



DGN-Handlungsempfehlung (S1-Leitlinie) – Version 3
Nuklearmedizinische Wächter-Lymphknoten-Diagnostik
Stand: 11/2022 – AWMF-Registernummer 031-033

Autoren*

M. Schmidt¹, M. Hohberg¹, M. Felcht², T. Kühn³, M. Eichbaum⁴, B.J. Krause⁵, B. K. Zöphel⁶, J. Kotzerke⁷

¹ Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin, Universitätsklinikum Köln

² Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Universitätsmedizin Mannheim (Vertreter der DDG)

³ Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Klinikum Esslingen (Vertreter der DGGG – Mamma-Ca)

⁴ Klinik für Gynäkologie und gynäkologische Onkologie, Helios Dr. Horst-Schmidt-Kliniken Wiesbaden (Vertreter der DGGG – Genitaltumoren)

⁵ Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin, Universitätsklinikum Rostock

⁶ Klinik für Nuklearmedizin, Klinikum Chemnitz

⁷ Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin, Universitätsklinikum Dresden

Weitere Beteiligte

Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)
vertreten durch

- Prof. Dr. M. Felcht
(Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Universitätsmedizin Mannheim)

Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)
vertreten durch

- Prof. Dr. T. Kühn
(Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Klinikum Esslingen)
- Prof. Dr. M. Eichbaum
(Klinik für Gynäkologie und gynäkologische Onkologie, Helios Dr. Horst-Schmidt-Kliniken Wiesbaden)

Herausgeber

Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin
Nikolaistraße 29
37073 Göttingen

Tel.: +49 (0)551 48857-401

Fax: +49 (0)551 48857-401

E-Mail: office@nuklearmedizin.de

***Die Autoren danken den ehemaligen Autoren**

- R. Bares (Universitätsklinikum Tübingen)
- W. Brenner (Charité),
- A. Buck (Universitätsklinikum Würzburg),
- F. Grünwald (Universitätsklinikum Frankfurt am Main),
- J. Kopp, J. Sciuk, H. Vogt, H. Wengenmair (Klinikum Augsburg),
- C. Reiners (Universitätsklinikum Würzburg),
- O. Schober (Universitätsklinikum Münster),
- C. Schümichen (Universitätsklinikum Rostock)
- F. Sudbrock (Köln), H. Schicha (Universitätsklinikum Köln)

Schlüsselwörter:

Malignes Melanom, Hauttumore, Mammakarzinom, axilläre Lymphknotenmetastasen, Vulvakarzinom, Peniskarzinom, Kopf-Hals-Tumore, Prostatakarzinom, Lymphszintigraphie, Wächterlymphknoten, Handlungsempfehlung, S1-Leitlinie

Zusammenfassung:

Die Autoren veröffentlichen eine Verfahrensweisung zur szintigraphischen Lokalisation von Wächterlymphknoten beim malignen Melanom, beim Mammakarzinom, beim Penis- und Vulvakarzinom sowie bei Kopf-Hals-Tumoren und beim Prostatakarzinom. Wesentliche Ziele der szintigraphischen Wächterlymphknotendiagnostik bestehen in der Minimierung des Operationsausmaßes und der postoperativen Morbidität sowie der Optimierung der histopathologischen Aufarbeitung durch Fokussierung auf die relevanten Lymphknoten. Die Wächterlymphknotenszintigraphie trifft selber keine Aussage zu einem evtl. tumorösen Befall und ist nicht indiziert, wenn bereits eine lymphogene (Ausnahme Prostata-Ca) oder Fernmetastasierung diagnostiziert sind. Es werden Vorgehensweisen zur Durchführung zusammengestellt, die zum Ziel haben, den oder die Wächterlymphknoten zuverlässig und mit hoher Nachweisrate typischerweise in einem frühen Stadium einer Tumorerkrankung zu detektieren. Neue Aspekte in dieser überarbeiteten Leitlinie sind neue Radiopharmaka wie Tilmanocept und Tc-99m-PSMA sowie die SPECT/CT, die besonders bei Genitaltumoren und im Kopf-Hals-Bereich die anatomische Orientierung erleichtert. Abgewertet wird die Bedeutung der initialen dynamischen Lymphszintigraphie beim Mammakarzinom. Die Strahlenexposition des Patienten/der Patientin ist so niedrig, dass Schwangerschaft keine grundsätzliche Kontraindikation darstellt. Bei Schwangerschaft wird bevorzugt ein 1-Tages-Protokoll eingesetzt. Aufgrund der sehr geringen Strahlenexposition von < 1 mSv/Jahr müssen auch Operateur, OP-Personal und Pathologe selbst bei häufiger Durchführung der Sentinel-Lymphonodektomie (SLNE) nicht als beruflich strahlenexponierte Personen geführt werden. Aspekte der Qualitätssicherung wurden neu aufgenommen (Szintigramm, Überprüfung der Messsonde, 6h SLN-Kurs für Operateure, zertifizierte Brustzentren, Überprüfung durch die Ärztlichen Stellen).

English title: „Nuclear medicine procedure guideline for sentinel lymph node localization“

Keywords:

Malignant melanoma, skin tumours, breast cancer, axillary lymph node metastases, vulva carcinoma, penile carcinoma, head and neck cancer, prostate cancer, lymphoscintigraphy, sentinel node, guideline

Summary:

The authors present a procedure guideline for scintigraphic detection of sentinel lymph nodes in malignant melanoma, in breast cancer, in penile and vulva tumors, in head and neck cancer, and in prostate carcinoma. Important goals of sentinel lymph node scintigraphy comprise reduction of the extent of surgery, lower postoperative morbidity and optimization of histopathological examination focussing on relevant lymph nodes. Sentinel lymph node scintigraphy itself does not diagnose tumorous lymph node involvement and is not indicated when lymph node or distant metastases have been definitely diagnosed before sentinel lymph node scintigraphy. Procedures are compiled with the aim to reliably localise sentinel lymph nodes with a high detection rate typically in early tumour stages. New aspects in this guideline are new radiopharmaceuticals such as tilmanocept and Tc-99m-PSMA and SPECT/CT allowing an easier anatomical orientation. Initial dynamic lymphoscintigraphy in breast cancer is of little significance nowadays. Radiation exposure is low so that pregnancy is not a contraindication for sentinel lymph node scintigraphy. A one-day protocol should preferentially be used. Even with high volumes of scintigraphic sentinel lymph node procedures surgeons, theatre staff and pathologists receive a radiation exposure < 1 mSv/year so that they do not require occupational radiation surveillance. Aspects of quality control were included (scintigraphy, quality control of gamma probe, 6h SLN course for surgeons, certified breast centers, medical surveillance center).

I. Zielsetzung

Prä- und intraoperative Lokalisierung des oder der Wächter-Lymphknoten (sentinel lymph node, SLN) mit folgenden Zielen:

- Minimierung des Operationsausmaßes und der postoperativen Morbidität (Sensibilitätsstörungen, Lymphödem) im Vergleich zur systematischen Lymphonodektomie als Stagingmaßnahme
- Optimierung der histopathologischen Aufarbeitung durch Fokussierung auf die relevanten Lymphknoten,
- Verbesserung der Prognoseabschätzung und Therapieplanung.
- Ob die alleinige Entnahme des Wächterlymphknotens bereits das Patientenüberleben verbessert, ist weiterhin unklar [11, 23, 25, 31, 32, 36, 51, 59]

II. Hintergrundinformationen und Definitionen

Die Entnahme des/der Wächterlymphknoten (SLN) ist für die Prognose und Wahl des Therapiekonzeptes von Bedeutung [1, 2, 5, 12, 13, 16, 17, 20-22, 25, 26 – 29, 33 – 37, 40].

Die SLN-Szintigraphie identifiziert dabei den oder die SLN, so dass der Operateur durch die radioaktive Markierung diesen oder diese SLN leicht lokalisieren und operativ entfernen kann (sentinel lymph node excision, SLNE). Die SLN-Szintigraphie trifft selber keine Aussage zu einem evtl. tumorösen Befall des oder der SLN.

Bei der Indikationsstellung ist zu beachten, dass es sich bei der SLNE nach derzeitigem Wissensstand primär um eine diagnostische Maßnahme zur Festlegung des Stadiums, der Prognose und der adjuvanten Therapie handelt [14, 18, 36, 43, 44, 47, 48].

Der individuelle Nutzen für den Patienten ergibt sich aus der Reduktion der operativ zu entfernenden Lymphknoten und damit der postoperativen Morbidität und aus der Ermittlung des tatsächlichen Lymphabflusses und der Identifikation nodal negativer Patienten, die dann keiner weiteren lokalen Therapie im Lymphabflussgebiet bedürfen [33 – 37]. Gegenüber der konventionellen Lymphadenektomie ist außerdem eine wesentlich aufwändigere histologische Untersuchung von wenigen SLN möglich (z. B. Serienschritte, Immunhistochemie) [64].

Beim Malignen Melanom ist trotz aller Studien weiterhin unklar, ob die alleinige SLNE einen Einfluss auf das Melanom-spezifische Überleben hat [36]. Eine der bekanntesten prospektiven, multizentrischen Studien (MSLT-1 Studie) hat untersucht, welchen Einfluss das Therapieregime A.) SLNE + gegebenenfalls notwendige direkt durchgeführte vollständige Lymphknotenausräumung (SLND) im Vergleich mit B.) Abwarten und gegebenenfalls (beim Auftreten von Lymphknotenmetastasen) zeitversetzte SLND hat [42]. Hier zeigte sich, dass das Überleben verbessert wird, wenn eine SLNE + ggf. direkte SLND durchgeführt wird. Das Gesamtüberleben wurde in einzelnen Subgruppen verbessert. Es ist bei dieser Studie jedoch schwierig zu differenzieren, welchen Effekt die SLNE und welchen die SLND hatte [42].

Zwei aktuelle prospektive, multizentrische Studien haben untersucht, welchen Benefit die Durchführung einer SLND für Patienten hat, die einen befallenen SLN haben [19, 32]. In beiden Studien zeigte sich, dass die lokale Tumorkontrolle in den Lymphknoten verbessert wird, das Überleben der Patienten sich jedoch nicht verändert.

Somit bleibt die SLNE beim Malignen Melanom nach aktuellem Kenntnisstand ein diagnostischer Eingriff. Welchen therapeutischen Benefit die alleinige SLNE hat, bleibt unklar [11, 23, 25, 31, 32, 36, 51, 59]. Aktuelle Studien versuchen zu klären, welchen Benefit moderne Therapien (Checkpoint Inhibitoren; Zielgerichtete Therapien) für jene Patienten haben, die einen befallenen SLNE aufweisen.

Die SLNE verbessert nicht das Überleben beim Mammakarzinom. Der Wert der SLN-Bestimmung liegt auch hier in der Bestimmung des Nodalstatus als prognostischem Faktor, der einen Einfluß auf adjuvante, systemische und lokoregionäre Entscheidungen haben kann [35].

Allgemeine Voraussetzungen: Die Entnahme des/der SLN für diagnostische Zwecke erscheint nur sinnvoll, wenn entweder die Prognose und/oder die Therapie hiervon beeinflusst werden. Aus diesem Grund ist es ratsam, eine Lymphknoten- oder Fernmetastasierung vor der Entnahme des/der SLN auszuschließen. Wenn durch klinische Untersuchung oder bildgebende Verfahren eindeutig klar ist, dass bereits eine Lymphknoten- oder Fernmetastasierung vorliegt, ist die SLNE und damit auch die SLN-Szintigraphie üblicherweise nicht mehr indiziert [33 – 37].

Malignes Melanom: In der aktuellen S3-Leitlinie „Therapie und Nachsorge des Melanoms“ wird eine Indikation für die SLNE und damit einer SLN-Szintigraphie ab einer Tumordicke von 1 mm nach Breslow empfohlen. Zusätzlich werden die SLNE und damit auch SLN-Szintigraphie bei geringeren Tumordicken (ab 0,75 mm-1 mm) und gleichzeitigem Bestehen von weiteren ungünstigen Prognoseparametern (erhöhte Mitoserate; Ulzeration des Primärtumors und/oder jüngeres Patientenalter [<40 Jahre]) empfohlen [36].

Merkelzellkarzinom: In der aktuellen S2k-Leitlinie zum Merkelzellkarzinom wird empfohlen, dass eine Bildgebung der drainierenden Lymphknoten zur lokoregionären Bildgebungsdiagnostik erfolgen soll. Bei klinischer und bildgebender N0-Situation soll der Wächterlymphknoten lokalisiert und entnommen werden. Im Fall eines Tumorbefalls des SLN wird die therapeutische Lymphknotendissektion der betroffenen Region empfohlen (Konsens jeweils 100%) [4].

Talgdrüsenkarzinom: Für diese seltene Tumorentität wird in einer englischen Leitlinie eine SLN-Lokalisation bzw. Entnahme nicht empfohlen. Beim extraokulären Talgdrüsenkarzinom wurde nur bei 1,2 – 1,7% der Patienten ein Tumorbefall des SLN gefunden, wobei eine solche SLN-Entnahme ohnehin nur bei 1% der betrachteten Kollektivs erfolgte. Die komplettierende Lymphknotenresektion bei Tumorbefall des SLN erbrachte keinen belegbaren Nutzen für diese Patienten [45].

Plattenepithelkarzinom (PEC) der Haut: Es liegen keine validen Daten zur prognostischen oder therapeutischen Wertigkeit des SLNE beim PEC der Haut vor. Hier wird auf die aktuelle S3-Leitlinie „Aktinische Keratosen und Plattenepithelkarzinom der Haut“ verwiesen [33].

Mammakarzinom: Beim Mammakarzinom [26 – 29, 35] kommt die Wächter-Lymphknoten-Szintigraphie üblicherweise nach bioptischem Tumornachweis zum Einsatz. Dies gilt in der

Regel für alle invasiven Karzinome. Die SLNE ist bei allen Patientinnen indiziert, die einen klinisch negativen Lymphknotenstatus aufweisen und für die ein axilläres Staging erforderlich ist. Die SLNE ist bei klinischem Verdacht auf fortgeschrittene Lymphknotenbeteiligung und tumordurchsetzte Lymphknoten nicht indiziert. Die Standardindikation beim Mammakarzinom ist ein unifokales Mammakarzinom im T1- oder T2-Stadium mit klinisch negativem Nodalstatus [26 – 29, 35]. Auch bei multilokulären Mammakarzinomen kann die Wächter-Lymphknoten-Szintigraphie eingesetzt werden [28].

Nicht empfohlen ist die SLN-Szintigraphie beim inflammatorischen Mammakarzinom, im T4-Stadium und nach ausgedehnter präoperativer Brustoperation (Reduktion, Augmentation, usw.) [26]. Inwieweit diese Kontraindikationen in Zukunft aufrechtzuerhalten sind, ist unter Berücksichtigung neuer Publikationen neu zu definieren. So wird seit 2016 die SLNB nach AGO-Empfehlung bei cN0 Patientinnen nach neoadjuvanter Chemotherapie empfohlen. Es ist auf die deutsche S3-LL zum Mammakarzinom zu verweisen [35].

Genitaltumore (Vulva-, Peniskarzinom, Zervix-, Endometriumkarzinom): Die Wächterlymphknoten-Szintigraphie hat zunehmende Bedeutung bei Genitaltumoren, v.a. dem Vulvakarzinom [17, 21, 60], aber auch dem Peniskarzinom (Hier gibt es bisher nur eine LL-Anmeldung.) gewonnen.

In der aktuellen S2k-Leitlinie zu Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Vulvakarzinoms und seiner Vorstufen, ist festgehalten, dass die Patientinnen über Vorteile und mögliche onkologische Risiken einer inguinalen Sentinel-Lymphonodektomie informiert und aufgeklärt werden sollen, wenn definierte Bedingungen erfüllt sind [17]. Dazu zählen im einzelnen folgende Parameter bzw. Kriterien:

- max. Tumordurchmesser in der Hautebene < 4 cm
- unifokaler Tumor
- klinisch und ggf. sonographisch unauffällige Leistenlymphknoten
- Erfahrung im Team mit dem sentinel-Markierungsverfahren
- Ultrastaging der Lymphknoten mit immunhistochemischer Zusatzuntersuchung durch den Pathologen
- Eingehende Untersuchung der Patientin über Vorteile und mögliche onkologische Risiken der Methode
- Compliance der Patientin für eine regelmäßige Nachsorge

In den vorliegenden Studien konnten für eine Markierung mit Tc-99m-Kolloiden und ggf. zusätzlich Patentblau Detektionsraten für den bzw. die Wächterlymphknoten von 94-95 % erzielt werden [24]. In der prospektiven GROINSS-V-Beobachtungsstudie konnte bei alleiniger inguinaler sentinel-Lymphknotenbiopsie eine lokale Rezidivrate von 2,3 % gefunden werden. Diese war vergleichbar zu historischen Ergebnissen nach klassischer, inguino-femorale Lymphonodektomie [61]. Unter Einhaltung der o.g. Indikationskriterien erscheint gemäß aktuell gültiger S2k-Leitlinie eine alleinige inguinale SLNE vertretbar.

Die SLN-Diagnostik kann auch beim Zervix- oder Endometriumkarzinom eingesetzt werden. Die Evidenz ist hier geringer als beim Vulvakarzinom. Es wird auf die deutschen

S3-Leitlinien zum Zervix- [37] und zum Endometriumkarzinom [34] sowie die EANM-Leitlinie [21] verwiesen.

Für das Zervixkarzinom gilt, daß die SLNE aktuell nicht als anerkanntes Standardverfahren etabliert ist. Eine Aussagekraft wird der alleinigen SLNE nur zugemessen, wenn folgende Kriterien erfüllt sind (konsensbasiertes LL-Statement) [37]:

- Präoperativ beidseitige Darstellung der SLN mittels Szintigraphie
- Beidseitige intraoperative Darstellung von Sentinel-Lymphknoten
- Primärtumor < 2 cm ohne Risikofaktoren
- Entfernung aller bildgebend dargestellten Sentinel-Lymphknoten

Evidenzbasiert kann der der SLNE nur Aussagekraft beigemessen werden, wenn eine Anfärbung mittels Patentblau und radioaktivem Tracer erfolgt [60].

Unter Berücksichtigung der o.g. Faktoren kann die Methode möglicherweise für die individuelle Therapie von Patientinnen mit frühinvasivem Zervixkarzinom etabliert und standardisiert werden [37].

Bezüglich des Endometriumkarzinoms wird in der aktuell gültigen S3-Leitlinie noch festgehalten, dass die alleinige SLNE nur im Rahmen von kontrollierten Studien durchgeführt werden soll. Hier ist unter anderem der Applikationsweg und die Methode der SLN-Darstellung noch nicht klar genug etabliert und standardisiert. Daher werden in den vorliegenden Studien zu Tc-99m-Kolloiden und Patentblau teilweise sehr unterschiedliche Detektionsraten von 35-100% berichtet [13]. In der wichtigsten prospektiven multizentrischen Studie zur SLNE nach Tc-99m-Markierung konnte eine Detektionsrate von 89 % gefunden werden (SentiEndo-Studie) [16]. Aktuelle Studien setzen jetzt vermehrt in dieser Indikation Indocyanin-Grün (ICG) ein und konnten ähnliche Detektionsergebnisse erzielen [50].

Kopf-Hals-Tumoren: Auch bei Kopf-Hals-Tumoren kann die Wächter-Lymphknoten-Szintigraphie eingesetzt werden, wenn der Nachweis oder Ausschluss eines Lymphknotenbefalls von klinischer Relevanz ist [22]. Ausgeschlossen hiervon sind Kopf-Hals-Tumoren der Haut, bei denen es aktuell keine validen Daten für die Wertigkeit der SLNE hierbei gibt [33].

Prostata-Karzinom und Tc-99m-markiertem PSMA (= Prostata-spezifisches Membran-Antigen): Neu ist der Einsatz von Tc-99m-markiertem PSMA, wodurch ein Enzym (Carboxypeptidase) an der Zelloberfläche von Lymphknotenmetastasen eines Prostatakarzinoms markiert wird. Diese Methode kann bei der Salvage-Lymphadenektomie zur präoperativen Markierung PSMA-exprimierender, metastatisch befallener LK zum Einsatz kommen, ist aber bisher nicht breit etabliert. Die Zulassung eines Kits steht zum Zeitpunkt der LL-Erstellung aus, ist aber in Vorbereitung (Persönliche Kommunikation). Der klinische Wert bedarf der weiteren wissenschaftlichen Evaluation [52].

III. Methodik

1. Präoperative Diagnostik

A. Vorbereitung des Patienten

Der Patient muss über die Durchführung und Bedeutung des Verfahrens im Rahmen des operativen Therapiekonzepts ausreichend aufgeklärt und mit der nuklearmedizinischen Untersuchung einverstanden sein.

B. Notwendige klinische Informationen vor der Untersuchung

Anamnese, klinischer Befund, ggf. Ergebnisse bildgebender Untersuchungen des Lymphsystems, kürzlich applizierte andere Radiopharmaka,

Lage, Größe und Art des Tumors, uni- oder multifokales bzw. multizentrisches Wachstum,

Ergebnisse vorangegangener Biopsien, Operationen oder anderweitiger Manipulationen im Tumorbereich,

vorangegangene Therapien (z. B. Strahlentherapie, Chemotherapie, Hormontherapie),

zusätzliche Erkrankungen des betreffenden Organs und/oder seiner Umgebung, welche den Lymphabfluss beeinflussen könnten (z. B. Entzündungen, Hämatome, andere Tumore),

Schwangerschaft, Laktation

C. Kontraindikation

nachgewiesene Überempfindlichkeit gegenüber Inhaltsstoffen des Radiopharmakons (Rarität).

Schwangerschaft ist keine grundsätzliche Kontraindikation, da die Uterusdosis bei < 1 mSv gehalten werden kann. Ein Ein-Tages-Protokoll mit niedriger injizierter Aktivität ist das Vorgehen der Wahl. Jedoch ist der Einsatz von anschließend angewendeten lymphgängigen Farbstoffen kontraindiziert [39]. Bei Stillenden wird eine Stillpause von 24 Stunden empfohlen [36].

D. Radiopharmaka

D1. ^{99m}Tc-markiertes makroaggregiertes Albumin

Es soll ein ^{99m}Tc-markiertes makroaggregiertes Albumin zum Einsatz kommen, welches für die Diagnostik und das intraoperative Auffinden in ausreichender Menge möglichst schnell über das Lymphsystem in den oder die Wächterlymphknoten abtransportiert wird. Dabei werden zunächst die Lymphbahnen dargestellt und die Substanz wird in den Wächterlymphknoten nachfolgend akkumuliert. In der Regel verbleibt der weit überwiegende Teil am Injektionsort liegen. Dies kann zu Problemen für die intraoperative Detektion bei enger Lagebeziehung zwischen der Primärtumorkontrastierung und dem oder den SLN führen.

Es sollten ^{99m}Tc-markierte Kolloide mit einer Teilchengröße von ca. 20 nm bis 100 nm verwendet werden. Die zu applizierende Aktivität ist so festzulegen, dass zum Operationszeitpunkt – unter Berücksichtigung des radioaktiven Zerfalls, der Empfindlichkeit der intraoperativen Messsonde, des minimalen Lymphknoten-Uptakes und der Messgeometrie – am Operationstag ein ausreichendes Targetsignal erreicht wird. Dabei muss die applizierte Aktivität so gewählt werden, dass auch

schwach anreichernde SLN in der Lymphabfluss-Szintigraphie dargestellt werden können. Die Art der Injektion, die zu applizierende Gesamtaktivität und das Injektionsvolumen sind abhängig vom zu untersuchenden Tumor (s. Tabelle 1). Soll die Operation etwa 24 Stunden p.i. erfolgen, und wird eine Sonde mit der Empfindlichkeit von ca. 10 cps/kBq verwendet, ergeben sich folgende Applikationsempfehlungen.

Zeugen Jehovas: Makroaggregiertes Albumin ist ein humanes Blutprodukt. Patienten, die zu den Zeugen Jehovas gehören, sollen hierüber aufgeklärt werden.

Tabelle 1:

Injektionsart und -volumen sowie Gesamtaktivität hängen vom zu untersuchenden Tumor ab.

Tumor	Melanom (und andere Hauttumore, z.B. PEC)	Mamma- karzinom	Kopf-Hals- Tumoren	Vulva- karzinom	Penis- karzinom
Art der Injektion	intradermal, peritumoral bzw. nach vorangegan- gener Opera- tion um die Narbe	periareolär (b), weitere mgl. Injektions- stellen peri- tumoral (a) und/oder subdermal(b) und/oder sub- (b) bzw. zirkumareolär (a)*	intramukosal, peritumoral bzw. nach vorangegan- gener Opera- tion um die Narbe**	peritumoral, intra- bzw. subkutan, meist Innenseiten der Labia minora	peritumoral, intra- bzw. subkutan, meist lateraler Penisschaft unterhalb der Glans penis
Injektions- anzahl	≥2	1-2 ^(b) ; 4 ^(a)	≥3	≥2	≥2
Volumen (ml) pro Injektion	0,05-0,2	0,2-1,0	0,05-0,2	0,05-0,2	0,05-0,2
Gesamt- aktivität (MBq)	(40-) 80 - 100	100 (-200)	40-100	(40-) 80 -100	(40-) 80 - 100
Lokal- anästhesie	empfindliche Stellen z. B. Fuß, Kopf (Lidocain + Procain- Creme)		Xylocain- Spray	Lidocain / Procain- Creme	ggf. Lidocain / Procain- Creme

* Das Aufsuchen extraaxillärer SLN beim Mammakarzinom ist heutzutage verlassen worden. Zur Lokalisation extraaxillärer SLN ist eine peritumorale Injektion beim Mammakarzinom erforderlich. Der Lymphabtransport ist deutlich langsamer als bei der heutzutage bevorzugten periareolären Injektion. Die Darstellung parasternaler, anterior interkostaler, interpektoraler oder paramammärer (Gerota-) SLN wird heute mangels klinischer Konsequenzen nicht mehr verfolgt.

Bei der heutzutage bevorzugten periareolären Injektionstechnik reichen in der Regel 1 -2 Injektionen. Da der Lymphabtransport über den Sappey'schen subareolären Plexus erfolgt und hier keine anatomischen Grenzen existieren, ist eine ein- oder gar mehrfache Injektion in jeden Quadranten (4 – 8 Injektionstechnik) heutzutage als obsolet anzusehen.

** Bei intra- oder perioraler Applikation anschließend Spülung der Mundhöhle zur Vermeidung artifizierlicher Aktivitätsbereiche in Mundhöhle, Pharynx und Ösophagus; **cave:** Kontamination von Kopf und Hals. Injektionszahl ^(a)n = 4; ^(b)meist 1 (-2) Injektionen

*** Die "Bekanntmachung der aktualisierten diagnostischen Referenzwerte für nuklearmedizinische Untersuchungen" des Bundesamtes vom Strahlenschutz vom 25. September 2012 nennt keine Referenzwerte für die SLN-Szintigraphie und verweist auf die Literaturstelle **62]**

D2. Tc-99m-Tilmanocept (Lymphoseek®) ist ein in den U.S.A. und Europa neu eingeführtes Radiopharmakon, das beim malignen Melanom [49], Mammakarzinom [63] und bei Plattenepithelkarzinomen des Mundraumes [3, 41] eingesetzt werden kann. In der Produktbeschreibung wird aufgeführt, dass die Sicherheit und Wirksamkeit bei Personen unter 18 Jahren mangels Daten nicht erwiesen ist, auch liegen keine Erfahrungen bei Schwangeren vor. Tilmanocept ist ein Makromolekül, das aus mehreren Einheiten von Diethylentriaminpentaessigsäure (DTPA) und Mannose besteht, die synthetisch mit einem 10 kDa-Dextrangerüst verbunden sind. Die Mannose fungiert als Substrat für eine spezifische Bindung an Mannose-bindende Rezeptorproteine (CD206), die sich an der Oberfläche von Makrophagen und dendritischen Zellen befinden. Makrophagen kommen in hohen Konzentrationen in Lymphknoten vor. Der mittlere Durchmesser von Tilmanocept beträgt nur 7 nm und diese geringe Molekülgröße ermöglicht einen beschleunigten Transport in den Lymphgefäßen, was zu einer raschen Clearance an der Injektionsstelle führt. Die Markierung von 50 mg Tilmanocept pro Patient erfolgt mit 18,5 MBq Tc-99m im 1-Tages- und 74 MBq Tc-99m im 2-Tages-Protokoll. Die Untersuchung ist mit einer niedrigen Strahlenexposition von max. 0,7 mSv für den Patienten verbunden. In-vitro-Studien zeigten eine spezifische und starke Bindung an menschliche CD206-Rezeptoren. Die klinische Datenlage für dieses neue und im Vergleich zu den Kolloiden teureren Radiopharmakons ist bisher limitiert, zeigte aber vielversprechende Ergebnisse. Tc-99m-Tilmanocept kann innerhalb von 10 min in Wächterlymphknoten nachweisbar sein [56, 63]. Das gebundene Tc-99m-Tilmanocept wurde bis zu 30 Stunden im SLN zurückgehalten. Die Übereinstimmung zwischen der präoperativen Lymphszintigraphie und intraoperativen Messungen der Lymphknoten zur Lokalisation der Radioaktivität betrug 97,8%. Weitere Phase 3-Studien zum Einsatz von Tc-99m-Tilmanocept beim malignen Melanom, beim Mammakarzinom, und bei intraoralem oder kutanem PEC zeigten hohe Lokalisationsraten für Wächterlymphknoten von 97-100%. Ein klinischer Vorteil gegenüber den kolloiden Radiopharmaka bietet sich möglicherweise vor allem bei Plattenepithelkarzinomen des Mundraumes, da beim Einsatz von Tilmanocept die Aktivitätsüberlagerung durch residuelle Aktivität an der Injektionsstelle im Vergleich zu den kolloiden Radiopharmaka geringer ist und dem Tumor benachbarte Wächterlymphknoten so besser detektierbar sein können [58].

E. Datenakquisition

Bei Hauttumoren wie dem malignen Melanom, bei welchen das primäre Lymphabstromgebiet nicht vorhersehbar ist, ist eine dynamische Lymphszintigraphie dann sinnvoll, wenn In-transit- oder Intervall-LK (Häufigkeit bis ca. 5%) vorkommen können, z.B. bei Tumorlokalisationen distal der Ellenbeuge oder des Kniegelenkes [55]. Die Forderung nach einer dynamischen Datenaquisition für Tumore wie z.B. dem Mammakarzinom, bei denen das Lymphabstromgebiet sicher vorhersehbar ist, ist heutzutage überholt und kann allenfalls als individuelle Entscheidung durchgeführt werden [26-29]. Speziell für das Mammakarzinom ist auf den interdisziplinär abgestimmten Konsensus der Deutschen Gesellschaft für Senologie zu verweisen [26, 27]. Danach ist die Durchführung einer dynamischen Lymphszintigraphie beim Mammakarzinom nicht notwendig. In einer prospektiven randomisierten Multicenterstudie konnte gezeigt werden, dass die Durchführung einer Lymphszintigraphie weder die Detektionsrate noch die Anzahl detektierter SLNs oder die Rate an positiven SLNs (als Surrogatparameter für die Falsch-Negativ-Rate)

beeinflusst [30]. Der Nuklearmediziner kann auf ein Szintigramm allerdings nicht verzichten, weil er seine Detektionsrate nachweisen muss. Dies ist zum einen für die vom Gesetzgeber vorgeschriebenen Überprüfungen durch die Ärztlichen Stellen erforderlich, die ein Szintigramm verlangen. Zum anderen ist die Detektionsrate ein bei der Zertifizierung von Brustzentren nachzuweisender Qualitätsindikator und erfolgt über die szintigraphische Dokumentation. Die Dokumentation von Countraten im OP nach SLNE sind hierzu nicht ausreichend, da die Messgeometrie nicht standardisiert ist.

Der Zeitpunkt der Akquisition kann variabel gewählt und in den Arbeitsablauf integriert werden. Planare Aufnahmen können nach Ende der Injektionen begonnen werden, wenn man im Einzelfall die Lymphbahnen darstellen will. Frühstatische (ca. 10 – 30 min.p.i) oder spätstatische (ca. 1 – 4 h p.i. bis 24h p.i.) Aufnahmen sind für die Dokumentation geeignet. Sollte sich bis 1h p.i. kein SLN trotz lymphabflussanregender Maßnahmen (z.B. Bewegungsübungen, Massage der Injektionsstelle) demarkieren, sollte eine Nachinjektion erwogen werden.

Die Verwendung einer Handmesssonde ist für die Lokalisation des oder der SLN alternativ oder in Ergänzung möglich. SPECT/CT – insofern verfügbar – ist besonders geeignet, SLN in bestimmten klinisch herausfordernden Situationen zu detektieren, z.B. bei Vulva- oder Peniskarzinom oder bei Kopf-Hals-Tumoren [53].

Verwendet werden sollte möglichst eine Großfeld-Gammakamera mit LEGP- oder LEHR-Kollimator. Die spätstatischen Aufnahmen werden z.B. mit der 128x128 Matrix und mindestens 100 kcts oder Zeiten zwischen 2 und 10 Minuten akquiriert.

Abschirmplatten für die Injektionsstelle, Mieder (zur Mammafixation) und Lagerungshilfen (z. B. Mammaliege) sind mögliche Hilfsmittel.

F. Datenauswertung

Die Definition als SLN geschieht über die anatomische Lage zum Tumor und den Uptake [20 – 22, 26 – 29]. Dabei gilt zunächst jeder speichernde LK im Abflussgebiet des Tumors als SLN. Das Konzept der dynamischen Lymph-Szintigraphie mit den Kriterien a) eigene Bahn(en) und b) Erscheinungszeit ist heutzutage sekundär. Auch für das Mammakarzinom gilt laut Konsensus von 2005 jeder speichernde LK als SLN [26]. Die Lokalisation ist dabei kein Kriterium. Bei > 3 speichernden SLN sollen zunächst die höchst speichernden SLN bis zu einer maximalen Anzahl von n = 3 entnommen werden, anschließend soll eine Count Ratio von 1:10 bezogen auf den am stärksten anreichernden SLN gelten [38].

G. Befundung und Dokumentation

Die Untersuchung kann beendet werden, wenn der Untersucher eine Vorstellung von der Lage des/der SLN hat. Es erfolgt eine Dokumentation unter standardisierten Bedingungen mit schriftlicher Befundung. Ob eine Markierung auf der Haut erfolgen soll, ist mit dem operativ tätigen Kooperationspartner abzusprechen, heutzutage allerdings meist entbehrlich. Insbesondere beim Mammakarzinom ist eine präoperative Markierung des SLN auf der Haut nicht erforderlich [30].

H. Qualitätssicherung

Planares Szintigramm, ggf. – falls verfügbar – in Kombination mit SPECT/CT [53], v.a. hilfreich bei Genitaltumoren und Kopf-Hals-Tumoren. Körperkonturierungen mit einer Spritzenkonusquelle oder als Transmissionsbild sind ebenfalls möglich.

Ergänzende präoperative Lokalisation mittels (weit verbreiteter) Gammasondentechnik oder (an wenigen Standorten verfügbarem) mobilem Detektorsystem,

ggf. präoperative Befundbesprechung zwischen Nuklearmediziner und Operateur.

ggf. Ultraschallkorrelation vor oder nach der Radionuklid-Applikation

Bei optimaler Durchführung der SLN-Diagnostik ist ein präoperativer Nachweis des SLN bei über 95 % der Patienten zu erwarten, dies allerdings abhängig von Voroperationen und Narben.

I. Rechtliche Aspekte der Qualitätssicherung

Die Qualitätssicherung in der Nuklearmedizin erfolgt durch Ärztliche Stellen nach § 128 der Strahlenschutzverordnung – StrSchV. Dabei wird auch die SLN-Diagnostik geprüft. Die erfolgreiche Detektion wird über ein Szintigramm nachgewiesen. Die Angabe von Countraten, die mit einer Messsonde im OP am SLN ermittelt wird, ist aufgrund der fehlenden Standardisierung der Messgeometrie für diesen Zweck nicht ausreichend [7 – 10].

In der Richtlinie „Strahlenschutz in der Medizin“ wird die Zusammenarbeit verschiedener Fachdisziplinen am Beispiel des Strahlenschutzes bei der Wächter-Lymphknoten-Szintigraphie dargelegt (Kapitel 6.9). Hierzu gehören die Aspekte a) schriftliche Arbeitsanweisung, b) Nutzung qualitätsgesicherter Sonden, c) vertragliche Beziehung zwischen Operateur und Nuklearmediziner.

Für die Operateure gilt die Notwendigkeit der Teilnahme an einem 6h-SLN-Kurs [9].

J. Fehlerquellen

Inkorrekte Indikationsstellung (Lymphknoten- oder Fernmetastasen bereits mit anderen bildgebenden Verfahren nachgewiesen. Ausnahme: Lymphogen oligometastasiertes Prostatakarzinom und Markierung dieser LK mittels ^{99m}Tc-PSMA),

Kontamination bei der Applikation (Hilfsmittel: Abdeck- bzw. Lochtuch),

inkorrekte Applikation (z.B. bei nicht präziser Information zur Lage des Primärtumors),

Geringer Abstand zwischen der Injektionsstelle und dem SLN und Überlagerung des SLN-Signals durch die Injektionsstelle oder andere Radioaktivitätsquellen,

Voroperationen und andere Manipulationen im Lymphabstromgebiet (z.B. Brustreduktions- oder Brustaugmentations-Operationen, besonders bei periareolärer Schnittführung),

Abdeckung tumornaher Lymphknoten durch Bleiabschirmung,

Kommunikationsfehler zwischen Nuklearmediziner und Operateur,

vorschnelle Beendigung der Untersuchung,
falsch negativer Befund bei vollständiger metastatischer Durchsetzung der Lymphknoten,
unzureichende Sondenmesstechnik (z.B. durch technische Defekte, Verstellung des Energiefensters, sich im Zeitverlauf verschlechternde Ansprechwahrscheinlichkeiten, unzureichende Beachtung der Winkelauflösung, mögliche Kontamination des Geräts, entladener Akku).

2. Intraoperative Lokalisierung

A. Vorbemerkungen

Die SLN werden meist mit Hilfe einer Gamma-Handmesssonde, seltener mit einer mobilen Gammakamera intraoperativ lokalisiert und entnommen. Vor der SLNE muss der Operateur eine räumliche Vorstellung von Anzahl und Lage der SLN sowie über weitere Aktivitätsanreicherungen haben. Die Lage der szintigraphisch nachgewiesenen SLN sollte bei oberflächlichen Lymphknoten unmittelbar vor der SLNE mit Hilfe der Gammasonde nochmals verifiziert werden. Die intraoperative Messung erfolgt begleitend zur Freipräparation der Lymphknoten. Sie beinhaltet eine Richtungsinformation und führt den Operateur zum gesuchten Lymphknoten.

B. Datenauswertung

Das Messsignal einer Handmesssonde kann visuell, digital, analog oder akustisch vermittelt und quantitativ erfasst werden. Durch eine akustische Anzeige kann sich der Anwender visuell auf den Operationssitus konzentrieren. Die Lokalisierung der SLN erfolgt mittels Gammasonde nach der klinischen Erfahrung und dem Szintigramm. Eine erfolgreiche Lokalisierung der SLN wird unter anderem gewährleistet durch:

- Messungen aus mehreren Richtungen,
- Messungen nach den einzelnen Präparationsschritten,
- Abgrenzung gegenüber dem Untergrund,
- Abgrenzung gegenüber weiteren Aktivitätsanreicherungen (z. B. Injektions-depot, Organanreicherungen).

C. Befundung und Dokumentation

Bei der SLNE sind die SLN ggf. einzeln zu beschreiben und der histopathologischen Untersuchung zuzuführen. Es sollten dokumentiert werden:

- Lage der SLN,
- Messsignal der SLN (ex vivo),
- Übereinstimmung mit dem Szintigramm,
- ggfs. Beschreibung weiterer Gewebeentnahmen.

D. Qualitätssicherung [65, 66]

Die intraoperative Lokalisierung ist von Personen mit Erfahrung in der nuklearmedizinischen Messtechnik durchzuführen.

Die Sonde muss einer regelmäßigen Qualitätsprüfung unterzogen werden

- Vor dem intraoperativem Einsatz sind erstens der Nulleffekt und zweitens das Ansprechvermögen mit einem Prüfstrahler zu messen und zu notieren. Die Zählrate am Gerät sollte ohne Quelle Null oder einen sehr kleinen Wert anzeigen. Außerhalb nuklearmedizinischer Einrichtungen dürfen, sofern keine Umgangsgenehmigungen erteilt wurden, nur Prüfstrahler unterhalb der Freigrenze eingesetzt werden. Für die Prüfungen des Ansprechvermögens ist auf die Herstellerangaben zu verweisen. Diese Dokumentation wird von der ärztlichen Stelle überprüft.
- Die Prüfung der Ortsauflösung der Sonde bzw. der Sonden-/Kollimatorkombination (Herstellerzertifikat) muss eine ausreichende Abgrenzung und räumliche Zuordnung der markierten Lymphknoten gewährleisten.
- Gegebenenfalls ist das Energiefenster so einzustellen, dass das Messsignal möglichst geringfügig durch gestreute Photonen beeinflusst werden kann.
- Die Anzeigeeinheit muss die Messergebnisse schnell und deutlich vermitteln (z. B. durch gute Ablesbarkeit des optischen und gute Wahrnehmbarkeit des akustischen Signals mit möglichst exakter Korrelation zwischen akustischem Signal und Zählrate).

Die Form der Sonde muss für den Anwendungsfall geeignet sein. Gewinkelte bzw. gekrümmte Sonden erlauben auch bei engen Zugangsmöglichkeiten Messungen aus mehreren Richtungen.

Die Lokalisation der entnommenen SLN ist in Abhängigkeit von der klinischen Zielsetzung mit dem szintigraphischen Befund zu korrelieren.

E. Hygiene

Über die Häufigkeit von Infektionen, die durch die Anwendung von SLN Sonden verursacht werden, liegen aktuell keine verlässlichen Zahlen vor. Der Großteil der Anwender führt aktuell eine Wischdesinfektion mit von den jeweiligen Herstellern empfohlenen Desinfektionsmitteln durch und verwendet zusätzlich einen sterilen Überzug [15]. Die Empfehlungen zur Aufbereitung der SLN-Sonden durch das Robert-Koch-Institut (mit der Klassifizierung der SLN-Sonde als kritisches Medizinprodukt der Kategorie C) und der SLN-Sondenhersteller sind aktuell nicht deckungsgleich. Es wird in dieser Leitlinie daher auf die lokalen Hygienepläne verwiesen.

F. Fehlerquellen

Überlagerung des Messsignals durch weitere Aktivitätsanreicherungen.

Bei mehreren anreichernden Lymphknoten in geringer Distanz könnte ein nachgeschalteter Lymphknoten anstatt des SLN entfernt werden; bei anreichernden LK in unmittelbarer Nachbarschaft (szintigraphisch ein SLN) sollten alle speichernden LK entfernt werden, da intraoperativ eine Differenzierung kaum noch möglich ist.

SLN sind intraoperativ nicht messbar (geringe Aktivität, fehlerhafte Messung, falsche Lokalisationsannahme, Gerätefehler).

Falsche Beschriftung der Präparate.

IV. Strahlenexposition [6, 54]

A. Patient

In den **Tabellen 2 und 3** werden die effektiven Dosiswerte für den Patienten bzw. die Patientin aufgeführt. Aufgrund der Radiopharmakokinetik von Nanokolloiden bewegt sich auch bei den anderen Tumorentitäten die effektive Dosis des Patienten im Bereich von wenigen mSv.

Tabelle 2: Effektive Dosis bei ^{99m}Tc -markierten Kolloiden

Injektion ^{99m}Tc -markiertes makroaggregiertes Albumin	intrakutan (z. B. malignes Melanom)	Mammakarzinom
applizierte Aktivität (MBq)	80	100
effektive Dosis (mSv)	< 0,5	< 1,0

Tabelle 3: Effektive Dosis bei ^{99m}Tc -Tilmanocept

Tilmanocept*	Mammakarzinom	Melanom
Brust (Injektionsstelle)	0,0897 mGy/MBq	0,0427 mGy/MBq
Effektive Dosis (Männer)	0,01600 mGy/MBq	0,01094 mGy/MBq
Effektive Dosis (Frauen)	0,01785 mGy/MBq	0,01357 mGy/MBq

* Werte entnommen aus: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lymphoseek-epar-product-information_de.pdf [58]

B. Uterus bei Schwangerschaft

Da nach der Injektion etwa 95% der Injektionsaktivität am Injektionsort verbleiben und eine Anreicherung der abtransportierten Aktivität im Uterus nicht erfolgt, ist die Strahlenexposition des Uterus bei der SLN-Diagnostik beim Mammakarzinom sehr gering [46]. Selbst bei räumlich naher Injektion zum Uterus (z. B. Vulvakarzinom) bewegt sich die Uterusdosis bei einer applizierten Aktivität von 50 MBq lediglich im Bereich von 1 mSv. Somit kann die rechtfertigende Indikation einer SLN-Diagnostik auch bei Schwangerschaft oder Laktation gestellt werden. Die Information zum Vorliegen einer Schwangerschaft ist nötig, um die Strahlenexposition möglichst

gering zu halten (z. B. bevorzugtes Vorgehen: Injektion einer geringeren Aktivität im 1-Tages-Protokoll).

C. Personal außerhalb der Nuklearmedizin [8, 54]

Je nach Annahme unterschiedlicher, in der Praxis vorkommender Aufenthaltszeiten, Abstände zum Patienten und Zeitdifferenzen zwischen Injektion und SLNE ergeben sich bei der Operation und bei der daran anschließenden pathologischen Untersuchung folgende Ganzkörper-Strahlenexpositionen für Operateur, OP-Personal (Anästhesist) und Pathologen (**Tabelle 4**).

Aufgrund der sehr geringen Strahlenexposition müssen diese Personen selbst bei häufiger Durchführung der SLNE nicht als beruflich strahlenexponierte Personen geführt werden. Dies wäre erst ab einer effektiven Dosis von mehr als 1000 μSv /Jahr notwendig. Aus Gründen des Strahlenschutzes muss allerdings darauf geachtet werden, dass keine Kontamination oder Verschleppung von Radioaktivität erfolgt.

Der Gesetzgeber gibt eine 10 MBq-Grenze zum Zeitpunkt der Operation vor als Freigrenze für die Histologie, >90% verbleiben im Patienten.

Tabelle 4: Ganzkörper-Strahlenexposition für Personal

Annahmen: durchschnittlicher Abstand für den Operateur 0,5 m, für das OP-Personal 1 m und für den Pathologen 0,1 m

Tumor		malignes Melanom (Tc-99m-Kolloid)	Mamma-karzinom (Tc-99m-Kolloid)	Prostata-karzinom (Tc-99m-PSMA)
Aktivität (MBq)		80	160	650
Ortsdosisleistung ($\mu\text{Sv/h}$)	Operateur	0,4	0,9	3,5
	OP-Personal	0,1	0,2	0,9
	Pathologe Augenlinse	0,1 0,9	0,2 1,8	0,9 7,3

V. Offene Fragen

- Über die Jahre sich ändernde Kriterien für die Patientenauswahl,
- Bedeutung des Ausmaßes des Tumorbefalls (isolierte Tumorzellnester, Mikro- und Makrometastasen) in Abhängigkeit vom Primärtumor und den verfügbaren ergänzenden Therapiemöglichkeiten (Chemo- oder Immuntherapie, Strahlentherapie)
- Erweiterung der SLN-Diagnostik auf weitere Tumorarten,
- Vorzüge einzelner Injektionstechniken,
- Stellenwert der Akquisition mittels SPECT/CT
- Anwendung von Tc-99m-PSMA zur SLN-Detektion beim Prostatakarzinom.

VI. Anmerkungen

Die nuklearmedizinische Wächter-Lymphknoten-Diagnostik ist eine Untersuchungsmethode mit zahlreichen Einflussfaktoren.

Ziel ist die Identifikation des oder der SLN, was erheblich von der individuellen Erfahrung sowohl des die Untersuchung durchführenden Arztes als auch des Operateurs abhängig ist. Ein Kriterium für den Erfolg ist die gute interdisziplinäre Zusammenarbeit und Kommunikation.

Es sind multiple Methoden zur Injektionstechnik, insbesondere beim Mammakarzinom [26 – 29, 57], publiziert. Auch existieren lokal unterschiedliche Vorgehensweisen in der Wahl der eingesetzten Hilfsmittel und Vorgehensweisen. Die Verfahrensanweisung stellt sinnvolle Vorgehensweisen zusammen. Abweichungen vom beschriebenen Vorgehen können gerechtfertigt sein. Wichtig ist jedoch, dass der Untersucher am Ende der Wächter-Lymphszintigraphie eine klare Vorstellung von der Lage des bzw. der SLN hat und diese dem Operateur zum klinischen Nutzen des Patienten bzw. der Patientin übermitteln kann.

Wie bei jeder nuklearmedizinischen Diagnostik ist die Indikationsstellung durch einen fachkundigen Arzt nach Strahlenschutzverordnung (StrlSchV) erforderlich. Diesem Arzt obliegt auch die Verantwortung für die eingesetzte Radioaktivität, die technische Durchführung und die Sicherstellung. Das heißt konkret, er hat dafür zu sorgen, dass der maximale Nutzen für den Patienten bzw. die Patientin aus der Anwendung gezogen wird.

Im Strahlenschutzgesetz und in der ergänzend existierenden Richtlinie wird daher auch vorgeschrieben, dass unter der Verantwortung des Fachkundigen (Nuklearmediziner) mit dem Operateur und eventuell anderen Beteiligten ein Vertrag zu schließen ist, der die strahlenschutzrelevanten Aspekte regelt [9]. Darüber hinaus ist für den Operateur ein 6h-SLN-Kurs einmalig vorgeschrieben, darüber ist ihm ein Zeugnis auszustellen, welches die Aufsichtsbehörde anfordern kann.

VII. Vorbehaltserklärung

Die Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin gibt Leitlinien heraus, um die Anwendung von Untersuchungsverfahren und Behandlungsmethoden in der Nuklearmedizin zu fördern. Diese Art von Empfehlungen gilt nicht für alle Gegebenheiten in der Praxis. Die Leitlinien sollen nicht den Anspruch erheben, dass sie alle in Frage kommenden Verfahren enthielten oder dass sie Methoden, die zum gleichen Ergebnis führen, ausschließen würden. Ob ein Untersuchungsverfahren angemessen ist, hängt zum Teil von der Prävalenz der Erkrankung in der Patientenpopulation ab. Außerdem können sich die zur Verfügung stehenden Möglichkeiten in verschiedenen medizinischen Einrichtungen unterscheiden. Aus diesen Gründen dürfen Leitlinien nicht starr angewendet werden.

Fortschritte in der Medizin vollziehen sich schnell. Deshalb muss bei der Benutzung einer Leitlinie auf ihr Entstehungsdatum geachtet werden.

VIII. Literatur

1. Alazraki N, Glass EC, Castronovo F et al. Procedure guideline for lymphoscintigraphy and the use of intraoperative gamma probe for sentinel lymph node localization in melanoma of intermediate thickness 1.0. J Nucl Med 2002; 43: 1414 - 1418
2. Alkureishi LWT, Burak Z, Alvarez JA, Ballinger J, Bilde A, et al. Joint practice guidelines for radionuclide lymphoscintigraphy for sentinel node localization in oral / oropharyngeal squamous cell carcinoma. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2009; 36: 1915 – 1936
3. Agrawal A, Civantos FJ, Brumund KT, Chepeha DB, Hall NC, Carroll WR, Smith RB, Zitsch RP, Lee WT, Shnyder Y, Cognetti DM, Pitman KT, King DW, Christman LA, Lai SY. [(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. Ann Surg Oncol. 2015; 22: 3708 - 3715
4. Becker JC, Eigentler T, Frerich B, Gambichler T, Grabbe S, et al. S2k-Leitlinie-Merkelzellkarzinom (MZK, MCC, neuroendokrines Karzinom der Haut) – Update 2018. AWMG-register Nr. 032/023. www.awmf.org
5. Blümel C, Herrmann K, Giammarile F, Nieweg OE, Dubreuil J, et al. EANM practice guidelines for lymphoscintigraphy and sentinel lymph node biopsy in melanoma. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2015; 42: 1750 – 1766
6. Brenner W. Strahlenexposition des Personals bei der Sentinel-Lymph-Node-Diagnostik. Der Nuklearmediziner. 2006; 29: 88 - 94
7. Bundesamt für Strahlenschutz. Bekanntmachung der diagnostischen Referenzwerte für radiologische und nuklearmedizinische Untersuchungen. Bundesanzeiger 2003; 143: 17503 – 4. [Die "Bekanntmachung der aktualisierten diagnostischen Referenzwerte für nuklearmedizinische Untersuchungen" des Bundesamtes vom Strahlenschutz vom 25. September 2012 nennt keine Referenzwerte für die SLN-Szintigraphie und verweist auf die Literaturstelle 37.]
8. Bundesministerium für Umwelt NuR. Nuklearmedizinischer Nachweis des Wächterlymphknotens. www.ssk.de/werke/volltext/2001/ssk0107.pdf 2001.
9. Bundesministerium für Umwelt NuR. Strahlenschutz in der Medizin. Richtlinie zur Verordnung über den Schutz vor Schäden durch ionisierende Strahlen (Strahlenschutzverordnung – StrlSchV). RS II 4 – 11432/1. 29. November 2018.

10. Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit und Bundesministeriums der Justiz und für Verbraucherschutz. Strahlenschutzgesetz vom 27. Juni 1971 (BGBl. I S. 1966), geändert durch Artikel 11 des Gesetzes vom 12. Dezember 2019 (BGBl. I S. 2510)
11. Cascinelli N, Morabito A, Santinami M, MacKie RM, Belli F. Immediate or delayed dissection of regional nodes in patients with melanoma of the trunk: a randomised trial. WHO Melanoma Programme. *Lancet* 1998; 351: 793 - 796
12. Chakera AH, Hesse B, Burak Z, Ballinger JR, Britten A, et al. EANM-EORTC general recommendations for sentinel node diagnostics in melanoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009; 36: 1713 – 1742
13. Cormier B, Rozenholc AT, Gotlieb W, Plante M, Giede C; Communities of Practice (CoP) Group of Society of Gynecologic Oncology of Canada (GOC). Sentinel lymph node procedure in endometrial cancer: A systematic review and proposal for standardization of future research. *Gynecol Oncol* 2015; 138: 478 - 485
14. Crawford AB, Nessim C, Weaver J, van Walraven C. Wait Times for Melanoma Surgery: Is There an Association with Overall Survival? *Ann Surg Oncol* 2018; 25: 265 - 270
15. Crisan D, Kastler S, Scharffetter-Kochanek K, Schneider LA. The intraoperative gamma probe for sentinel node biopsy: a critical medical product. *Clin Surg* 2019; 4: 2525 - 2526
16. Daraï E, Dubernard G, Bats AS, Heitz D, Mathevet P, Marret H, Querleu D, Golfier F, Leblanc E, Rouzier R, Ballester M. Sentinel node biopsy for the management of early stage endometrial cancer: long-term results of the SENTI-ENDO study. *Gynecol Oncol* 2015; 136: 54 - 59
17. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe. Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Vulvakarzinoms und seiner Vorstufen. AWMF-Registernummer 015/059. S2k-Leitlinie, Stand August 2015, Version 1.2 (www.awmf.org. Letzter Zugriff 14.1.2020)
18. Fadaki N, Li R, Parrett B, Sanders G, Thummala S, Martineau L, Cardona-Huerta S, Miranda S, Cheng ST, Miller JR 3rd, Singer M, Cleaver JE, Kashani-Sabet M, Leong SP. Is head and neck melanoma different from trunk and extremity melanomas with respect to sentinel lymph node status and clinical outcome? *Ann Surg Oncol* 2013; 20: 3089 - 3097
19. Faries MB, Thompson JF, Cochran AJ, Andtbacka RH, Mozzillo N, et al. Completion dissection or observation for sentinel-node metastasis in melanoma. *N Engl J Med* 2017; 376: 2211 - 2222
20. Giammarile F, Alazraki N, Aarsvold JN, Audisio RA, Glass E. et al. The EANM and SNMMI practice guideline for lymphoscintigraphy and sentinel node localization in breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013; 40: 1932 – 1947

21. Giammarile F, Bozkurt MF, Cibula D, Pahisa J, Oyen WJ, Paredes P, Olmos RV, Sicart SV. The EANM clinical and technical guidelines for lymphoscintigraphy and sentinel node localization in gynaecological cancers. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014; 41: 1463 – 1477

22. Giammarile F, Schilling C, Gnanasegaran G, Bal C, Oyen WJG, et al. The EANM practical guidelines for sentinel lymph node localisation in oral cavity squamous cell carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2019; 46: 623 – 637

23. Gimotty PA, Yoon F, Hammond R, Rosenbaum P, Guerry D. Therapeutic effect of sentinel lymph node biopsy in melanoma remains an open question. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4236 - 4238

24. Hassanzade M, Attaran M, Treglia G, Yousefi Z, Sadeghi R. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in squamous cell carcinoma of the vulva: systematic review and meta-analysis of the literature. *Gynecol Oncol* 2013; 130: 237 - 245

25. Kretschmer L, Hilgers R, Mohrle M et al. Patients with lymphatic metastasis of cutaneous malignant melanoma benefit from sentinel lymphonodectomy and early excision of their nodal disease. *Eur J Cancer* 2004; 40: 212 - 218

26. Kühn T, Bembenek A, Büchels H et al. Sentinel-Node-Biopsie beim Mammakarzinom. Interdisziplinär abgestimmter Konsensus der deutschen Gesellschaft für Senologie für eine qualitätsgesicherte Anwendung in der klinischen Routine. *Onkologe* 2003; 9: 1011 - 1016

27. Kühn T, Bembenek A, Decker T et al. A concept for the clinical implementation of sentinel lymph node biopsy in patients with breast carcinoma with special regard to quality assurance. *Cancer* 2005; 103: 451 - 461

28. Kühn T, Tio J, Himsl I, Bauerfeind I. Sentinel-Lymphknotenentfernung beim Mammakarzinom – neue Indikationen. *Gynäkologe* 2007; 40: 440 - 447

29. Kühn T, Vogl FD, Santjohanser C et al. Sentinel-Node-Biopsie beim Mammakarzinom – Ergebnisse einer prospektiven Multizentersstudie. *Geburtsh Frauenheilk* 2001; 61: 376 - 383

30. Kümmel S, Holtschmidt J, Gerber B, Von der Assen A, Heil J, et al. Prospective, multicenter, randomized phase III trial evaluating the impact of lymphoscintigraphy a part of sentinel node biopsy in early breast cancer: SenSzi (GBG80) trial. *J Clin Oncol* 2019; 37: 1490 – 1498

31. Leiter U, Buettner PG, Bohnenberger K, Eigentler T, Meier F, Moehrle M, Breuninger H, Garbe C. Sentinel lymph node dissection in primary melanoma reduces subsequent regional lymph node metastasis as well as distant metastasis after nodal involvement. *Ann Surg Oncol* 2010; 17: 129 - 137

32. Leiter U, Stadler R, Mauch C, Hohenberger W, Brockmeyer NH, et al. Final analysis of DeCOG-SLT trial: no survival benefit for complete lymph node dissection in patients with melanoma with positive sentinel node. *J Clin Oncol* 2019; 37: 3000 - 3008
33. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Aktinische Keratosen und Plattenepithelkarzinom der Haut. Version 1.1 – März 2020. AWMF-Registernummer 032/022-OL.
34. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientinnen mit Endometriumkarzinom. Version 1.0 – April 2018. AWMF-Registernummer 032/034-OL.
35. Leitlinienprogramm Onkologie. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. Langversion 4.2–August 2019 AWMF-Registernummer: 032-045OL (Letzter Zugriff 13.1.2020)
36. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms. Version 3.2–Oktober 2019 AWMF-Register-Nummer: 032/024OL, Addendum vom 12.11.2019 (Letzter Zugriff 13.1.2020)
37. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom. Version 1.0 – September 2014. AWMF-Registernummer 032/033OL. (Letzter Zugriff 14.1.2020)
38. Liu LC, Parrett BM, Jenkins T, Lee W, Morita E, Treseler P, Huang L, Thummala S, Allen RE, Kashani-Sabet M, Leong SP. Selective sentinel lymph node dissection for melanoma: importance of harvesting nodes with lower radioactive counts without the need for blue dye. *Ann Surg Oncol*. 2011; 18: 2919 - 2924
39. Lloyd MS, Topping A, Allan R, Powell B. Contraindications to Sentinel Lymph Node Biopsy in Cutaneous Malignant Melanoma. *Br J Plast Surg* 2004; 57: 725 - 727
40. Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR et al. American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 7703 - 7720
41. Marcinow AM, Hall N, Byrum E, Teknos TN, Old MO, Agrawal A. Use of a novel receptor-targeted (CD206) radiotracer, ^{99m}Tc-tilmanocept, and SPECT/CT for sentinel lymph node detection in oral cavity squamous cell carcinoma: initial institutional report in an ongoing phase 3 study. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2013; 139: 895 - 902

42. Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, Mozzillo N, Nieweg OE, et al. for the MSLT Group. Final trial report of sentinel-node biopsy versus nodal observation in melanoma. *N Engl J Med* 2014; 370: 599 - 609
43. Nelson DW, Stern S, Elashoff DE, Elashoff R, Thompson JF, Mozzillo N, Nieweg OE, Hoekstra HJ, Cochran AJ, Faries MB. Impact of Time Between Diagnosis and SLNB on Outcomes in Cutaneous Melanoma. *J Am Coll Surg* 2017; 225: 302 - 311
44. Oude Ophuis CM, van Akkooi AC, Rutkowski P, Voit CA, Stepniak J, Eler NS, Eggermont AM, Wouters MW, Grünhagen DJ, Verhoef CK. Effects of time interval between primary melanoma excision and sentinel node biopsy on positivity rate and survival. *Eur J Cancer* 2016; 67: 164 - 173
45. Owen JL, Kibbi N, Worley B, Kelm RC, Wang JV, et al. Sebaceous carcinoma: evidence-based clinical practice guidelines. *Lancet Oncol* 2019; 20: e699-714
46. Pandit-Taskar N, Dauer LT, Montgomery L et al. Organ and fetal absorbed dose estimates from ^{99m}Tc-sulfur colloid lymphoscintigraphy and sentinel node localization in breast cancer patients. *J Nucl Med* 2006; 47: 1202 - 1208
47. Parrett BM, Accortt NA, Li R, Dosanjh AS, Thummala S, Kullar R, Cleaver JE, Kashani-Sabet M, Leong SP. The effect of delay time between primary melanoma biopsy and sentinel lymph node dissection on sentinel node status, recurrence, and survival. *Melanoma Res* 2012; 22: 386 - 391
48. Parrett BM, Kashani-Sabet M, Singer MI, Li R, Thummala S, Fadaki N, Leong SP. Long-term prognosis and significance of the sentinel lymph node in head and neck melanoma. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2012; 147: 699 - 706
49. Quartuccio N, Siracusa M, Pappalardo M, Arnone A, Arnone G. Sentinel Node Identification in Melanoma: Current Clinical Impact, New Emerging SPECT Radiotracers and Technological Advancements. An Update of the Last Decade. *Curr Radiopharm* 2020;13: 32 - 41
50. Rossi EC, Kowalski LD, Scalici J, Cantrell L, Schuler K, Hanna RK, Method M, Ade M, Ivanova A, Boggess JF. A comparison of sentinel lymph node biopsy to lymphadenectomy for endometrial cancer staging (FIRES trial): a multicentre, prospective, cohort study. *Lancet Oncol* 2017; 18: 384 - 392
51. Satzger I, Meier A, Hoy L, Völker B, Kapp A, Hauschild A, Gutzmer R. Sentinel node dissection delays recurrence and prolongs melanoma-related survival: an analysis of 673 patients from a single center with long-term follow-up. *Ann Surg Oncol* 2011; 18: 514 – 520
52. Schottelius M, Wirtz M, Eiber M, et al. [(111)In]PSMA-I&T: expanding the spectrum of PSMA-I&T applications towards SPECT and radioguided surgery. *Eur J Nucl Med Mol Imaging Res* 2015; 5: 68

53. Stanzel S, Pernthaler B, Schwarz T, Bjelic-Radusic V, Kerschbaumer S, Aigner RM. Diagnostic and prognostic value of additional SPECT/CT in sentinel lymph node mapping in breast cancer patients. *Nuklearmedizin* 2018; 57: 92 – 99
54. Sudbrock F, Boldt F, Kobe C et al. Radiation exposure in the environment of patients after application of radiopharmaceuticals. Part 1: Diagnostic procedures. *Nuklearmedizin* 2008; 47: 267 – 274
55. Sumner WE, Ross MI, Mansfield PF, Lee JE, Prieto VG, Schacherer CW, Gershenwald JE. Implications of lymphatic drainage to unusual sentinel lymph node sites in patients with primary cutaneous melanoma. *Cancer* 2002; 95: 354 - 360
56. 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: 87 - 91
57. Tanis PJ, Nieweg OE, Valdes Olmos RA, Kroon BB. Anatomy and physiology of lymphatic drainage of the breast from the perspective of sentinel node biopsy. *J Am Coll Surg* 2001; 192: 399-409
58. Tilmanocept (Lymphoseek®). https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lymphoseek-epar-product-information_en.pdf (Letzter Zugriff 5.5.2020)
59. Valsecchi ME, Silbermins D, de Rosa N, Wong SL, Lyman GH. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in patients with melanoma: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 2011; 29: 1479 - 1487
60. Van de Lande J, Torrena B, Raijmakers PG, Hoekstra OS, van Baal MW, Brölmann HA, Verheijen RH. Sentinel lymph node detection in early stage uterine cervix carcinoma: a systematic review. *Gynecol Oncol* 2007; 106: 604 - 613
61. Van der Zee AG, Oonk MH, De Hullu JA, Ansink AC, Vergote I, Verheijen RH, Maggioni A, Gaarenstroom KN, Baldwin PJ, Van Dorst EB, Van der Velden J, Hermans RH, van der Putten H, Drouin P, Schneider A, Sluiter WJ. Sentinel node dissection is safe in the treatment of early-stage vulvar cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 884 - 889
62. Vogt H., Schmidt, M., Bares, R., Brenner, W., Grünwald, F., Kopp, J., Reiners, C., Schober, O., Schümichen, C., Schicha, H., Sciuk, J., Sudbrock, F., Wengenmair, H. Verfahrensweisung für die nuklearmedizinische Wächter-Lymphknoten-Diagnostik. *Nuklearmedizin* 2010; 49: 167-172
63. Wallace AM, Han LK, Povoski SP, Deck K, Schneebaum S, Hall NC, Hoh CK, Limmer KK, Krontiras H, Frazier TG, Cox C, Avisar E, Faries M, King DW, Christman L, Vera DR. Comparative evaluation of [^{99m}Tc]tilmanocept for sentinel lymph node mapping in breast cancer patients: results of two phase 3 trials. *Ann Surg Oncol* 2013; 20: 2590 - 2599

64. Wawroschek F, Wagner T, Hamm M et al. The influence of serial sections, immunohistochemistry, and extension of pelvic lymph node dissection on the lymph node status in clinically localized prostate cancer. Eur Urol 2003; 43: 132-136

65. Weiss M, Radtke G, Linke R, Weiss M. Vorschläge für standardisierte Untersuchungsprotokolle (schriftliche Anweisungen): Lymphsystem (SLN). Der Nuklearmediziner 2004; 27: 50 - 53

66. Wengenmair H, Kopp J, Vogt H, Sciuk J. Gammasonden zur intraoperativen Lokalisierung von radioaktiv markierten Wächterlymphknoten, Tumoren und Metastasen. Der Nuklearmediziner 2006; 29: 76 - 83

Versionsnummer: 3.0

Erstveröffentlichung: 12/2001

Überarbeitung von: 11/2022

Nächste Überprüfung geplant: 11/2027

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**

Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online