

SENTINEL LYMPH NODE BIOPSY IN DER THERAPIE DES MAMMAKARZINOMS

Prof. Dr. med. Nicolai Maass

Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel

PD Dr. med. Mohamed Elessawy

Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel

VNR: 2760909013386610010 | Gültigkeit: 01.03.2024 – 01.03.2025

1 EINLEITUNG

Das Mammakarzinom ist weltweit die häufigste Tumorentität und die fünfthäufigste Ursache für tumorassoziierte Mortalität, mit jährlich etwa 2,3 Millionen Neuerkrankungen [Sung et al. 2021]. Allein in Deutschland werden jedes Jahr rund 70.000 Neudiagnosen gestellt, was etwa 30 % aller Tumorerkrankungen ausmacht [Zentrum für Krebsregisterdaten]. Im Durchschnitt ist jede achte Frau im Laufe ihres Lebens von einem Mammakarzinom betroffen, wobei fast drei von zehn Betroffene bei der Diagnosestellung jünger als 55 Jahre alt sind [Zentrum für Krebsregisterdaten]. Bei etwa 94 % der Betroffenen wird zum Zeitpunkt der Erstdiagnose ein frühes Mammakarzinom diagnostiziert [Waks und Winer 2019]. Mammakarzinome treten bei Männern äußerst selten auf und machen nur etwa 1 % der Fälle aus.

Durch die heutzutage häufig frühzeitige Diagnose und moderne, differenzierte Therapieoptionen hat sich die Überlebensrate der Patienten und Patientinnen (im Folgenden Patientinnen genannt) in den letzten Jahrzehnten signifikant verbessert [Bray et al. 2004, de Moor et al. 2013]. Dies führt zu einer steigenden Anzahl

an Überlebenden, wodurch der Umgang mit Komplikationen und Langzeitfolgen der Behandlung immer wichtiger wird. Bei Patientinnen mit nicht metastasiertem Mammakarzinom ist bis heute eine operative Therapie mit anschließender Strahlen- und/oder medikamentöser Therapie indiziert. Unter bestimmten Umständen wird die medikamentöse Therapie auch neoadjuvant eingesetzt. Im Vergleich zu früher, als eine radikale Mastektomie einschließlich axillärer Lymphknotendissektion als Standard galt, wird heutzutage in 70 – 80 % der Fälle eine brusterhaltende Operation (BEO) durchgeführt [Wihlfahrt et al. 2022]. Die Notwendigkeit einer begleitenden axillären Operation sowie deren Ausmaß finden aktuell vermehrt Beachtung und werden in verschiedenen Studien diskutiert und analysiert.

In dieser zertifizierten Fortbildung werden die unterschiedlichen Optionen der operativen Therapie der Axilla mit aktuellen Leitlinienempfehlungen dargestellt. Zudem werden Studien vorgestellt, die noch offene Fragestellungen adressieren.

2 TUMORBIOLOGIE

Etwa 75 % der invasiven Mammakarzinome werden aufgrund nachgewiesener Überexpression von Östrogen-(ER-) und/oder Progesteron-(PR-)Rezeptoren als Hormonrezeptor-positiv (HR+) klassifiziert [Setiawan et al. 2009]. Etwa 80 % dieser HR-positiven Tumoren weisen keinen humanen epidermalen Wachstumsfaktor Rezeptor 2 (HER2) auf und werden als HER2-negativ eingeordnet. Im Gegensatz zu HER2-positiven und -low Tumoren gelten diese als prognostisch günstiger, obwohl die individuellen Krankheitsverläufe erheblich variieren können. Eine HER2-Überexpression oder -Amplifikation (bei HER2-positiven Tumoren) ist mit einem aggressiven Tumorverhalten und einer schlechten Prognose assoziiert. Tumorzellen, die HER2-positiv sind, neigen dazu, schneller zu wachsen und sich zu teilen, was zu einem rascheren Tumorwachstum und einem höheren Rezidivrisiko führt. Es gibt jedoch auch Mammakarzinome, bei denen weder ER/PR noch HER2-Rezeptoren überexprimiert sind. Diese werden als triple-negativ bezeichnet und machen etwa 10 – 15 % aller Mammakarzinome aus [Chapdelaine und Sun 2023].

Mammakarzinome lassen sich weiter durch die Erkennung von tumorbiologischen Subgruppen, auch intrinsische oder molekulare Subtypen genannt, auf Genexpressionsebene charakterisieren und unterscheiden [Mathews et al. 2019, Perou et al. 2000]. Im Wesentlichen werden beim HR+/HER2-negativen Mammakarzinom aktuell die vier relevanten intrinsischen Subtypen Lumi-

nal A, Luminal B, HER2E (HER2-*Enriched*) und *Basal-Like* unterschieden. Wichtig ist hier anzumerken, dass der HER2E-Subtyp unbedingt vom HER2-positiven (HER2 3+ oder In-situ-Hybridisierung-[ISH-]positiv) Mammakarzinom zu unterscheiden ist. Die intrinsischen Subtypen werden durch ihre Genexpression definiert und haben unterschiedliche klinische Prognosen [Cheang et al. 2015, Eroles et al. 2012]. So hat der Luminal-A-Subtyp im Gegensatz zu den anderen Subtypen die günstigste Prognose.

Lange diente der Lymphknoten- oder Nodalstatus – also das Lymphknotenbefallsmuster der Axilla – als Entscheidungshilfe für die systemische Therapie beim frühen Mammakarzinom. Die Einführung der Klassifizierung molekularer Tumorsubtypen führte jedoch zu einer abnehmenden Relevanz des Nodalstatus für die (neo-) adjuvante Therapieentscheidung. Diese wird zunehmend nach der spezifischen Tumorbiologie ausgerichtet [Untch et al. 2011, von Minckwitz et al. 2012]. So ist eine Chemotherapie (mit oder ohne Anti-HER2-Therapie/Immuncheckpoint-Inhibitor) bei HER2-positiven und triple-negativen Tumoren unabhängig vom Nodalstatus indiziert. Eine Ausnahme bilden nodalnegative Tumoren, die kleiner als 5 mm sind. Bei anderen Subtypen wird die Entscheidung für eine Chemotherapie abhängig vom Grading, dem Ki-67-Wert oder einer Genexpressionsanalyse, die die proliferative Aktivität anzeigt, getroffen [AGO 2023, Wihlfahrt et al. 2023].

3 STAGING DER AXILLÄREN LYMPHKNOTEN

Dennoch gilt der Nodalstatus auch heute noch als der wichtigste Prognosefaktor und spielt eine entscheidende Rolle bei der Bestimmung des Ausmaßes der Tumorausbreitung. Somit bleibt das axilläre Staging ein wesentlicher Aspekt bei der operativen Therapie des Mammakarzinoms [Kühn und Bauerfeind 2022, Lyman et al. 2014].

Sowohl nach einer BEO als auch nach einer Mastektomie ist der pathologische Nodalstatus (pN) ausschlaggebend für die Entscheidung zur Radiotherapie (Radiatio) der supra- und infraklavikulären Lymphabflussgebiete. Nach einer BEO ist die adjuvante Radiotherapie fast immer in-

diziert. Die Bestrahlung der Thoraxwand nach einer Mastektomie richtet sich hingegen nach dem individuellen Risiko, z. B. dem Nodalstatus, einem hohen Rückfallrisiko bei jungen Frauen oder einer lokalen R1-Situation. Die Bestrahlung der Lymphabflussgebiete erfolgt nur bei positivem Nodalstatus. Bei geringer axillärer Tumormast (1 – 3 Lymphknoten) hängt die Bestrahlung von weiteren prognostischen Faktoren ab [AGO 2023, Wihlfahrt et al. 2023].

Zudem ist der Nodalstatus weiterhin bei vielen Entscheidungen zur lokoregionären Therapie, insbesondere nach einer neoadjuvanten Chemotherapie (NACT), von hoher Relevanz (siehe unten) [Kühn und Bauerfeind 2022].

4 OPERATIVES AXILLÄRES STAGING

Axillary Lymph Node Dissection

Bis zum Anfang dieses Jahrhunderts wurde bei allen Mammakarzinompatientinnen – unabhängig von Tumorgöße und Lymphknotenstatus – die axilläre Lymphknotendisektion (*Axillary Lymph Node Dissection* [ALND]) durchgeführt, bei der alle Lymphknoten in der Axilla entfernt werden. Später wurde die ALND als Entfernung von mindestens zehn axillären Lymphknoten neu definiert. Diese radikale Methode geht jedoch mit einer erheblichen Morbidität einher, wie beispielsweise einem postoperativen Lymphödem des Armes bzw. der Brust, Schmerzen im Arm bzw. der Axilla und Einschränkungen der Armfunktion [Deutsch et al. 2008, Fleissig et al. 2006]. Zudem konnte die 1976 initiierte und im Jahr 2002 publizierte **NSABP-04**-Studie zeigen, dass eine ALND im Vergleich zu anderen Behandlungsansätzen keinen Überlebensvorteil nach 10 oder 25 Jahren bringt [Fisher et al. 2002]. In der Studie wurden Patientinnen miteinander verglichen, die entweder mit einer radikalen Mastektomie plus ALND, einer alleinigen Mastektomie ohne jegliche Behandlung der Lymphabflusswege oder einer Mastektomie ohne ALND mit anschließender Bestrahlung von Thoraxwand und Lymphabflussgebieten behandelt worden waren. Diese Studienergebnisse führten zu einem Paradigmenwechsel durch eine Deeskalation der operativen Therapie der Axilla.

Sentinel Lymph Node Biopsy

Als Reaktion auf die Ergebnisse der NSABP-04-Studie hat sich in den letzten zwei Jahrzehnten die Sentinel-Lymphknoten-Biopsie (*Sentinel Lymph Node Biopsy* [SLNB]) als alternative Methode etabliert, um den axillären Lymphknotenstatus zu beurteilen [Kühn et al. 2013, Schwartz et al. 2002]. Bei der SLNB wird zuerst der sogenannte Wächterlymphknoten (*Sentinel Node* [SLN]) (**Abbildung 1**), der als erster Lymphknoten in der Lymphdrainagebahn des Tumors liegt, identifiziert und entfernt. Die Identifizierung erfolgt über eine präoperative intramammäre Injektion [Banys-Paluchowski et al. 2021]. Es gibt verschiedene Methoden zur Markierung des Wächterlymphknotens. Ein radioaktiver Stoff, in der Regel Technetium-99m, kann in die unmittelbare Umgebung oder um den Tumor herum injiziert werden. Dieser *Radiotracer* wird von den Lymph-

gefäßen aufgenommen und gelangt so zum Wächterlymphknoten. Während des chirurgischen Eingriffs wird ein Geiger-zähler eingesetzt, um den Standort des radioaktiven Lymphknotens zu lokalisieren und ihn zu entfernen. Alternativ kann eine Fluoreszenz-methode angewendet werden, bei der ein Farbstoff, hauptsächlich Indocyaningrün (ICG), nahe am Tumor injiziert wird. Dieser Farbstoff wird von den Lymphgefäßen aufgenommen und zum Wächterlymphknoten transportiert. Während der Operation wird der gefärbte Lymphknoten visuell erkannt und entfernt. Oft wird eine Kombination aus *Radiotracer* und Färbung verwendet, um die Zuverlässigkeit der Identifizierung des Wächterlymphknotens zu erhöhen [Grischke et al. 2015, Thompson und Argáez 2020]. Der entfernte Lymphknoten wird dann histologisch nach Tumorzellen untersucht. Ist der Wächterlymphknoten frei von Tumorzellen, deutet dies darauf hin, dass sich der Tumor nicht in die axillären Lymphknoten ausgebreitet hat und in diesem Fall auf eine weitere umfangreiche ALND verzichtet werden kann. Die SLNB hat sich als weniger invasives Verfahren erwiesen und ist mit einer geringeren Morbidität verbunden als die traditionelle ALND [Giuliano et al. 2011].

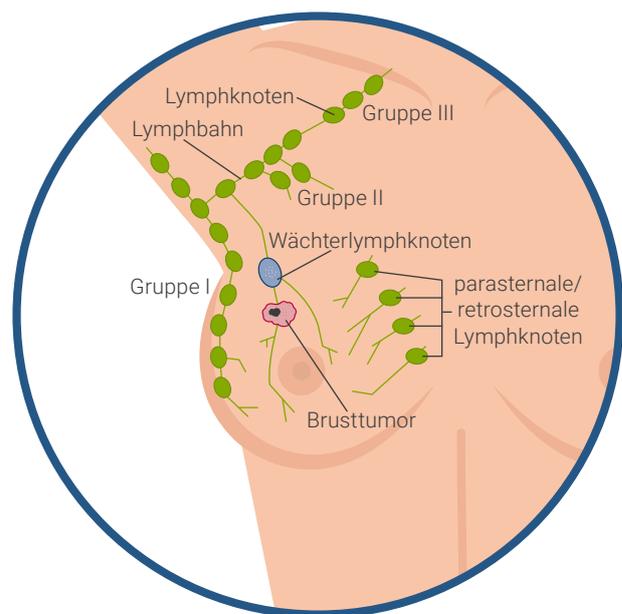


Abbildung 1: Definition der operativen Staging-Techniken der Axilla, modifiziert nach [Baumann et al. 2014].

Einsatz von ICG als *Tracer* bei der *Sentinel Lymph Node Biopsy*

Die Markierung des Wächterlymphknotens mit ICG ist eine relativ neue Methode bei der Behandlung des Mammakarzinoms. Verschiedene Studien untersuchten die Wirksamkeit und Sicherheit von ICG im Vergleich zu traditionellen Methoden wie Radioisotopen (RI) und/oder Blaufarbstoff (*Blue Dye*, BD). Im Jahr 2015 bestätigte eine Studie die Anwendbarkeit und Sicherheit der ICG-Fluoreszenz-Bildführung mithilfe des *HyperEye-Medical-System*-(HEMS-)Bildgebungssystems [Toh et al. 2015]. In dieser Studie wurden insgesamt 168 Patientinnen mit frühem oder vermutetem Mammakarzinom, bei denen keine Metastasen in den Wächterlymphknoten vorlagen, untersucht. Die Ergebnisse zeigten, dass die HEMS-Bildgebungstechnik eine 100%ige Erfolgsrate bei der Identifikation der Wächterlymphknoten aufwies, wobei eine Sensitivität von 93,8 % für die Identifizierung von Metastasen nach Histopathologie festgestellt wurde. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 30,5 Monaten trat bei keiner Patientin ein axilläres Rezidiv auf. Die HEMS-Technologie ermöglichte eine präzise Identifikation der Wächterlymphknoten und der Lymphbahnen, ohne den operativen Eingriff zu stören. Eine australische Studie verglich die klinische Wirksamkeit zwischen dem *Dual-Tracer* ICG und RI (ICG-RI) mit dem herkömmlichen Goldstandard BD und RI (BD-RI) bei 150 Patientinnen mit frühem Mammakarzinom [Nguyen et al. 2023]. Die Studie ergab, dass die Anzahl der identifizierten Wächterlymphknoten, bei der Verwendung von ICG-RI und BD-RI bei 351 bzw. 315 lag. Die durchschnittliche Anzahl der identifizierten Wächterlymphknoten betrug 2,3 bzw. 2,1 und in keiner der beiden Methoden kam es zu einem fehlerhaften *Mapping*. Die Identifikation von metastasierten Wächterlymphknoten erfolgte bei 25,3 % der Patientinnen mit ICG-RI und bei 20 % der Patientinnen mit BD-RI. Bei der Verwendung von ICG traten keine Nebenwirkungen auf, während in der BD-RI-Gruppe vier Fälle von Hauttätowierung und Anaphylaxie dokumentiert wurden. Die Studie bestätigte, dass die ICG-RI-Technik eine wirksame und sichere Alternative zur BD-RI-Methode darstellt, jedoch mit höheren Kosten verbunden ist. Eine kostengünstigere Methode wäre der Einsatz von ICG als fluoreszierender *Tracer* allein. Dabei würden gleichzeitig die mit Radioaktivität verbundenen Risiken entfallen. Eine italienische Studie demonstrierte die Sicherheit und Durchführbarkeit der SLNB mit ICG als einzigem *Tracer* im Ver-

gleich zu Technetium-99m. Bei 184 Patientinnen mit Mammakarzinom (**cNO**) wurde ICG in die periareoläre Region injiziert, und das NOVADAQ-SPY-Elite-System für die transkutane intraoperative Beobachtung der Fluoreszenz verwendet [Pellini et al. 2022]. Der Wächterlymphknoten wurde bei 98,3 % der Patientinnen erkannt und entfernt. Die durchschnittliche Anzahl der entnommenen Wächterlymphknoten betrug 1,53 und die durchschnittliche Anzahl der insgesamt entnommenen *Target Lymph Nodes* betrug 3,38. *Target Lymph Nodes* sind diejenigen Lymphknoten, die im Fall einer Metastasierung höchstwahrscheinlich Tumorzellen enthalten. Die Sensitivität der SLNB mit ICG lag bei 100 %.

Auch Metaanalysen bestätigten diesen Trend. In einer Metaanalyse wurden 19 Studien mit insgesamt 2.301 Patientinnen mit frühem Mammakarzinom einbezogen, die gleichzeitig ICG und RI zur SLN-Markierung verwendeten [Goonawardena et al. 2020]. Die Ergebnisse zeigten, dass es keinen signifikanten Unterschied zwischen ICG und RI in Bezug auf die Detektion der Wächterlymphknoten oder die Sensitivität gab. Die Empfindlichkeit der dualen Markierung (ICG + RI) war jedoch signifikant besser im Vergleich zur Einzelmarkierung mit RI oder ICG allein. In einer weiteren Metaanalyse, die insgesamt 21 Studien umfasste, wurde die Nachweisfähigkeit von ICG im Vergleich zu BD untersucht [Yin et al. 2021]. Die Ergebnisse zeigten, dass ICG bei der Identifikationsrate der Patientinnen, der Wächterlymphknoten und bei der Falsch-Negativ-Rate (FNR) überlegen war. Die Verwendung von ICG in der empfohlenen Dosis führte zu verbesserten Ergebnissen. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass ICG im Vergleich zu BD oder RI allein ein besserer *Tracer* war und im Vergleich zur Kombination von BD und RI nicht schlechter abschnitt. Aufgrund seiner klinischen Vorteile erwarten die Autor*innen dieser Studien, dass ICG zukünftig weit verbreitet in der SLNB eingesetzt wird und RI vollständig ersetzen könnte. Die Europäische Gesellschaft für Medizinische Onkologie (ESMO) und die Japanische Brustkrebsgesellschaft (JBCS) definieren ICG bereits länger als die einzige empfohlene Alternative zur RI [Jinno et al. 2016, Senkus et al. 2013].

ICG wird in einer sterilen isotonischen Lösung im Verhältnis 1:10 verdünnt und anschließend subdermal beispielsweise in der 12-bis-3-Uhr-Position in die periareoläre Region injiziert (i.e. Mamille). (**Abbildung 2**).

Diese Injektion kann entweder vor oder nach dem sterilen Waschen des Operationsgebiets erfolgen,

wobei lediglich ein kurzer Transport von einigen Minuten in die Axillarregion erforderlich ist.

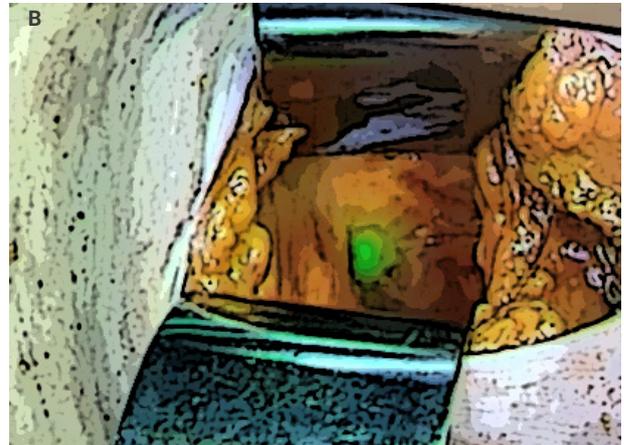


Abbildung 2: A. ICG-Injektion und B. ICG-markierter Wächterlymphknoten. ICG: Indocyaningrün.

Target Lymph Node Biopsy und Targeted Axillary Dissection

Bei Patientinnen mit klinisch unauffälliger Achselhöhle (**cN0**) hat sich die SLNB sowohl bei der primären Operation als auch nach NACT zum Standard bei der Bestimmung des Nodalstatus etabliert und wird sowohl von der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) als auch von der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) für diese Patientinnengruppe empfohlen [AGO 2023, AWMF 2021]. Für Patientinnen mit suspekten axillären Lymphknoten (**cN+**) bleibt die ALND während der primären Operation weiterhin das gängige Standardverfahren. Wenn jedoch eine NACT indiziert ist und durch die Behandlung eine Transformation in einen klinisch unauffälligen Nodalstatus erreicht wird, kann bei Vorliegen einer pathologischen Komplettremission (pCR) in den Lymphknoten (**ypN0**) auf eine ALND verzichtet werden. Die pCR ist definiert als die Abwesen-

heit invasiver Tumorzellen sowohl im Bereich des Primärtumors als auch in den axillären Lymphknoten und kann nur diagnostiziert werden, wenn zuvor durch eine Stanzbiopsie der Tumorbefall des TLN pathologisch festgestellt wurde [Kühn und Bauerfeind 2022]. In solchen Fällen kann gezielt der initial suspekteste Lymphknoten, der als *Target Lymph Node* (TLN) bezeichnet wird, zusammen mit dem Wächterlymphknoten entfernt werden, um eine umfangreiche Axilla-dissektion zu vermeiden [AGO 2023] (**Tabelle 1; Abbildung 3, Seite 7**). Dazu wird der TLN beispielsweise mit einem Clip aus unterschiedlichen Materialien wie Edelstahl, Titan oder anderen biokompatiblen Materialien, die im Körper sicher verbleiben können, markiert. Darüber hinaus stehen mit Draht oder Kohlenstoffmarkierungen weitere Optionen zur Verfügung. Die Kombination aus *Target Lymph Node Biopsy* (TLNB) und SLNB wird als *Targeted Axillary Dissection* (TAD) zusammengefasst (**Tabelle 1**).

Tabelle 1: Definition der operativen Staging-Techniken der Axilla, modifiziert nach [Banys-Paluchowski et al. 2021]. NACT: neoadjuvante Chemotherapie.

ALND <i>Axillary Lymph Node Dissection</i>	Systematische Entfernung der axillären Lymphknoten aus Level I, II (ggf. III)
SLNB <i>Sentinel Lymph Node Biopsy</i>	Gezielte Entfernung markierter Lymphknoten (z. B. mit Radionuklid oder Farbstoff)
TLNB <i>Targeted Lymph Node Biopsy</i>	Gezielte Entfernung der Lymphknoten nach NACT, die vor der NACT suspekt waren (cN+)
TAD <i>Targeted Axillary Dissection</i>	Kombination aus SLNB und TLNB

5 AKTUELLE STUDIEN ZUR NOTWENDIGKEIT DES OPERATIVEN AXILLÄREN STAGINGS

Durch die zunehmend schwindende Relevanz des Nodalstatus für systemische Therapieentscheidungen stellt sich vermehrt die Frage, ob unter bestimmten Umständen komplett auf das operative axilläre Staging verzichtet werden könnte. In Europa werden derzeit drei prospektive, randomisierte Studien durchgeführt, die den Verzicht auf die SLNB untersuchen: **SOUND** (NCT02167490) [Gentilini und Veronesi 2012], **INSEMA** (NCT02466737) [Reimer et al. 2017] und **BOOG 2013–08** (NCT02271828) [van Roozendaal et al. 2017].

In die **SOUND**-Studie wurden 1.560 Patientinnen mit Mammakarzinom (Tumorgöße < 2 cm), die für eine BEO in Frage kommen und eine klinisch negative Axilla (**cN0**) aufweisen, eingeschlossen [Gentilini und Veronesi 2012]. Bei Patientinnen, die einen einzigen zweifelhaften (nicht suspekten) Lymphknoten aufweisen, wird eine ultraschallgesteuerte Feinnadelaspirationszytologie (FNAC) durchgeführt. Patientinnen, bei denen entweder die Zytologie des einzelnen zweifelhaften Lymphknotens oder die Ultraschalluntersuchung der Achselhöhle negativ ist, werden nach dem Zufallsprinzip in zwei Gruppen eingeteilt: (I) SLNB mit oder ohne Axilladisektion und (II) ohne operatives axilläres Staging. Primärer Endpunkt der Studie ist das distante krankheitsfreie Überleben. Dieser Endpunkt, der stellvertretend für das Gesamtüberleben steht, ermöglicht es, im Vergleich zum Gesamtüberleben in kürzerer Zeit zuverlässige Ergebnisse zu erhalten. Sekundäre Endpunkte sind die kumulative Inzidenz von Fernrezidiven, die kumulative Inzidenz von axillären Rezidiven, das krankheitsfreie Überleben (DFS) und das Gesamtüberleben (OS). Weitere sekundäre Endpunkte sind die Lebensqualität und die Bewertung der Art der durchgeführten adjuvanten Behandlung.

Die **INSEMA**-Studie startete im September 2015 und knüpft an die seit 2012 laufende **SOUND**-Studie an. Es wird untersucht, ob beim frühen Mammakarzinom

(**c/iT1–2 c/iN0**) auf die operative Bestimmung des Nodalstatus im Rahmen der BEO verzichtet werden kann, ohne die onkologische Sicherheit zu beeinträchtigen. Dafür wurden 1.001 Patientinnen in 130 Studienzentren in Deutschland und einem Zentrum in Österreich rekrutiert [Reimer et al. 2017]. Der primäre Endpunkt ist das invasive krankheitsfreie Überleben. Sekundäre Endpunkte sind das Gesamtüberleben, die lokalen und axillären Rezidivraten und die Bestimmung der tatsächlich angewandten Strahlentherapie-Dosis auf jeder axillären Ebene. Einige Fragen bleiben in dieser Studie jedoch offen, z. B. ob Patientinnen ohne SLNB eine alleinige Teilbrustbestrahlung in *Low-Risk*-Situationen erhalten können oder ob bei Patientinnen mit einer Indikation zur Mastektomie im Stadium T1–2 auf die SLNB verzichtet werden kann.

Die **BOOG 2013–08** (NCT02271828) ist eine niederländische, prospektive, randomisierte Multizenterstudie, in der Patientinnen mit pathologisch bestätigtem klinisch nodalnegativem invasivem T1-bis-2-Mammakarzinom, die sich einer BEO unterziehen, nach dem Zufallsprinzip für SLNB im Vergleich zu keiner SLNB ausgewählt wurden [van Roozendaal et al. 2017]. Die Endpunkte umfassen regionale Rezidive nach fünf (primärer Endpunkt) und zehn Jahren Nachbeobachtung, das krankheitsfreie Fern- und Gesamtüberleben, die Lebensqualität, die Morbidität und die Kosteneffizienz.

Obwohl die Ergebnisse noch ausstehen und die Studien Patientinnen mit einem niedrigen Risikoprofil einschlossen, empfiehlt die *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) bereits den Verzicht auf das operative axilläre Staging bei Patientinnen über 70 Jahren mit einem HR+/HER2-negativen Tumor bis zu einer Größe von 2 cm (T1) [Brackstone et al. 2021]. Die AGO hingegen sieht den Verzicht nur dann als Option, wenn zusätzliche Komorbiditäten vorliegen [AGO 2023].

6 AXILLÄRES STAGING NACH NEOADJUVANTER CHEMOTHERAPIE

Die neoadjuvante Therapie beim Mammakarzinom erfolgt vor der primären operativen Behandlung und stellt eine wichtige Behandlungsstrategie dar. Diese systemische Behandlung umfasst in der Regel Chemotherapie, endokrinbasierte (Kombination aus endokriner Therapie und Inhibitoren der Cyclin-abhängigen Kinasen 4 und 6 [CDK4/6-Inhibitoren]) sowie zielgerichtete Therapien (Anti-HER2, Immuncheckpoint-Inhibitoren), die vor der Operation angewendet werden, um den Tumor zu verkleinern oder zu verändern [Cortazar et al. 2014]. Einziges Ziel dieser Behandlungsstrategie war es lange, die Tumorgöße zu reduzieren und die chirurgische Entfernung des Tumors zu erleichtern. Dies kann insbesondere dann relevant sein, wenn der Tumor zu groß ist, um ihn direkt zu entfernen, oder wenn das Ziel eine BEO ist [Fisher et al. 1998]. Die neoadjuvante Therapie bietet jedoch auch die Möglichkeit, die Tumorbilologie zu beeinflussen und die Wirksamkeit bestimmter Behandlungen zu testen,

um die bestmögliche Therapie für die individuelle Patientin zu identifizieren [Guarneri et al. 2006, Wihlfahrt et al. 2023]. Die NACT kann auch die Transformation von einem nodalpositiven Status vor der NACT (**cN+**/**pN+**) zu einem nodalnegativen Status nach der Behandlung (**ycN0/ypN0**) ermöglichen.

Wenn eine NACT durchgeführt wird, erfolgt das operative axilläre Staging nach Abschluss der Therapie. Dadurch kann nicht nur das Ansprechen des Tumors in der Brust beurteilt, sondern auch das Ansprechen in den Lymphknoten erkannt werden, was für die Definition einer pCR notwendig ist. Zusätzlich kann bei etwa 40 % der Patientinnen eine Verkleinerung der Betroffenen Lymphknoten (nodales Downstaging) erreicht werden [Fernandez-Gonzalez et al. 2018]. Je nach initialem Lymphknotenstatus werden dafür unterschiedliche Verfahren empfohlen (**Abbildung 3**).

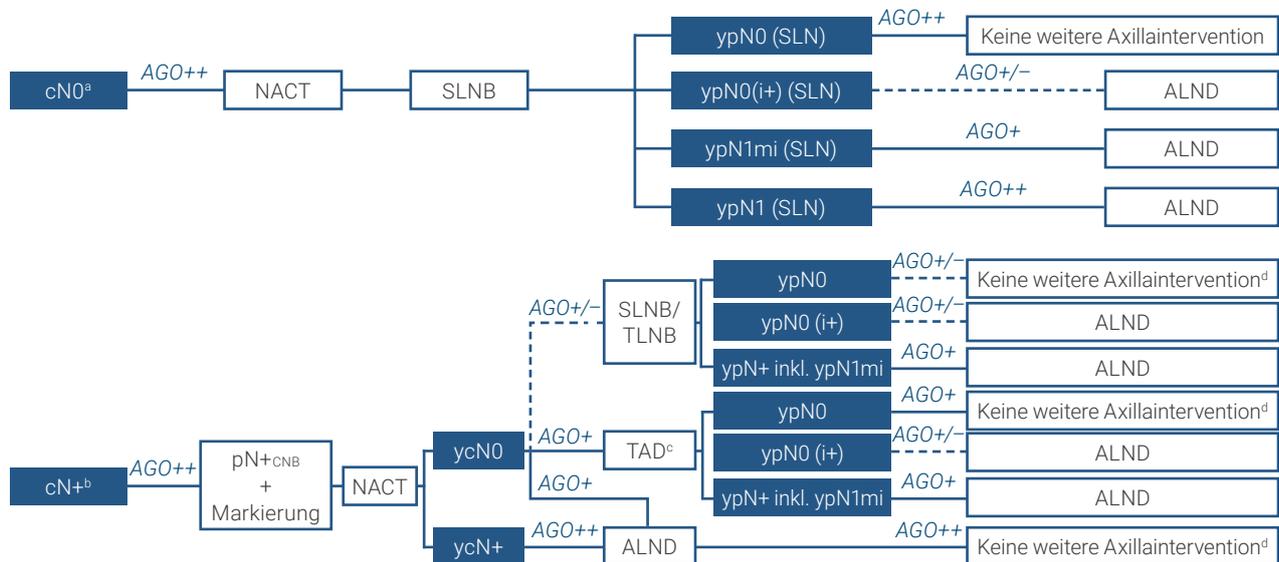


Abbildung 3: Axilläre Interventionen nach neoadjuvanter Chemotherapie, modifiziert nach [AGO 2023].

^aStudienbeteiligung an EUBREAST-01 empfohlen; ^bStudienbeteiligung an AXSANA empfohlen; ^cTAD bei 1 – 3 suspekten LK vor NACT: +, bei ≥ 4 suspekten LK vor NACT: +/-; ^dZum Vorgehen Strahlentherapie siehe strahlentherapeutische Empfehlungen.

AGO: Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie; ALND: Axillary Lymph Node Dissection; CNB: Stanzbiopsie; LK: Lymphknoten; NACT: neoadjuvante Chemotherapie; SLN: Wächterlymphknoten; SLNB: Sentinel Lymph Node Biopsy; TAD: Targeted Axillary Dissection; TLNB: Targeted Lymph Node Biopsy.

Initial nodalnegative Patientinnen

Bei initial nodalnegativen Patientinnen (**cN0**) wird eine SLNB nach der NACT empfohlen (**Abbildung 3**). Das weitere Vorgehen in der Axilla hängt von der histopathologischen Untersuchung des Wächterlymphknotens ab. Ist dieser tumorfrei, wird die operative axilläre Therapie mit der stattgefundenen SLNB als abgeschlossen betrachtet. Wenn im Wächterlymphknoten nur isolierte, und damit therapieresistente Tumorzellen (**ypN0[i+]**) vorhanden sind, gibt es aufgrund mangelnder Daten keine klare Empfehlung für das weitere Vorgehen [AGO 2023, Wihlfahrt et al. 2023]. Eine zusätzliche ALND wird jedoch empfohlen, wenn nach NACT Mikro- oder Makrometastasen im Wächterlymphknoten (**ypN+**) vorhanden sind, da nach diesem Befund in mehr als 60 % der Fälle weitere axilläre Lymphknoten-Metastasen entdeckt werden [AGO 2023, von Minckwitz et al. 2019].

Derzeit wird in der **EUBREAST-01**-Studie (NCT04101851) geprüft, ob Patientinnen mit initialem cN0-Status, triple-negativem oder HER2-überexprimierendem Tumor und pCR in der Brust nach NACT komplett auf eine Axilla-Operation verzichten können [Reimer et al. 2020]. Da in diesem Patientinnenkollektiv die Wahrscheinlichkeit für einen Lymphknotenbefall unter 2 % liegt [Tadros et al. 2017], wird in dieser internationalen prospektiven Kohortenstudie bei Patientinnen, die eine BEO nach NACT hatten, auf die SLNB verzichtet. Die

Auswertung des primären Studienziels einer 3-Jahres axillären Rezidivrate ist für 2025 geplant, während die Endauswertung für 2027 vorgesehen ist.

Initial nodalpositive Patientinnen

Bei initial nodalpositiven Patientinnen (**cN+**) wird die axilläre Operation ebenfalls im Anschluss an die NACT durchgeführt (**Abbildung 3**). Bei ≥ 4 suspekten Lymphknoten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose wird die ALND als Standard angesehen. Bei weniger als vier suspekten Lymphknoten und gutem Ansprechen (**cN+ → ycN0**) hat sich die TAD als Alternative zur ALND auch in Deutschland etabliert [Hartmann et al. 2022]. Der Anteil der Patientinnen mit einer Konversion zu ycN0 wird aufgrund der verbesserten, patientinnenindividuellen therapeutischen Ansätze immer größer und erreicht in aktuellen Studien – u. a. in Abhängigkeit des Tumorsubtyps – zwischen 60 und 80 % [Pilewskie und Morrow 2017, Wihlfahrt et al. 2022] (**Tabelle 2**). Zahlreiche Studien konnten zeigen, dass die TAD in diesen Fällen FNR von unter 5 % aufweist [Kümmel et al. 2022]. Allerdings wurde die TAD in Bezug auf Patientinnen mit anfänglichem, deutlichem Lymphknotenbefall (≥ 3 klinisch verdächtige Lymphknoten) nicht ausführlich untersucht. Die **SenTa2**-Studie (NCT05462457) hat zum Ziel, die FNR der TAD im Vergleich zur ALND bei Patientinnen mit ≥ 3 anfänglich verdächtigen Lymphknoten und einem klinisch nodalnegativen Status (**ycN0**) nach neoadjuvanter systemischer Therapie zu evaluieren.

Tabelle 2: Raten der pCR bezogen auf die axillären Lymphnoten (ypN0) nach Tumorsubtyp, modifiziert nach [Pilewskie und Morrow 2017]. *Stadium III = N+. ddACT: Dose-Dense Adriamycin (Doxorubicin), Cyclophosphamid, Paclitaxel; FEC: 5-FU, Epirubicin, Cyclophosphamid; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor Typ 2; HR: Hormonrezeptor; pCR: pathologische Komplettremission.

Autor, Jahr	N	Stadium*	HR+/HER2–	HER2+	Triple-negativ	Chemotherapie
Zhang et al. 2013	301	II – III	46 %	72 %	69 %	51 % Taxane; 95 % der HER2+-Patientinnen erhielten Trastuzumab
Bouhney et al. 2014	756	pN+	21 %	65 %	49 %	75 % Anthrazykline und Taxane; 89 % der HER2+-Patientinnen erhielten Trastuzumab
Kim et al. 2015	415	pN+	29 %	49 %	54 %	86 % Anthrazykline und Taxane; 10 % der HER2+-Patientinnen erhielten Trastuzumab
Mamtani et al. 2016	195	pN+	21 %	82 %	47 %	97 % ddACT; 9 % Carboplatin; 100 % der HER2+-Patientinnen erhielten Trastuzumab + Pertuzumab
Tweigeri-AL et al. 2016	80	II – III	50 %	79 %	73 %	FEC; Cisplatin/Docetaxel; 100 % der HER2+-Patientinnen erhielten Trastuzumab
Diego et al. 2016	30	pN+	0 %	69 %	67 %	unbekannt; 100 % der HER2+-Patientinnen erhielten Trastuzumab
Axilläre pCR-Raten			21 – 50 %	49 – 79 %	47 – 73 %	

Die beiden Studien **SENTINA** [Kühn et al. 2013] und **Alliance-Z1071** (NCT00881361) [Boughey et al. 2013] zeigten, dass eine alleinige SLNB bei initial nodalpositiven Patientinnen nur eine begrenzte Vorhersage des ypN-Status (FNR über 10 %) ermöglicht, weshalb dieses Vorgehen nicht empfohlen wird.

Eine Metaanalyse untersuchte Studien mit pathologisch bestätigtem initial positivem Nodalstatus [Tee et al. 2018]. Ihr Ziel war es, die diagnostische Genauigkeit der SLNB nach NACT bei Patientinnen mit anfänglich nachgewiesenem nodalpositivem Mammakarzinom zu untersuchen und herauszufinden, ob die SLNB eine zuverlässige Alternative zur ALND darstellt. In Bezug auf die FNR wurden verschiedene Markierungstechniken und die Anzahl der entfernten Wächterlymphknoten analysiert. In vier Studien wurde die FNR von *Single-Tracer Mapping* im Vergleich zu *Dual-Tracer Mapping* für die SLNB nach NACT analysiert. Die kombinierte Schätzung der FNR für das *Dual-Tracer*

Mapping lag bei 11 %, im Vergleich zu 19 % bei *Single-Tracer Mapping* (**Abbildung 4**). Ein wichtiger Faktor zur Reduzierung der FNR bei SLNB scheint daher die Verwendung eines *Dual-Tracer Mappings*, das sowohl ein radioaktives Kolloid als auch einen blauen Farbstoff beinhaltet, zu sein. Die beiden Substanzen haben unterschiedliche Molekülgrößen sowie Transitzeiten und erhöhen dadurch die Detektionfähigkeit der Wächterlymphknoten. Die meisten in dieser Metaanalyse berücksichtigten Studien verwendeten dieses *Dual-Tracer-Mapping*-Verfahren. In sechs Studien wurde die FNR in Abhängigkeit von der Anzahl der nach NACT entfernten Wächterlymphknoten analysiert (**Abbildung 4**). Die kombinierte Schätzung der FNR betrug 20 % bei Entfernung eines Lymphknotens, 12 % bei Entfernung von zwei und 4 % bei Entfernung von drei oder mehr Lymphknoten. Mit zunehmender Anzahl der entfernten Lymphknoten sinkt die FNR. Die Identifizierung von drei oder mehr Lymphknoten nach NACT kann sich jedoch als schwierig erweisen.

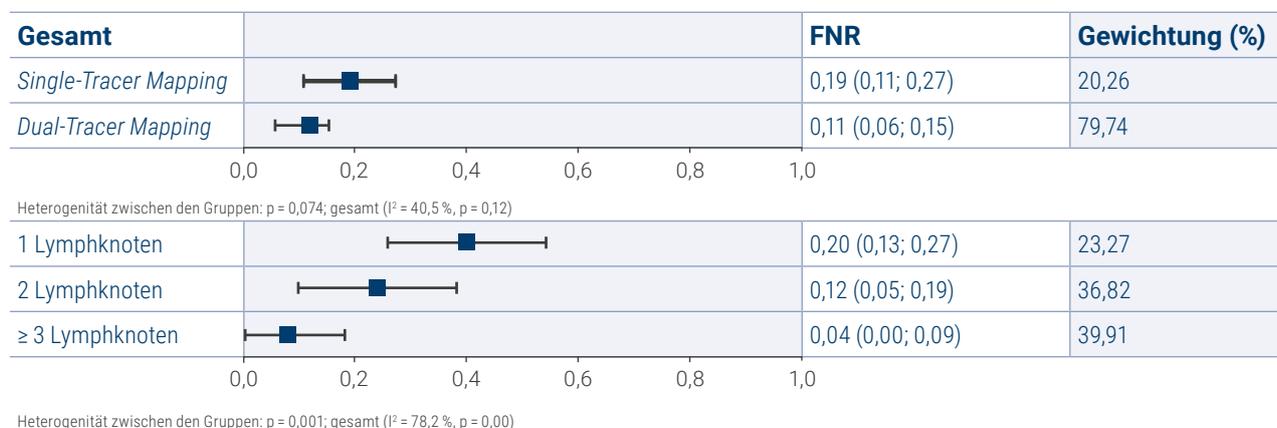


Abbildung 4: Identifikationsrate und FNR der SLNB nach neoadjuvanter Chemotherapie. Die Raten sind mit 95-prozentigen Konfidenzintervallen angegeben, modifiziert nach [Tee et al. 2018]. FNR: Falsch-Negativ-Rate; SLNB: *Sentinel Lymph Node Biopsy*.

In letzter Zeit hat sich der Fokus verstärkt auf die Markierung verdächtiger Lymphknoten verlagert. Das Einsetzen von Clips in verdächtige Lymphknoten während der Biopsie könnte die FNR der SLNB verringern [Tee et al. 2018]. Auf dem *San Antonio Breast Cancer Symposium 2022* wurden beide Seiten durch Expert*innen beleuchtet. Anhand einer Reihe von Studien wurde gezeigt, dass die Rate axillärer Rezidive nach alleiniger SLNB bei Patientinnen, bei denen nach

NACT eine Herabstufung von cN+ auf ypN0 erfolgte, im Durchschnitt nur bei 1,8 % lag [Barrio et al. 2021, Damin et al. 2021, Kahler-Ribeiro-Fontana et al. 2021, Piltin et al. 2020, Wong et al. 2021]. Andere Studien, u. a. die SenTa-Studie, kamen jedoch zu dem Schluss, dass ein geringes Krankheitsvolumen im Wächterlymphknoten nach NACT kein Indikator für ein geringes Risiko zusätzlicher positiver Axillaknoten ist [Kümmel et al. 2022, Moo et al. 2018]. Da die Aus-

wirkungen des Verbleibs chemotherapieresistenter Tumorzellen in der Axilla unklar sind, bleibt der Nachweis dieser Zellen im Wächterlymphknoten eine bedingte Indikation für ALND (AGO: ypN0 (i+) Wächterlymphknoten +/- für ALND).

Die **AXSANA/EUBREAST-3**-Studie (NCT04373655) ist eine prospektive, internationale, nicht interventionelle multizentrische Registerstudie, die onkologische Endpunkte und Lebensqualität für verschiedene operative Stagingtechniken (TAD, ALND, SLNB, TLNB) (**Tabelle 1, Seite 5**) bei Patientinnen mit anfänglich nodalpositivem Mammakarzinom untersucht, bei denen nach NACT ein klinisch negativer Lymphknotenstatus erreicht wurde [Banys-Paluchowski et al. 2021]. Alle Markierungsverfahren für die TLNB sind in der AXSANA-Studie zugelassen, was erstmals einen direkten Vergleich der verschiedenen TLNB-Techniken ermöglicht. Seit Juni 2020 wurden bereits mehr als 3.000 der geplanten

4.500 Patientinnen aus 23 teilnehmenden Ländern in die Studie eingeschlossen. Erste Ergebnisse für 1.135 Patientinnen wurden kürzlich publiziert [Hartmann et al. 2022]. Bei 22 % der Patientinnen wurden anfangs > 3 verdächtige Lymphknoten festgestellt. In 64 % der Fälle wurde der TLN markiert. Diese Markierung wurde bei 83 % der Patientinnen mit Clips/Coils vorgenommen, bei jeweils 8 % mit magnetischen Seeds oder einer Kohlenstoffsuspension und bei 1 % mit einem Radarmarker. Für 48 % der Patientinnen war nach einer NACT eine TAD oder eine umfassende ALND geplant. Lediglich 2 % sollten eine alleinige SLNB erhalten. Daraus folgt, dass an den deutschen AXSANA-Studienzentren die TAD und die ALND als die gängigsten chirurgischen Stagingverfahren nach einer NACT bei Patientinnen mit anfänglich positiven Lymphknoten beim primären Mammakarzinom eingesetzt werden. Die Markierung erfolgte dabei mit verschiedenen Markern. Die Endauswertung der Studie ist für 2030 geplant.

7 SENTINEL LYMPH NODE BIOPSY VERSUS TARGETED AXILLARY DISSECTION

Derzeit gibt es nur wenige Daten über die onkologische Sicherheit des Verzichts auf eine ALND bei nodalpositiven Patientinnen, die mit einer NACT auf ypN0 heruntergestuft werden. Darüber hinaus gibt es keinen Konsens darüber, welches axilläre Stagingverfahren in diesem Fall angewendet werden sollte: SLNB allein oder in Kombination mit TLNB (TAD). Ob die bei der TAD beobachtete Verringerung der FNR zu einer signifikanten Verringerung der axillären Rezidivrate führt, ist unbekannt. Die *Real-World*-Studie **EUBREAST-06** versucht, die onkologischen Ergebnisse nach Verzicht auf eine ALND bei Mammakarzinompatientinnen zu bewerten und die Raten der axillären Rezidive nach SLNB mit *Dual-Tracer Mapping* mit TAD zu vergleichen [Montagna et al. 2023]. Dafür wurden Daten von 19 Zentren des *Oncoplastic Breast Consortium* (OPBC) und des Netzwerks *European Breast Cancer Research Association of Surgical Trialists* (EUBREAST) gesammelt. Eingeschlossen wurden zum einen Patientinnen mit T1–4 biopsiebestätigtem N1-bis-3-Mammakarzinom, die eine NACT durchliefen, gefolgt von axillärem Staging durch SLNB mit *Dual-Tracer-Mapping* oder

TAD und die pathologisch lymphknotennegativ (**ypN0**) waren. Zur Bewertung der kumulativen Inzidenzraten für axilläre, lokoregionäre und invasive (lokoregionäre oder distante) Rezidive wurde eine konkurrierende Risikoanalyse durchgeführt. Dabei wurden 785 Patientinnen (565 mit SLNB und 220 mit TAD) eingeschlossen, die von Januar 2014 bis Dezember 2020 mit NACT und anschließender Operation behandelt wurden. Die Mehrheit (57 %) der Patientinnen hatte einen klinischen T2-Tumor und bei 95 % konnte eine N1-Erkrankung dokumentiert werden. Ein Großteil der Tumoren war HER2-positiv (55 %), 21 % waren tripelnegativ. Während sich die chemotherapeutische Behandlung der Patientinnen nur geringfügig unterschied – 81 % erhielten Chemotherapien auf Anthrazyklin- und Taxanbasis – variierten die NACT-Therapien zwischen Patientinnen, die mit TAD behandelt wurden, und solchen, die mit SLNB behandelt wurden. Alle Patientinnen mit HER2-positiven Tumoren erhielten eine Anti-HER2-Therapie. Eine axilläre Strahlentherapie wurde bei 76 % der Patientinnen durchgeführt und zwar häufiger bei Patientinnen nach TAD (82 % TAD

vs. 74 % SLNB, $p = 0,017$). Ein pathologisches vollständiges Ansprechen der Brust (hier definiert als ypT0/is) war bei den Patientinnen, die sich einer TAD unterzogen, häufiger (80 % TAD vs. 66 % SLNB, $p < 0,001$). Dieses Ergebnis ist jedoch nicht offensichtlich nachvollziehbar, da beide Gruppen gleich behandelt wurden. Die TAD-Lokalisierung erfolgte bei 46 % der Patientinnen mit Draht, bei 40 % mit radioaktiven Seeds, bei 5 % mit Ultraschall, bei 2 % mit Tätowierung und bei 7 % mit einer Kombination dieser Techniken. In 94 % der TAD-Fälle wurde der markierte Lymphknoten erfolgreich entnommen. Die mediane Anzahl der entfernten Lymphknoten war in der TAD-Gruppe niedriger als in der SLNB-Gruppe [3 (Interquartilsabstand [IQR] 3 – 5) vs. 4 (IQR 3 – 5), $p < 0,001$], ebenso die mediane Anzahl der Sentinel-Lymphknoten [3 (IQR 2 – 4) vs. 4 (IQR 3 – 5), $p < 0,001$]. Die 5-Jahres-Raten eines axillären, eines lokoregionären und eines invasiven Rezidivs in der gesamten Kohorte betragen 1,1 %

(95%-KI 0,39 – 2,4 %), 3,1 % (95%-KI 1,6 – 5,3 %) bzw. 10 % (95%-KI 7,6 – 13 %). Es gab keinen Unterschied in der kumulativen Zwei-Jahres-Inzidenz des axillären Rezidivs bei Patientinnen nach TAD und solchen, die mit SLNB behandelt wurden (0 % vs. 0,9 %, $p = 0,19$). Diese Erkenntnisse deuten darauf hin, dass ein frühes axilläres Rezidiv nach Verzicht auf ALND bei Patientinnen, die durch eine NACT erfolgreich von cN+ auf ypN0 heruntergestuft wurden, sowohl nach SLNB als auch nach TAD selten auftritt. Bei der TAD war die Rate nicht signifikant niedriger als bei SLNB. Obwohl weitere langfristige Beobachtungen notwendig sind, um diese Ergebnisse zu bestätigen, scheint der Hauptvorteil der TAD darin zu liegen, die Anzahl der entfernten Lymphknoten zu reduzieren. Insgesamt deuten diese Ergebnisse darauf hin, dass bei Patientinnen, die nach erfolgreicher NACT eine Rückstufung auf nodalnegative Erkrankung erreichen, auf eine ALND verzichtet werden kann.

8 STRAHLENTHERAPIE NACH NACT UND OPERATION

Bei der Lymphknotendissektion werden Tumorzellen entfernt, die sich bei Patientinnen mit Mammakarzinom auf nahe gelegene Lymphknoten ausgebreitet haben. Bei der Strahlentherapie werden hochenergetische Röntgenstrahlen oder Protonen eingesetzt, um Tumorzellen abzutöten. Durch die Strahlentherapie soll das Rezidivrisiko nach der Operation (und NACT) gesenkt werden. Es ist jedoch noch nicht bekannt, ob die Strahlentherapie allein oder zusammen mit einer Lymphknotendissektion bei der Behandlung von Patientinnen mit Mammakarzinom, die zuvor mit NACT und Operation behandelt wurden, besser wirkt.

In der randomisierten Phase-III-Studie **ALLIANCE A11202** (NCT01901094) wird die Wirksamkeit von ALND plus Bestrahlung mit einer alleinigen Bestrahlung bei klinisch nodalpositiven Patientinnen, die bei SLNB nach NACT nodalpositiv blieben, verglichen. Die primären Endpunkte der Studie sind lokoregionale Rezidive und Überleben. Fokus der Studie liegt auf der Inzidenz von Lymphödemen, wobei die Unterschiede in der Toxizität zwischen Axillarchirurgie und Bestrahlung zusammen im Vergleich zur alleinigen Bestrahlung herausgearbeitet werden sollen.

9 FAZIT

Die Charakterisierung von Mammakarzinomen aufgrund von HR, HER2-Status und intrinsischen Subtypen ermöglicht eine individualisierte und zielgerichtete Therapieentscheidung. Der Lymphknotenstatus ist weiterhin ein wichtiger Prognosefaktor und beeinflusst die Entscheidung in Bezug auf das operative Vorgehen, die Radiotherapie auch nach einer neoadjuvanten Therapie (NACT).

Die SLNB hat sich als weniger invasive Methode zur Bewertung des axillären Lymphknotenstatus etabliert und ersetzt in vielen Fällen die Axilladissektion (ALND). In Europa laufen derzeit Studien, um zu untersuchen, ob bei bestimmten Fällen von frühem Mammakarzinom auf das operative axilläre Staging verzichtet werden kann.

Die neoadjuvante Therapie vor operativer Behandlung beim Mammakarzinom dient dazu, den Tumor zu verkleinern oder seine Biologie zu beeinflussen, dessen

chirurgische Entfernung zu erleichtern und die individuell beste Behandlung zu identifizieren. Nach Abschluss der NACT erfolgt das operative axilläre Staging, bei dem die Wahl des Verfahrens von verschiedenen Faktoren abhängt, einschließlich des initialen Lymphknotenstatus. Die Verwendung von Indocyaningrün (ICG) als Marker in der SLNB zeigt vielversprechende Ergebnisse und könnte radioaktive *Tracer* und Blaufarbstoff ersetzen.

Insgesamt bieten diese Entwicklungen vielversprechende Möglichkeiten für eine individualisierte und weniger invasive Behandlung. Die ASCO empfiehlt bereits den Verzicht auf das operative axilläre Staging bei älteren Patientinnen mit bestimmten Tumorprofilen, während die AGO dies nur bei Vorliegen von zusätzlichen Komorbiditäten in Betracht zieht. Weitere Studien und Langzeitbeobachtungen sind jedoch notwendig, um die Sicherheit und Wirksamkeit dieser Ansätze zu bestätigen.

10 LITERATUR

- AGO.** (Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e. V.). Empfehlungen gynäkologische Onkologie Kommission Mamma. 2023. <https://www.ago-online.de/leitlinien-empfehlungen/leitlinien-empfehlungen/kommission-mamma>, abgerufen am: 14.06.2023
- AWMF.** S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Version 4.4, 2021, AWMF Registernummer: 032-0450L. 2021. <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mammakarzinom/>, abgerufen am: 09.02.2022
- Banys-Paluchowski M,** Gasparri ML, de Boniface J, et al. Surgical management of the axilla in clinically node-positive breast cancer patients converting to clinical node negativity through neoadjuvant chemotherapy: current status, knowledge gaps, and rationale for the EUBREAST-03 AXSANA study. *Cancers (Basel)* 2021;13(7)
- Barrio AV,** Montagna G, Mamtani A, et al. Nodal recurrence in patients with node-positive breast cancer treated with sentinel node biopsy alone after neoadjuvant chemotherapy – a rare event. *JAMA Oncol* 2021;7(12):1851–5
- Baumann FT,** Beuth J, Bringezu G, et al. Sekundäre Lymphödeme. In: Bringezu G, Schreiner O (Hrsg.). *Lehrbuch der Entstauungstherapie: Grundlagen, Beschreibung und Bewertung der Verfahren, Behandlungskonzepte für die Praxis.* Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, 2014;395–446
- Boughey JC,** McCall LM, Ballman KV, et al. Tumor biology correlates with rates of breast-conserving surgery and pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: findings from the ACOSOG Z1071 (Alliance) Prospective Multicenter Clinical Trial. *Ann Surg* 2014;260(4):608–14; discussion 14–6
- Boughey JC,** Suman VJ, Mittendorf EA, et al. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer: the ACOSOG Z1071 (Alliance) clinical trial. *Jama* 2013;310(14):1455–61
- Brackstone M,** Baldassarre FG, Perera FE, et al. Management of the axilla in early-stage breast cancer: Ontario Health (Cancer Care Ontario) and ASCO Guideline. *J Clin Oncol* 2021;39(27):3056–82
- Bray F,** McCarron P, Parkin DM. The changing global patterns of female breast cancer incidence and mortality. *Breast Cancer Res* 2004;6(6):229–39
- Chapdelaine AG,** Sun G. Challenges and opportunities in developing targeted therapies for triple negative breast cancer. *Biomolecules* 2023;13(8):1207
- Cheang MC,** Martin M, Nielsen TO, et al. Defining breast cancer intrinsic subtypes by quantitative receptor expression. *Oncologist* 2015;20(5):474–82
- Cortazar P,** Zhang L, Untch M, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet* 2014;384(9938):164–72
- Damin AP,** Zancan M, Melo MP, et al. Sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer: guiding a more selective axillary approach. *Breast Cancer Res Treat* 2021;186(2):527–34
- de Moor JS,** Mariotto AB, Parry C, et al. Cancer survivors in the United States: prevalence across the survivorship trajectory and implications for care. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2013;22(4):561–70
- Deutsch M,** Land S, Begovic M, et al. The incidence of arm edema in women with breast cancer randomized on the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project study B-04 to radical mastectomy versus total mastectomy and radiotherapy versus total mastectomy alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70(4):1020–4
- Diego EJ,** McAuliffe PF, Soran A, et al. Axillary staging after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: a pilot study combining sentinel lymph node biopsy with radioactive seed localization of pre-treatment positive axillary lymph nodes. *Ann Surg Oncol* 2016;23(5):1549–53
- Eroles P,** Bosch A, Perez-Fidalgo JA, et al. Molecular biology in breast cancer: intrinsic subtypes and signaling pathways. *Cancer Treat Rev* 2012;38(6):698–707
- Fernandez-Gonzalez S,** Faló C, Pla MJ, et al. The shift from sentinel lymph node biopsy performed either before or after neoadjuvant systemic therapy in the clinical negative nodes of breast cancer patients. Results, and the advantages and disadvantages of both procedures. *Clin Breast Cancer* 2018;18(1):71–7
- Fisher B,** Bryant J, Wolmark N, et al. Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. *J Clin Oncol* 1998;16(8):2672–85
- Fisher B,** Jeong JH, Anderson S, et al. Twenty-five-year follow-up of a randomized trial comparing radical mastectomy, total mastectomy, and total mastectomy followed by irradiation. *N Engl J Med* 2002;347(8):567–75
- Fleissig A,** Fallowfield LJ, Langridge CI, et al. Post-operative arm morbidity and quality of life. Results of the ALMANAC randomised trial comparing sentinel node biopsy with standard axillary treatment in the management of patients with early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2006;95(3):279–93
- Gentilini O,** Veronesi U. Abandoning sentinel lymph node biopsy in early breast cancer? A new trial in progress at the European Institute of Oncology of Milan (SOUND: Sentinel node vs Observation after axillary UltraSound). *Breast* 2012;21(5):678–81
- Giuliano AE,** Hunt KK, Ballman KV, et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *Jama* 2011;305(6):569–75
- Goonawardena J,** Yong C, Law M. Use of indocyanine green fluorescence compared to radioisotope for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer: systematic review and meta-analysis. *Am J Surg* 2020;220(3):665–76
- 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(9):935–40
- Guarneri V,** Broglio K, Kau SW, et al. Prognostic value of pathologic complete response after primary chemotherapy in relation to hormone receptor status and other factors. *J Clin Oncol* 2006;24(7):1037–44
- Hartmann S,** Kühn T, Hauptmann M, et al. Axillary staging after neoadjuvant chemotherapy for initially node-positive breast carcinoma in Germany: initial data from the AXSANA study. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2022;82(9):932–40
- Jinno H,** Inokuchi M, Ito T, et al. The Japanese Breast Cancer Society clinical practice guideline for surgical treatment of breast cancer, 2015 edition. *Breast Cancer* 2016;23(3):367–77
- Kahler-Ribeiro-Fontana S,** Pagan E, Magnoni F, et al. Long-term standard sentinel node biopsy after neoadjuvant treatment in breast cancer: a single institution ten-year follow-up. *Eur J Surg Oncol* 2021;47(4):804–12
- Kim JY,** Park HS, Kim S, et al. Prognostic nomogram for prediction of axillary pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy in cytologically proven node-positive breast cancer. *Medicine (Baltimore)* 2015;94(43):e1720
- Kühn T,** Bauerfeind I. Management der Axilla 2022: Wann und wie operieren wir noch? *Der Gynäkologe* 2022;55(5):306–14
- Kühn T,** Bauerfeind I, Fehm T, et al. Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): a prospective, multicentre cohort study. *Lancet Oncol* 2013;14(7):609–18

- Kümmel S**, Heil J, Rueland A, et al. A prospective, multicenter registry study to evaluate the clinical feasibility of targeted axillary dissection (TAD) in node-positive breast cancer patients. *Ann Surg* 2022;276(5):e553-e62
- Lyman GH**, Temin S, Edge SB, et al. Sentinel lymph node biopsy for patients with early-stage breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2014;32(13):1365–83
- Mamtani A**, Barrio AV, King TA, et al. How often does neoadjuvant chemotherapy avoid axillary dissection in patients with histologically confirmed nodal metastases? Results of a prospective study. *Ann Surg Oncol* 2016;23(11):3467–74
- Mathews JC**, Nadeem S, Levine AJ, et al. Robust and interpretable PAM50 reclassification exhibits survival advantage for myoepithelial and immune phenotypes. *npj Breast Cancer* 2019;5(1):30
- Montagna G**, Mrdutt M, Botty A, et al. Oncological outcomes following omission of axillary lymph node dissection in node positive patients downstaging to node negative with neoadjuvant chemotherapy: the OPBC-04/EUBREAST-06/OMA study *Cancer Res* 2023;83(5 Suppl):Abstract nr GS4–02
- Moo TA**, Edelweiss M, Hajiyeva S, et al. Is low-volume disease in the sentinel node after neoadjuvant chemotherapy an indication for axillary dissection? *Ann Surg Oncol* 2018;25(6):1488–94
- Nguyen CL**, Zhou M, Easwaralingam N, et al. Novel dual tracer indocyanine green and radioisotope versus gold standard sentinel lymph node biopsy in breast cancer: the GREENORBLUE trial. *Ann Surg Oncol* 2023;30(11):6520–7
- 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(7):1139–47
- Perou CM**, Sørlie T, Eisen MB, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000;406(6797):747–52
- Pilewskie M**, Morrow M. Axillary nodal management following neoadjuvant chemotherapy: a review. *JAMA Oncol* 2017;3(4):549–55
- Piltin MA**, Hoskin TL, Day CN, et al. Oncologic outcomes of sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2020;27(12):4795–801
- Reimer T**, Glass A, Botteri E, et al. Avoiding axillary sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant systemic therapy in breast cancer: rationale for the prospective, multicentric EUBREAST-01 trial. *Cancers* 2020;12(12):3698
- Reimer T**, Stachs A, Nekljudova V, et al. Restricted axillary staging in clinically and sonographically node-negative early invasive breast cancer (c/iT1–2) in the context of breast conserving therapy: first results following commencement of the intergroup-sentinel-mamma (INSEMA) trial. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2017;77(2):149–57
- Schwartz GF**, Giuliano AE, Veronesi U. Proceedings of the consensus conference on the role of sentinel lymph node biopsy in carcinoma of the breast, April 19–22, 2001, Philadelphia, Pennsylvania. *Cancer* 2002;94(10):2542–51
- Senkus E**, Kyriakides S, Penault-Llorca F, et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013;24 Suppl 6:vi7–23
- Setiawan VW**, Monroe KR, Wilkens LR, et al. Breast cancer risk factors defined by estrogen and progesterone receptor status: the multiethnic cohort study. *Am J Epidemiol* 2009;169(10):1251–9
- Sung H**, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2021;71(3):209–49
- Tadros AB**, Yang WT, Krishnamurthy S, et al. Identification of patients with documented pathologic complete response in the breast after neoadjuvant chemotherapy for omission of axillary surgery. *JAMA Surg* 2017;152(7):665–70
- Tee SR**, Devane LA, Evoy D, et al. Meta-analysis of sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in patients with initial biopsy-proven node-positive breast cancer. *Br J Surg* 2018;105(12):1541–52
- Thompson W**, Argáez C. CADTH Rapid Response Reports (Hrsg.). Magnetic localization system for sentinel lymph node biopsy: a review of the diagnostic accuracy, cost-effectiveness, and guidelines. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health Copyright © 2020 Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Ottawa (ON), 2020
- Toh U**, Iwakuma N, Mishima M, et al. Navigation surgery for intraoperative sentinel lymph node detection using Indocyanine green (ICG) fluorescence real-time imaging in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2015;153(2):337–44
- Tweigeri-AL T**, AlSayed A, Alawadi S, et al. A multicenter prospective phase II trial of neoadjuvant epirubicin, cyclophosphamide, and 5-fluorouracil (FEC100) followed by cisplatin-docetaxel with or without trastuzumab in locally advanced breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2016;77(1):147–53
- Untch M**, Gerber B, Möbus V, et al. St.-Gallen-Konferenz 2011 zum primären Mammakarzinom. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde* 2011;71(05):381–90
- van Roozendaal LM**, Vane MLG, van Dalen T, et al. Clinically node negative breast cancer patients undergoing breast conserving therapy, sentinel lymph node procedure versus follow-up: a Dutch randomized controlled multicentre trial (BOOG 2013–08). *BMC Cancer* 2017;17(1):459
- von Minckwitz G**, Huang CS, Mano MS, et al. Trastuzumab emtansine for residual invasive HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2019;380(7):617–28
- von Minckwitz G**, Untch M, Blohmer JU, et al. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. *J Clin Oncol* 2012;30(15):1796–804
- Waks AG**, Winer EP. Breast cancer treatment: a review. *Jama* 2019;321(3):288–300
- Wihlfahrt K**, Hartmann S, Fröhlich S, et al. Operative Therapie der Axilla – Ist weniger mehr? *Die Gynäkologie* 2023;56(5):310–5
- Wihlfahrt K**, Ruf F, Kühn T, et al. Operative Therapie der Axilla im Kontext neoadjuvanter Chemotherapie. *Gyn* 2022;27:1–7
- Wong SM**, Basik M, Florianova L, et al. Oncologic safety of sentinel lymph node biopsy alone after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2021;28(5):2621–9
- Yin R**, Ding LY, Wei QZ, et al. Comparisons of ICG-fluorescence with conventional tracers in sentinel lymph node biopsy for patients with early-stage breast cancer: a meta-analysis. *Oncol Lett* 2021;21(2):114
- Zentrum für Krebsregisterdaten**. Brustkrebs (Mammakarzinom). https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Brustkrebs/brustkrebs_node_abgerufen_am_12.07.2023
- Zhang GC**, Zhang YF, Xu FP, et al. Axillary lymph node status, adjusted for pathologic complete response in breast and axilla after neoadjuvant chemotherapy, predicts differential disease-free survival in breast cancer. *Curr Oncol* 2013;20(3):e180–92



<https://cmemedipoint.de/gynaekologie/lymphknotenbiopsie-mammakarzinom/>

LERNKONTROLLFRAGEN

Die Lernkontrollfragen lassen sich **online** beantworten.

Bitte kreuzen Sie jeweils nur **eine** Antwort an.

1. Wie hoch ist der Anteil der Patientinnen, bei denen zum Zeitpunkt der **Erstdiagnose ein frühes Mammakarzinom** diagnostiziert wird?
 - a. 55 %
 - b. 67 %
 - c. 86 %
 - d. 94 %
 - e. 98 %

2. Bei Patientinnen mit nicht metastasiertem Mammakarzinom ist bis heute eine operative Therapie indiziert. In wieviel Prozent der Fälle wird heutzutage eine **brusterhaltende Operation (BEO)** durchgeführt?
 - a. Unter 15 %
 - b. 15 – 25 %
 - c. 40 – 50 %
 - d. 60 – 70 %
 - e. 70 – 80 %

3. Was ist der sogenannte **Wächterlymphknoten** oder **Sentinel Lymph Node**?
 - a. Der erste Lymphknoten in der Lymphdrainagebahn des Tumors
 - b. Ein vom Tumor befallener Lymphknoten
 - c. Ein beliebiger ipsilateraler Lymphknoten
 - d. Der nächstgelegene mediastinale Lymphknoten
 - e. Der nächste inguinale Lymphknoten

4. Welche Aussage zur **Sentinel Lymph Node Biopsy (SLNB)** **stimmt nicht**?
 - a. Die Identifizierung des Wächterlymphknotens erfolgt durch präoperative intramammäre Injektion.
 - b. Es gibt verschiedene Methoden zur Markierung des Wächterlymphknotens, darunter die Verwendung eines radioaktiven Stoffs wie Technetium-99m oder eines Farbstoffs wie Indocyaningrün (ICG).
 - c. Während des chirurgischen Eingriffs wird ein Geigerzähler verwendet, um den Standort des radioaktiven Lymphknotens zu lokalisieren und ihn zu entfernen.
 - d. Auch wenn der Wächterlymphknoten frei von Tumorzellen ist, sollte unbedingt eine umfangreiche *Axillary Lymph Node Dissection* (ALND) durchgeführt werden.
 - e. Oft wird eine Kombination aus *Radiotracer* und Färbung verwendet.

5. Welcher Farbstoff wird von der Europäischen Gesellschaft für Medizinische Onkologie (ESMO) und der Japanische Brustkrebsgesellschaft (JBCS) als die **einzigste empfohlene Alternative zu Radioisotopen (RI)** definiert?
 - a. Fluorescein
 - b. Indocyaningrün
 - c. Trypanblau
 - d. Giemsa-Farbstoff
 - e. *Methylene Blue*

6. Welche ist die richtige Definition der Targeted Axillary Dissection (TAD)?

- a. Systematische Entfernung der axillären Lymphknoten aus Level I, II (ggf. III)
- b. Gezielte Entfernung der Lymphknoten nach neoadjuvanter Chemotherapie (NACT), die vor der NACT suspekt waren (cN+)
- c. Kombination aus SLNB und Targeted Lymph Node Biopsy (TLNB)
- d. Systematische Entfernung aller metastasierten Lymphknoten (cN+)
- e. Kombination aus SLNB und ALND

7. Welche Aussage zur NACT stimmt nicht?

- a. Sie bietet die Möglichkeit, die Tumorbiologie zu beeinflussen und die Wirksamkeit bestimmter Behandlungen zu testen, um die bestmögliche Therapie für die individuelle Patientin zu identifizieren.
- b. Die NACT hat keine Auswirkungen auf die Tumorgroße.
- c. Die NACT kann die Transformation von einem nodalpositiven Status vor der NACT (cN+) zu einem nodalnegativen Status nach der Behandlung (yN0) ermöglichen.
- d. Wenn eine NACT durchgeführt wird, erfolgt das operative axilläre Staging nach Abschluss der Therapie.
- e. Bei etwa 40 % der Patientinnen kann durch die NACT eine Verkleinerung der Betroffenen Lymphknoten (nodales Downstaging) erreicht werden.

8. Der Anteil der Patientinnen mit einer Konversion cN+ zu ycN0 wird aufgrund der verbesserten, patientinnenindividuellen therapeutischen Ansätze immer größer. In welchem Bereich – u. a. in Abhängigkeit vom Tumorsubtyp – bewegt sich deren Anteil in aktuellen Studien?

- a. Zwischen 5 und 10 %
- b. Zwischen 10 und 20 %
- c. Zwischen 30 und 50 %
- d. Zwischen 60 und 80 %
- e. Zwischen 90 und 95 %

9. Welche der folgenden Markierungen für verdächtige Lymphknoten gibt es nicht (bzw. sind nicht üblich)?

- a. Clips/Coils
- b. Magnetische Seeds
- c. Kohlenstoffsuspension
- d. Radarmarker
- e. Mikrochips

10. Wie hoch war der Anteil an Patientinnen aus der AXSANA/EUBREAST-3-Studie, die eine alleinige SLNB erhalten sollten?

- a. 2 %
- b. 5 %
- c. 10 %
- d. 50 %
- e. 85 %

IMPRESSUM

AUTOR/EN

Prof. Dr. med. Nicolai Maass

Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
Arnold-Heller-Straße 3, Haus C
24105 Kiel

INTERESSENKONFLIKTE

Amgen, AstraZeneca, Clovis Oncology, Daiichi Sankyo, Gilead, Lilly, MSD, Mylan, Novartis, Pierre Fabre, Pfizer, Roche, Seagen

PD Dr. med. Mohamed Elessawy, M.D.

Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
Arnold-Heller-Straße 3, Haus C
24105 Kiel

INTERESSENKONFLIKTE

AstraZeneca, Daiichi Sankyo, Gilead, Lilly, MSD, Novartis, Pierre Fabre

REDAKTION & LAYOUT

Dr. Dagmar Stumpfe & Lisa Sander
KW MEDIPOINT, Bonn

Die Zertifizierung dieser Fortbildung durch die Bayerische Landesärztekammer wurde von CME MEDIPOINT, Neusäß organisiert.

Diese Fortbildung wurde von Novartis Pharma GmbH mit insgesamt 21.874,- € finanziert.
Die Ausarbeitung der Inhalte der Fortbildung wird dadurch nicht beeinflusst.

BEGUTACHTUNG

Diese Fortbildung wurde von zwei unabhängigen Gutachtern auf wissenschaftliche Aktualität, inhaltliche Richtigkeit und Produktneutralität geprüft. Jeder Gutachter unterzeichnet eine Konformitätserklärung.

Diese Fortbildung ist auf www.cmemedipoint.de online verfügbar.