziele sollten die Rate an ICG-assoziierten Komplikationen bestimmt werden und ein Kostenvergleich zwischen ICG- und ^{99m}Tc-Markierung erfolgen.

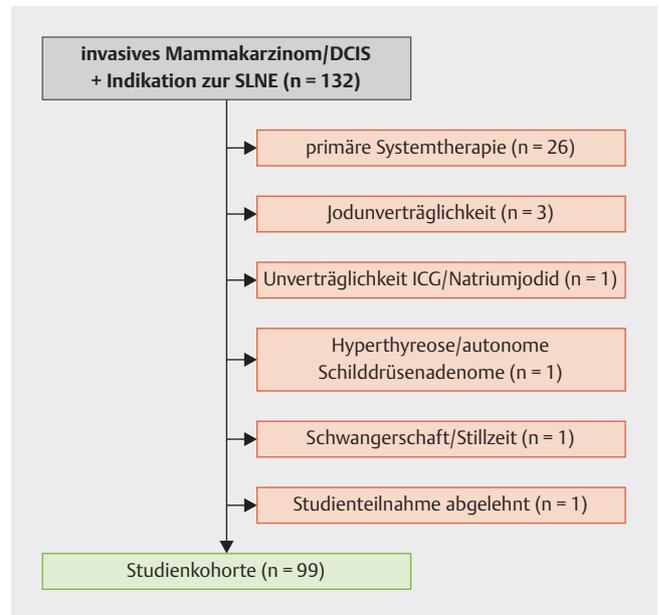
Material und Methoden

Patient*innenkollektiv

In die unizentrische, prospektive Kohortenstudie wurden nach schriftlicher Einwilligung Patient*innen mit Erstdiagnose eines invasiven Mammakarzinoms oder duktales Carcinoma in situ (DCIS) an der Universitätsfrauenklinik Rostock zwischen 09/2023 und 05/2024 eingeschlossen, bei welchen im Rahmen einer primären operativen Therapie eine axilläre SLNE geplant wurde. Die SLNE wurde entsprechend den im Rekrutierungszeitraum geltenden Empfehlungen der AGO-Kommission Mamma indiziert. Die Indikation zur SLNE wurde somit bei Patient*innen mit klinisch nodal negativer Erkrankung gestellt, außer es lag ein inflammatorisches oder fernmetastasiertes Mammakarzinom vor, wurde eine brusterhaltende Operation bei DCIS durchgeführt oder es war bereits eine SLNE oder ALND im Rahmen einer früheren Erkrankung erfolgt [7]. Postmenopausalen Patient*innen mit brusterhaltender Operation wurde aufgrund der Ergebnisse der SOUND-Studie [11] bereits vor deren Implementierung in die AGO-Empfehlung ein Verzicht auf die SLNE angeboten bei invasivem, hormonrezeptor-(HR-)positivem, Human Epidermal growth factor Receptor 2-(HER2-)negativem Tumor bis maximal 2 cm Größe. Ausschlusskriterien für die Studie waren Kontraindikationen für eine ICG-Anwendung (Überempfindlichkeit gegen Jod, Natriumjodid oder ICG, Hyperthyreose, autonome Schilddrüsenadenome), primäre Systemtherapie, Alter < 18 Jahre, Schwangerschaft, Stillzeit und vorausgegangene Axillaoperation (► **Abb. 1**). Ein positives Votum der Ethikkommission der Universitätsmedizin Rostock lag vor (A2022-0161).

Markierung und Detektion des SLN

Es wurden 25 mg ICG-Pulver (Verdye, Diagnostic Green GmbH, Aschheim-Dornach, Deutschland) in 10 ml Aqua aufgelöst, sodass die fertige Lösung 2,5 mg ICG pro ml enthält. Nach Narkoseeinleitung und Lagerung der Patient*innen wurden 2–5-mal 1 ml der Lösung subkutan/intradermal in den kraniolateralen Quadranten der zu operierenden Mamma injiziert. Nicht verbrauchte Lösung wurde abgedunkelt zwischengelagert und für weitere am gleichen Tag stattfindende ICG-Markierungen verwendet. Im Anschluss erfolgte die Desinfektion des Operationsgebietes und das Abdecken mit sterilen Tüchern. Die Zeitspanne zwischen Injektion und Beginn mit der SLNE sollte minimal 5 und maximal 60 Minuten betragen. Ob mit der Brustoperation oder mit der SLNE begonnen wurde, war nicht im Studienprotokoll festgelegt. Auch der Zugangsweg zur Axilla war nicht vorgegeben und konnte entweder über eine separate Hautinzision in der vorderen Axillarlinie oder aber, wenn aufgrund der Tumorage oder der Art der Mammaoperation möglich, von der Mamma aus erfolgen. Zur Detektion der SLN wurden das Videoendoskopiesystem IMAGE1 S CONNECT, Optik HOPKINS 0° oder Rubina 30° mit Fluoreszenzbildgebung (Karl Storz, Tuttlingen, Deutschland) verwendet (► **Abb. 2**).



► **Abb. 1** Flussdiagramm der Studie. DCIS = duktales Carcinoma in situ; SLNE = Sentinellymphknotenexzision; ICG = Indocyaningrün.



► **Abb. 2** Intraoperative Darstellung zweier indocyaningrün-markierter Sentinellymphknoten mit Nahinfrarot-Kamera.

Erfassung von Komplikationen

Unmittelbar postoperativ erfolgte die Dokumentation potenziell injektionsbedingter Komplikationen (Hämatom, Hautverfärbung, allergische Reaktion) durch den Operateur in einem vorgegebenen Protokoll. Vier Wochen postoperativ wurden alle Studienteilnehmer*innen telefonisch kontaktiert und gezielt nach postoperativen Komplikationen an Mamma oder Axilla (persistierende Hautverfärbung, Hautnekrose, Serom, Wundinfektion, Hämatom) befragt. Bei persistierenden Komplikationen erfolgte weitere 4 Wochen später erneut eine telefonische Kontaktaufnahme.

Kostenanalyse

Für den Vergleich der Kosten von SLN-Markierung mit ^{99m}Tc und ICG wurden die im Untersuchungszeitraum geltenden Preise inklusive gesetzlicher Mehrwertsteuer verwendet. Für die ICG-Markierung wurden die Kosten für Verbrauchsmaterialien (Injektionskanülen, Spritzen und ICG-Lösung) pro SLNE einbezogen. Für die ^{99m}Tc -Markierung des SLN wurden die Kosten für den Nuklearmediziner pro SLN-Markierung und die Transportkosten in die nuklearmedizinische Praxis pro Patient*in analysiert. Des Weiteren wurde anhand der Kostendifferenz zwischen ^{99m}Tc - und ICG-Markierung und des Preises für die ICG-Endoskopiertechnik (Herstellerangaben 12/2022) zur Aufrüstung eines vorhandenen Laparoskopieturmes berechnet, nach wie vielen SLNE sich die Anschaffungskosten mit der Möglichkeit, täglich bis zu 3 SLNE mit ICG-Markierung durchzuführen (d.h. inklusive Anschaffung von 3 Optiken) amortisieren.

Statistische Analyse

Die statistische Auswertung erfolgte mit der SPSS-Software Version 27 (IBM, Armonk, NY, USA). Für die deskriptive Analyse mit dem Ziel, das Studienkollektiv und die operativen Parameter zu charakterisieren, erfolgte die Angabe von absoluten und relativen Häufigkeiten für qualitative und von Mittelwerten (\pm Standardabweichung) oder Median (Minimum – Maximum) für quantitative Parameter.

Ergebnisse

Patient*innenkollektiv

Im Untersuchungszeitraum wurde bei 132 von 325 (40,6%) erstdiagnostizierten Patient*innen mit invasivem Mammakarzinom oder DCIS die Indikation zur axillären SLNE gestellt. Bei 193 (59,4%) Patient*innen mit Erstdiagnose eines Malignoms der Mamma wurde aus folgenden Gründen im Studienzeitraum keine SLNE durchgeführt: Fernmetastasierung $n=22$, klinisch suspekter axillärer Lymphknoten $n=39$, brusterhaltende Operation bei DCIS $n=30$, postmenopausale Patient*innen mit brusterhaltender Operation bei invasivem HR-positivem, HER2-negativem Tumor bis 2 cm Größe $n=62$, laufende primäre Systemtherapie $n=34$, andere Gründe $n=6$. Es wurden 33 Patient*innen mit Indikationsstellung zur SLNE aus der Studienkohorte ausgeschlossen ($n=26/19,7\%$ primäre Systemtherapie, $n=4/3,0\%$ bekannte Unverträglichkeit gegenüber Jod/Natriumjodid/ICG, $n=1/0,8\%$ vorbestehende Schilddrüsenerkrankungen, $n=1/0,8\%$ Schwangerschaft/Stillzeit und $n=1/0,8\%$ Ablehnung der Studienteilnahme), sodass 99 Patient*innen als Studienkohorte verblieben (**Abb. 1**). Bei einer Patientin mit beidseitigem Mammakarzinom wurde auch beidseitig eine SLNE durchgeführt, sodass 100 SLNE ausgewertet werden konnten. Drei Patienten (3,0%) waren männlich, 26 Patient*innen (26,3%) adipös (**Tab. 1**). Lymphknotenmetastasen wurden bei 18 Fällen (18,0%) nachgewiesen (**Tab. 2**). Bei 7 Patient*innen (7,0%) wurde eine ALND durchgeführt (2-mal wegen Nichtdetektion des SLN, 5-mal wegen Metastasen im SLN). Bei 5 Fällen (5,0%) war die Indikation zur SLNE eine Mastektomie wegen DCIS, in 95 Fällen (95,0%) ein invasives Mammakarzinom (**Tab. 2**). Die Voroperationen an der betroffenen Mamma waren

Tab. 1 Klinische Charakteristika der untersuchten Patient*innenkohorte ($n=99$).

Parameter	n (%)
mittleres Alter, Jahre (\pm SD)	62,6 (\pm 12,6)
mittlerer BMI, kg/m^2 (\pm SD)	26,8 (\pm 5,6)
Adipositas-Klassifikation nach WHO	
Untergewicht (BMI $< 18,5$ kg/m^2)	2 (2,0)
Normalgewicht (BMI 18,5–24,9 kg/m^2)	42 (42,4)
Übergewicht (BMI 25,0–29,9 kg/m^2)	29 (29,3)
Adipositas Grad I (BMI 30,0–34,9 kg/m^2)	16 (16,2)
Adipositas Grad II (BMI 35,0–39,9 kg/m^2)	6 (6,1)
Adipositas Grad III (BMI ≥ 40 kg/m^2)	4 (4,0)
Geschlecht	
weiblich	96 (97,0)
männlich	3 (3,0)
synchrones beidseitiges Mammakarzinom	
ja	1 (1,0)
nein	98 (99,0)
Menopausenstatus (anamnestisch)	
prä-/perimenopausal	23 (23,2)
postmenopausal	70 (70,8)
keine Angabe	3 (3,0)
nicht zutreffend (männlich)	3 (3,0)
BMI = Body-Mass-Index; SD = Standardabweichung; WHO = World Health Organization	

bei 4 (4,0%) Patient*innen Tumorexstirpationen bei benignen Befunden und bei 2 (2,0%) brusterhaltende Operationen bei Malignom. Als Zugangsweg für die SLNE wurde in 85 (85,0%) Fällen eine separate Hautinzision in der Axilla durchgeführt, in 15 Fällen (15,0%) von der Mamma aus die Fossa axillaris eröffnet.

Detektionsrate ICG-markierter SLN

Nach Injektion von im Mittel 2,9 (\pm 0,9) ml ICG-Lösung und einer mittleren Zeitspanne von 22,5 (\pm 8,7) Minuten zwischen Injektion und Beginn der SLNE wurde in 98,0% (98 von 100 SLNE) mindestens 1 SLN intraoperativ detektiert. Eine der Patient*innen mit nicht detektierbarem SLN (60 Jahre, BMI 20,0 kg/m^2) hatte ein 36 mm großes, gemischtes invasiv-duktales und invasiv-lobuläres, retromamilläres, HR-positives, HER2-negatives Mammakarzinom und keine axillären Lymphknotenmetastasen in der ALND (pT2 pN0 cM0 R0, G2). Das ICG-Injektionsvolumen betrug 4×1 ml und die Zeitspanne zwischen Injektion und SLNE 20 Minuten, die Patientin erhielt eine Mastektomie ohne Rekonstruktion. Die zweite Patientin (61 Jahre, BMI 25,2 kg/m^2) hatte ein 9 mm großes, kraniolateral lokalisiertes, invasiv-duktales, triple-negatives Mammakarzinom und ebenfalls keine Lymphknotenmetastasen

► **Tab. 2** Tumor- und Operationscharakteristika der durchgeführten Sentinellymphknotenexzisionen (n = 100).

Parameter	n (%)
Voroperationen Mamma	
ja	6 (6,0)
nein	94 (94,0)
onkoplastische Mammaoperation	
ja	6 (6,0)
nein	91 (91,0)
nicht zutreffend (alleinige SLNE)	3 (3,0)
Tumortyp	
invasiv-duktral	60 (60,0)
invasiv-lobulär	21 (21,0)
gemischt invasiv-duktral/lobulär	7 (7,0)
anderer invasiver Tumor	7 (7,0)
DCIS	5 (5,0)
Tumorbiologie	
HR+/HER2-	83 (83,0)
HR+/HER2+	2 (2,0)
HR-/HER2+	2 (2,0)
HR-/HER2-	8 (8,0)
nicht zutreffend (DCIS)	5 (5,0)
histologisches Grading	
1	13 (13,0)
2	74 (74,0)
3	8 (8,0)
nicht zutreffend (DCIS)	5 (5,0)
mittlerer Ki-67, % (± SD)	15,1 (± 12,8)
Tumorlokalisation	
kraniolateral	36 (36,0)
kraniomedial	24 (24,0)
kaudolateral	9 (9,0)
kaudomedial	10 (10,0)
zentral	12 (12,0)
multizentrisch	9 (9,0)
Mammaoperation	
brusterhaltend	59 (59,0)
Mastektomie	38 (38,0)
alleinige SLNE	3 (3,0)

► **Tab. 2** Fortsetzung

Parameter	n (%)
mediane Anzahl detektierter SLN intraoperativ (min-max)	1 (0-4)
mediane Anzahl histologisch nachgewiesener SLN (min-max)	2 (0-9)
Histologie SLN	
pN0(sn)	81 (81,0)
pN1mi(sn)	2 (2,0)
pN1(sn)	13 (13,0)
pN2(sn)	2 (2,0)
keine Angabe	2 (2,0)
pT-Stadium	
pTis	5 (5,0)
pT1	49 (49,0)
pT2	44 (44,0)
pT3	1 (1,0)
pT4	1 (1,0)
pN-Stadium	
pN0	82 (82,0)
pN1mic	2 (2,0)
pN1	13 (13,0)
pN2	3 (3,0)
pN3	0 (0,0)

DCIS = duktales Carcinoma in situ; HER2 = Human Epidermal growth factor Receptor 2; HR = Hormonrezeptor; max = Maximum; min = Minimum; SD = Standardabweichung; SLN = Sentinel Lymph Node; SLNE = Sentinellymphknotenexzision

(pT1 b pN0 cM0 R0, G2). Bei ihr wurden im Rahmen der brusterhaltenden Operation 3 × 1 ml ICG appliziert und die SLNE 40 Minuten nach Injektion über eine separate Hautinzision axillär durchgeführt.

Komplikationen nach ICG-Markierung des SLN

Bei 11 (11,0%) ICG-Markierungen wurde vom Operateur unmittelbar intraoperativ eine grüne Hautverfärbung an der Injektionsstelle beschrieben (► **Abb. 3**). Andere Komplikationen unmittelbar nach Injektion traten nicht auf. Postoperativ hatten 5 Patient*innen (5,2%) ein Hämatom, 6 (6,3%) ein Serom und 2 (2,1%) eine Wundinfektion in der Axilla. Die telefonische Kontaktaufnahme 4 Wochen postoperativ war bei 96 von 99 Patient*innen (97,0%) erfolgreich. Diese berichteten in 8 Fällen (8,3%) über eine bis dahin persistierende Hautverfärbung. Bei nochmaliger Kontaktierung dieser Patient*innen weitere 4 Wochen später waren in keinem Fall mehr Hautverfärbungen sichtbar.



► **Abb. 3** Hautverfärbung rechte Mamma am ersten Tag postoperativ nach brusterhaltender Operation mit axillärer Sentinellymphknotenexzision (invasiv-duktales Mammakarzinom rechts, pT2 pN0(0/1 sn) cM0 R0, G2).

Kostenvergleich ICG- und ^{99m}Tc -Markierung

An der UKF Rostock betragen die mittleren Kosten für eine axilläre SLN-Markierung mit ^{99m}Tc pro SLNE im Studienzeitraum 233,09 Euro, für die ICG-gestützte SLN-Markierung 62,73 Euro. Hieraus ergibt sich eine Differenz von 170,36 Euro. Bei Nachrüstung des vorhandenen Laparoskopieturmes mit ICG-Technik würden sich die hierfür entstehenden Kosten bei Umstellung von ^{99m}Tc - auf ICG-Markierung nach 324 SLNEs amortisieren.

Diskussion

Die aktuelle prospektive Untersuchung belegt die Machbarkeit der axillären SLNE unter alleiniger Verwendung des Fluoreszenzfarbstoffes ICG. Es wurde eine hohe DR für den SLN nach ICG-Markierung nachgewiesen. Dies bestätigt die Ergebnisse früherer, prospektiv randomisierter Untersuchungen, in welchen die DRs genauso hoch wie nach ^{99m}Tc -Markierung [12, 13] und höher als nach alleiniger Blaumarkierung waren [14]. In diesen Studien wurde jedoch nicht die alleinige ICG-Markierung des SLN mit den anderen Tracern verglichen, sondern das ICG jeweils in Kombination mit ^{99m}Tc oder Blaufarbstoff mit deren alleinigen Anwendung verglichen. Randomisierte Studien, welche die DR des SLN beim Mammakarzinom nach alleiniger Verwendung von ICG mit anderen Markierungsverfahren vergleichen, gibt es bis dato nicht. Auch in nicht randomisierten Kohortenstudien, die DR für den SLN nach ICG-Markierung von mehr als 95% zeigten, wurde im Gegensatz zur hier präsentierten Untersuchung zusätzlich zum ICG ^{99m}Tc appliziert [15, 16, 17, 18, 19, 20]. Lediglich 2 Studien untersuchten die alleinige ICG-Markierung. Eine retrospektive Kohortenanalyse konnte bei 36 Patient*innen mit alleiniger ICG-Markierung des SLN eine DR von 94,4% ermitteln [21]. Eine zweite prospektive

Kohortenstudie an 184 Patient*innen zeigte eine DR von 98,4% [22]. Dieses Ergebnis wurde in der aktuellen Untersuchung mit jedoch höherer ICG-Dosis, anderer Injektionstechnik und anderem Kamerasystem bestätigt. Beide Patient*innen mit nicht detektiertem SLN waren nicht adipös. Die schlechtere Detektion der ICG-Markierung bei Adipositas infolge einer auf maximal 2 cm begrenzten Eindringtiefe [23], insbesondere ab einem BMI von 40 kg/m^2 [24], konnte in unserer Studie nicht bestätigt werden. Weiterhin zeigt die vorliegende Untersuchung, dass ein narbensparendes Vorgehen ohne separate axilläre Hautinzision die DR des SLN auch nach alleiniger ICG-Markierung nicht negativ beeinflusst. Bei der Präparation ICG-markierter SLNs sollte jedoch beachtet werden, dass die Durchtrennung von Lymphbahnen zu einer diffusen Verteilung des ICG im umgebenden Gewebe führen kann und damit die Identifikation des SLN erschwert werden kann [25].

Nur wenige Patient*innen kommen aufgrund von Kontraindikationen nicht für eine ICG-Markierung in Frage. Schwerwiegende Komplikationen wie allergische Reaktionen traten in der aktuellen Studie nicht auf. Dies bestätigt die Beobachtung, dass Unverträglichkeitsreaktionen nur sehr selten (0,002%) auftreten [26]. Zu beachten ist jedoch, dass bei der hier angewendeten intradermalen/subkutanen Injektion des ICG in einer Dosierung von 5–12,5 mg und einer Konzentration von 2,5 mg/ml bei 8,3% der Patient*innen über mehrere Wochen postoperativ persistierende Hautverfärbungen an der Injektionsstelle auftraten. Dies wurde bisher in anderen Studien nicht beschrieben. Die verwendete Menge und Konzentration von ICG entspricht der in der Literatur empfohlenen Angabe von $>2 \text{ ml}$ und $<5 \text{ mg/ml}$ für eine optimale DR [27]. Gegebenenfalls kann ein Abfluten des Farbstoffes aus der Haut durch eine lokale Massage unmittelbar nach Injektion beschleunigt und somit der unerwünschte Effekt der Hautverfärbung vermieden werden. Letztlich waren jedoch alle Hautverfärbungen nur vorübergehend nachweisbar.

Die unmittelbaren Kosten für die Markierungsprozedur sind bei Anwendung von ICG niedriger als bei ^{99m}Tc . Die Detektion axillärer SLN mit einer herkömmlichen ICG-tauglichen Laparoskopietechnik ist möglich. Wenn diese Technik bereits vorhanden ist, ist die ICG-Anwendung kostengünstiger als eine Radionuklidmarkierung. Wenn ein bereits vorhandener Laparoskopieturm aufgerüstet werden muss, um ICG detektieren zu können, müssen mehr als 300 SLNEs mit ICG durchgeführt werden, damit sich die Anschaffungskosten amortisieren. In vielen gynäkologischen Abteilungen ist diese Laparoskopietechnik mit Nahinfrarot-Kamerasystem aufgrund der Bedeutung des ICG-Verfahrens für die Markierung des SLN bei gynäkologischen Malignomen [28, 29] jedoch bereits verfügbar. Neben den geringeren Kosten hat die ICG-Markierung des SLN im Vergleich zur ^{99m}Tc -Anwendung auch logistische Vorteile. Da die Injektion des ICG vom Operateur selbst unmittelbar präoperativ durchgeführt wird, kann die Operation zeitlich unabhängig von der nuklearmedizinischen Abteilung geplant werden. Ob dies zusätzlich zu einer Kostenersparnis aufgrund der Optimierung logistischer Abläufe führt, kann anhand der aktuellen Untersuchung nicht beantwortet werden. Unmittelbare Vorteile für die Patient*innen ergeben sich aus der nicht vorhandenen Strahlenbelastung, dem Wegfall des Transportes in die Nuklearmedizin und die Injektion des ICG erst nach Narkoseeinleitung (Vermei-

dung von Schmerzen). Ein Nachteil der ICG-Anwendung zur SLN-Markierung unabhängig von der Tumorentität ist der Off-Label-Use, über welchen explizit aufgeklärt werden muss.

Vorteil der vorliegenden Untersuchung ist das prospektive Studiendesign, welches die standardisierte Untersuchung der Anwendbarkeit von ICG allein in einem vorgegebenen Protokoll und auch die Erfassung von Komplikationen mehrere Wochen postoperativ ermöglichte. Limitationen der aktuellen Studie sind das unizentrische Design und dass die FNR nach ICG-Markierung nicht ermittelt werden konnte, da nach aktuellen Leitlinien behandelt und daher eine ALND nicht bei allen Patient*innen durchgeführt wurde. Ob eine Tätowierung im ICG-Injektionsareal zu einer Alteration des Lymphabstromweges führt, wurde in der Untersuchung nicht erfasst. Erste Daten zu einer möglichen Beeinflussung des Lymphabflusses wurden erst nach der Phase der Studienplanung publiziert [30] und sollten in zukünftigen Studien überprüft werden. Ein direkter Vergleich der alleinigen ICG-Markierung mit der als Standard geltenden ^{99m}Tc-Markierung insbesondere im Hinblick auf DR, Anzahl entfernter SLN und Operationsdauer ist im Rahmen des Studiendesigns nicht möglich. Auch ein Vergleich mit der von der AGO als gleichwertig zum ICG empfohlenen Superparamagnetic Iron Oxide-(SPIO-)Markierung des SLN [7] ist auf Grundlage der vorliegenden Analyse nur indirekt möglich. Diese Methode wird zum einen nicht an der die Studie durchführenden Klinik angewendet, zu anderen existieren keine Studien, die beide Methoden direkt miteinander vergleichen. In einem Review wurde eine gepoolte DR von 97,4% nach SPIO-Anwendung ermittelt [31]. Diese ist mit der hier für ICG ermittelten vergleichbar.

Schlussfolgerung

ICG kann mit hoher DR für die Markierung des axillären SLN bei Malignomen der Mamma mit der hier beschriebenen Technik nach Aufklärung über den Off-Label-Use unabhängig vom Vorliegen einer Adipositas angewendet werden. Vorbestehende Kontraindikationen gegen eine ICG-Anwendung sind selten, sollten jedoch erfragt werden. Es sollte eine Aufklärung über mögliche vorübergehende Hautverfärbungen im Injektionsareal erfolgen, schwerwiegende systemische Komplikationen sind selten. Die Markierung mit ICG ist kostengünstiger als die mit ^{99m}Tc und zeigt sowohl Vorteile hinsichtlich logistischer Abläufe als auch eine geringere Belastung für die Patient*innen. Insbesondere vor dem Hintergrund zeitweilig auftretender Versorgungsengpässe mit ^{99m}Tc stellt die ICG-Anwendung in einem standardisierten Setting für fast alle Patient*innen mit Indikation zur axillären SLNE eine kostengünstige Alternative mit logistischen Vorteilen dar, ist jedoch in Deutschland noch als Off-Label-Use zu behandeln.

Interessenkonflikt

Die Autorinnen/Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

References/Literatur

- [1] Zentrum für Krebsregisterdaten und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.. Krebs in Deutschland für 2019/2020. 14 ed. Berlin: Robert Koch-Institut; 2023.
- [2] Deutsche Krebsgesellschaft. Jahresbericht der zertifizierten Brustkrebszentren Kennzahlenauswertung 2023. Auditjahr 2022/Kennzahlenjahr 2021. Zugriff am 15. Juli 2024 unter: <https://www.krebsgesellschaft.de/jahresberichte.html>
- [3] Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. Kommission Mamma. Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome. Prognostische und prädiktive Faktoren. Zugriff am 15. Juli 2024 unter: https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/_leitlinien/kommission_mamma/2024/Einzeldateien/AGO_2024D_05_Prognostische_und_praediktive_Faktoren.pdf
- [4] Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF). Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. Zugriff am 15. Juli 2024 unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Mammakarzinom_4_0/Version_4.4/LL_Mammakarzinom_Langversion_4.4.pdf
- [5] Schwartz GF, Guiliano AE, Veronesi U. Proceeding of the consensus conference of the role of sentinel lymph node biopsy in carcinoma of the breast April 19–22, 2001, Philadelphia, PA, USA. *Breast J* 2002; 8: 124–138. DOI: 10.1046/j.1524-4741.2002.08315.x
- [6] Rao R, Euhus D, Mayo HG et al. Axillary node interventions in breast cancer: a systematic review. *JAMA* 2013; 310: 1385–1394. DOI: 10.1001/jama.2013.277804
- [7] Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. Kommission Mamma. Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome. Operative Therapie des Mammakarzinoms unter onkologischen Aspekten. Zugriff am 15. Juli 2024 unter: https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/_leitlinien/kommission_mamma/2024/Einzeldateien/AGO_2024D_08_Operative_Therapie_des_MaCa_onkl_Aspekte.pdf
- [8] Kim T, Giuliano AE, Lyman GH. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in early-stage breast carcinoma: a metaanalysis. *Cancer* 2006; 106: 4–16. DOI: 10.1002/cncr.21568
- [9] Kedrzycki MS, Leiloglou M, Ashrafian H et al. Meta-analysis comparing fluorescence imaging with radioisotope and blue dye-guided sentinel node identification for breast cancer surgery. *Ann Surg Oncol* 2021; 28: 3738–3748. DOI: 10.1245/s10434-020-09288-7
- [10] Akrida I, Michalopoulos NV, Lagadinou M et al. An updated review on the emerging role of indocyanine green (ICG) as a sentinel lymph node tracer in breast cancer. *Cancers (Basel)* 2023; 15: 5755. DOI: 10.3390/cancers15245755
- [11] Gentilini OD, Botteri E, Sangalli C et al. Sentinel lymph node biopsy vs no axillary surgery in patients with small breast cancer and negative results on ultrasonography of axillary lymph nodes: The SOUND randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2023; 9: 1557–1564. DOI: 10.1001/jamaoncol.2023.3759
- [12] Vermersch C, Raia-Barjat T, Chapelle C et al. Randomized comparison between indocyanine green fluorescence plus ^{99m}technetium and ^{99m}technetium alone methods for sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *Sci Rep* 2019; 9: 6943. DOI: 10.1038/s41598-019-43473-3
- [13] Jung SY, Han JH, Park SJ et al. The sentinel lymph node biopsy using indocyanine green fluorescence plus radioisotope method compared with the radioisotope-only method for breast cancer patients after neoadjuvant chemotherapy: a prospective, randomized, open-label, single-center phase 2 trial. *Ann Surg Oncol* 2019; 26: 2409–2416. DOI: 10.1245/s10434-019-07400-0

- [14] Zhang C, Li Y, Wang X et al. Clinical study of combined application of indocyanine green and methylene blue for sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *Medicine (Baltimore)* 2021; 100: e25365. DOI: 10.1097/MD.00000000000025365
- [15] Fregatti P, Gipponi M, Sparavigna M et al. Standardized comparison of radioguided surgery with indocyanine green detection of the sentinel lymph node in early stage breast cancer patients: Personal experience and literature review. *J Cancer Res Ther* 2021; 17: 1530–1534. DOI: 10.4103/jcrt.JCRT_772_19
- [16] Jimbo K, Nakadaira U, Watase C et al. Clinical significance of discordances in sentinel lymph node reactivity between radioisotope and indocyanine green fluorescence in patients with cN0 breast cancer. *Asian J Surg* 2023; 46: 277–282. DOI: 10.1016/j.asjsur.2022.03.075
- [17] Ngô C, Sharifzadehgan S, Lecurieux-Lafayette C et al. Indocyanine green for sentinel lymph node detection in early breast cancer: Prospective evaluation of detection rate and toxicity-The FLUOBREAST trial. *Breast J* 2020; 26: 2357–2363. DOI: 10.1111/tbj.14100
- [18] Papathelemis T, Jablonski E, Scharl A et al. Sentinel Lymph Node Biopsy in Breast Cancer Patients by Means of Indocyanine Green Using the Karl Storz VITOM® Fluorescence Camera. *Biomed Res Int* 2018; 2018: 6251468. DOI: 10.1155/2018/6251468
- [19] Staubach P, Scharl A, Ignatov A et al. Sentinel lymph node detection by means of indocyanine green using the Karl Storz VITOM® fluorescence camera: a comparison between primary sentinel lymph node biopsy versus sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy. *J Cancer Res Clin Oncol* 2021; 147: 1813–1823. DOI: 10.1007/s00432-020-03461-x
- [20] Valente SA, Al-Hilli Z, Radford DM et al. Near Infrared Fluorescent Lymph Node Mapping with Indocyanine Green in Breast Cancer Patients: A Prospective Trial. *J Am Coll Surg* 2019; 228: 672–678. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2018.12.001
- [21] Hidar S, Alimi A, Khelifi A et al. Indocyanine green fluorescence-guided sentinel node biopsy in breast cancer within a north african population: a retrospective study. *Eur J Breast Health* 2021; 17: 352–355. DOI: 10.4274/ejbh.galenos.2021.2021-4-11
- [22] Pellini F, Bertoldi L, Deguidi G et al. The use of indocyanine green as the only tracer for the identification of the sentinel lymph node in breast cancer: safety and feasibility. *Gland Surg* 2022; 11: 1139–1147. DOI: 10.21037/gs-21-609
- [23] Hackethal A, Hirschburger M, Eicker SO et al. Role of indocyanine green in fluorescence imaging with near-infrared light to identify sentinel lymph nodes, lymphatic vessels and pathways prior to surgery – a critical evaluation of options. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2018; 78: 54–62. DOI: 10.1055/s-0043-123937
- [24] Grischke EM, Röhm C, Hahn M et al. ICG fluorescence technique for the detection of sentinel lymph nodes in breast cancer: results of a prospective open-label clinical trial. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2015; 75: 935–940. DOI: 10.1055/s-0035-1557905
- [25] Mathelin C, Lodi M. Narrative review of sentinel lymph node biopsy in breast cancer: a technique in constant evolution with still numerous unresolved questions. *Chin Clin Oncol* 2021; 10: 20. DOI: 10.21037/cco-20-207
- [26] Garski TR, Staller BJ, Hepner B et al. Adverse reactions after administration of indocyanine green. *JAMA* 1978; 240: 635. DOI: 10.1001/jama.240.7.635b
- [27] Xiong L, Gazyakan E, Yang W et al. Indocyanine green fluorescence-guided sentinel node biopsy: a meta-analysis on detection rate and diagnostic performance. *Eur J Surg Oncol* 2014; 40: 843–849. DOI: 10.1016/j.ejso.2014.02.228
- [28] Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF). S3-Leitlinie Endometriumkarzinom. Zugriff am 09. August 2024 unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Endometriumkarzinom/Version_3/LL_Endometriumkarzinom_Langversion_3.0.pdf
- [29] Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF). S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom. Zugriff am 09. August 2024 unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Zervixkarzinom/Version_2/LL_Zervixkarzinom_Langversion_2.2.pdf
- [30] Bourgeois P, Roman MM, Schweicher J et al. Lymphatic alterations under tattoos: Preliminary reports of one observational study. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 2023; 27: 257–265. DOI: 10.2147/CCID.S393038
- [31] Thompson W, Argáez C. Magnetic Localization System for Sentinel Lymph Node Biopsy: A Review of the Diagnostic Accuracy, Cost-Effectiveness, and Guidelines. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2020.