

DISSERTATION

„Targeted axillary dissection“ bei nodal positivem
Mammakarzinom-Patienten nach neoadjuvanter
Chemotherapie: eine prospektive, multizentrische
Registerstudie

„Targeted axillary dissection“ in nodal positive breast
carcinoma patients after neoadjuvant chemotherapy: a
prospective, multicenter registry study

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von
Christine Lena Meyer geb. Seiberling

Erstbetreuung: Priv.-Doz. Dr. med. Mattea Reinisch

Datum der Promotion: 29.11.2024

Vorwort

Teilergebnisse wurden bereits veröffentlicht:

Kuemmel S, Heil J, Rueland A, Seiberling C, Harrach H, Schindowski D, Lubitz J, Hellerhoff K, Ankel C, Graßhoff S, Deuschle P, Hanf V, Belke K, Dall P, Dorn J, Kaltenecker G, Kuehn T, Beckmann U, Potenberg J, Blohmer J, Kostara A, Breit E, Holtschmidt J, Traut E, Reinisch M, A Prospective, Multicenter Registry Study to Evaluate the Clinical Feasibility of Targeted Axillary Dissection (TAD) in Node-Positive Breast Cancer Patients. *Ann Surg* [Internet]. 2022 Nov 1 [cited 2023 Mar 1];276(5):e553-e562. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33156057/>

Inhalt

I. Tabellenverzeichnis	3
II. Abbildungsverzeichnis	4
III. Abkürzungsverzeichnis	5
IV. Abstract.....	6
1 Einleitung.....	10
1.1 Das Mammakarzinom.....	10
1.1.1 Definition und Epidemiologie	10
1.1.2 Stadieneinteilung	11
1.1.3 Risiko und prognostische Faktoren.....	13
1.2 Entwicklung der operativen Therapie	14
1.2.1 Deeskalation des operativen Vorgehens der Mamma	14
1.2.2 Deeskalation der Axilladisektion.....	15
1.3 Neoadjuvanz	19
1.4 Entwicklung der zielgerichteten Axillachirurgie.....	19
1.5 Ziel der Studie	21
2 Methodik.....	22
2.1 Studiendesign.....	22
2.2 Studienpopulation.....	22
2.3 Studiendurchführung	23
2.4 Datenerhebung.....	25
2.4.1 Einschluss.....	25
2.4.2 Präoperative Maßnahmen	25
2.4.3 Operation	26
2.5 Pathologie	26
2.6 Datenerfassung und Datenauswertung	26
2.7 Statistik.....	27

3	Ergebnisse	29
3.1	Detektionsrate des Targeted-Lymphknotens und beeinflussende Faktoren der Detektionsrate.....	33
3.2	Falsch-negativ-Rate und negativ prädiktiver Wert der zielgerichteten Lymphknoten-Entfernung.....	38
3.3	Targeted-Axillary-Dissektion als axilläres Staging der Patientinnen.....	40
3.4	Falsch-negativ-Rate und negativ prädiktiver Wert der Targeted-Axillary- Dissektion	41
4	Diskussion	44
5	Zusammenfassung und Schlussfolgerung	49
6	Literaturverzeichnis	50
	Eidesstattliche Versicherung	67
	Anteilerklärung an etwaiger erfolgter Publikation	69
	Lebenslauf	70
	Publikationsliste	72
	Danksagung	74
	Statistische Bescheinigung	75

I. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Einteilung der Größe von Brusttumoren (Wittekind, Meyer und Bootz, 2002)	12
Tabelle 2: Einteilung des Lymphknoten-Befalls von Brusttumoren (Wittekind, Meyer und Bootz, 2002)	12
Tabelle 3: Einteilung der Fernmetastasierung (Wittekind, Meyer und Bootz, 2002) .	13
Tabelle 4: Stadieneinteilung von Mammakarzinomen (Wittekind, Meyer und Bootz, 2002)	13
Tabelle 5: Tumorgrading.....	14
Tabelle 6: Häufigkeit der verwendeten Clip-Fabrikate	30
Tabelle 7: Präoperative Erkennbarkeit der verwendeten Clip-Fabrikate bei den 473 Patientinnen, welche eine neoadjuvante Systemtherapie erhielten.....	31
Tabelle 8: Klinische und Behandlungsmerkmale von 473 Patientinnen, welche eine neoadjuvante Chemotherapie erhielten.....	32
Tabelle 9: Klinische Merkmale und Detektion relevanter Lymphknoten in drei Patientinnenuntergruppen, die eine neoadjuvante Chemotherapie erhielten	34
Tabelle 10: Variablen im Zusammenhang mit der intraoperativen Entdeckung von geklippten Lymphknoten bei 423 Patientinnen, die sich einer targeted axillary dissection unterzogen.....	37
Tabelle 11: Klinische Genauigkeit der TAD in Abhängigkeit von der Anzahl der entfernten Lymphknoten.....	41
Tabelle 12: Klinische Genauigkeit der TLNB, SLNB und TAD (n = 77), unterteilt nach Tumorsubgruppen	42

II. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Studiendesign	24
Abbildung 2: Lage der Clips in Bezug auf den Lymphknoten bei der sonografischen Kontrolle.	30
Abbildung 4: Flussdiagramm der klinisch nodal positiven Patientinnen = Hauptkollektiv der Analyse	33
Abbildung 5: Flussdiagramm der Patientinnen mit neoadjuvanter Chemotherapie und versuchter zielgerichteter axillärer Dissektion.....	36
Abbildung 6: Kombinierte Auswirkung der Sichtbarkeit des Targeted-Lymphknotens auf präoperativen Ultraschallbildern und des ycN0/ycN+-Status auf die Detektionsrate des Targeted-Lymphknotens	38
Abbildung 7: Flussdiagramm von 203 Patientinnen, die sich nach abgeschlossener neoadjuvanter Chemotherapie erfolgreich einer Targeted-Lymphknoten-Entfernung und Axilladissektion unterzogen	39
Abbildung 8: Flussdiagramm von 473 nodal positiven Patientinnen, die eine neoadjuvante Chemotherapie bekommen haben	40

III. Abkürzungsverzeichnis

AGO	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie
ALND	Axilladisektion
BC	breast cancer
BET	Brusterhaltende Therapie
cCR	klinische Komplettremission
CI	Konfidenzintervall
cN+	klinisch suspekter Lymphknoten
CRF	case report form
DCIS	Carcinoma in situ
DR	Detektionsrate
ER	Östrogenrezeptor
FNR	Falsch-negativ-Rate
H&E	Hämatoxylin-Eosin-Färbung
HER2	epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2
HR	Hormonrezeptor
IHC	Zytokeratin-Immunhistochemie
Ki67	Proliferationsindex
M	Musculus
MARI	marking the axillary lymph node with radioactive ioding
MG	Mammografie
N	Nervus
NPV	negativ prädiktiver Wert
NST	neoadjuvante Systemtherapie
pCR	pathologische Komplettremission
PR	Progesteronrezeptor
SLN	Sentinel-Lymphknoten
SLNB	Sentinel-Lymphknoten-Biopsie
TAD	zielgerichtete Axilladisektion
TLN	clipmarkierter Lymphknoten
TLNB	Targeted-Lymphknoten-Biopsie
TNBC	dreifach negatives Mammakarzinom
ycN0	klinisch unauffälliger Lymphknoten nach neoadjuvanter Therapie
ypN+	histologisch gesicherter Lymphknoten Befall nach neoadjuvanter Therapie

IV. Abstract

Im Laufe der letzten Jahrzehnte konnten die Axillachirurgie bei Mammakarzinom immer weiter deeskaliert und Morbidität, Lymphödeme und chronische Schmerzen signifikant reduziert werden. Im Rahmen der SenTa-Studie wurden Patientinnen mit klinisch suspekten Lymphknoten (cN+) und durchgeführter neoadjuvanter Systemtherapie (NST) eingeschlossen, um die Durchführbarkeit und Genauigkeit der zielgerichteten Axilladisektion (TAD) in der klinischen Routine zu überprüfen. Nach Stanzbiopsie des cN+ erfolgte die anschließende Markierung mittels Clipseinlage.

Im Rahmen der TAD werden sowohl der Sentinel-Lymphknoten (SLN) als auch der clipmarkierte Lymphknoten (TLN) gezielt entfernt. Bislang fehlten jedoch Daten, die die Durchführbarkeit und operative Sicherheit der TAD im klinischen Alltag belegten.

Die SenTa-Studie ist eine prospektive Registerstudie, die an 50 deutschen Brustzentren durchgeführt wurde. Eingeschlossen wurden Patientinnen mit invasivem Mammakarzinom und positivem Nodalstatus. Der TLN wurde mit einem beliebigen titanbasierten Clip markiert. Nach der NST wurde das operative Vorgehen im Bereich der Axilla dem behandelnden Arzt überlassen. Es konnte eine alleinige Sentinel-Lymphknoten-Biopsie (SLNB) mit oder ohne Targeted-Lymphknoten-Biopsie (TLNB) und/oder Axilladisektion (ALND) erfolgen. Die wichtigsten Endpunkte der Studie waren die Detektionsrate (DR) sowie die Falsch-negativ-Rate (FNR) von TLNB und TAD.

Zwischen Januar 2017 und Oktober 2018 wurde bei 548 Patientinnen ein Clip in den stanzbiopsisch gesicherten pathologischen axillären Lymphknoten eingelegt. Davon erhielten 473 Patientinnen eine NST. Bei 329 von 423 Patientinnen, welche im Anschluss eine TLNB erhielten, war diese erfolgreich (DR: 77,8%; 95% Konfidenzintervall (CI): 74,0 bis 82,0). Die TAD wurde bei 229 Patientinnen versucht und konnte bei 199 erfolgreich durchgeführt werden (DR: 86,9%; 95% CI: 81,8 bis 91,0). Bei 129 dieser Patientinnen entsprach der SLN dem TLN (64,8%). Bei 203 Patientinnen, welche eine erfolgreiche TLNB erhielten, wurde zusätzlich eine ALND durchgeführt (61,7%). 111 (54,7%) von ihnen waren nach NST weiterhin nodal positiv (ypN+). Die FNR des TLNB betrug somit 7,2% (8 von 111; 95% CI: 3,1 bis 13,6). Bei 77 der 199 Patientinnen, welche eine erfolgreiche TAD erhielten, wurde zusätzlich eine ALND durchgeführt. Bei 46 von diesen 77 konnten in der ALND

Lymphknotenmetastasen gefunden werden. Bei zwei der 46 Patientinnen mit positiver ALND war der TAD jedoch negativ. Die FNR der TAD lag somit bei 4,3% (2 / 46; 95% CI: 0,5 bis 14,8). Die Detektionsrate des Vision Clips® lag somit bei 77,3% (259 von 335).

Die SenTa-Studie konnte anhand von Real-World-Daten die Durchführbarkeit der TAD im klinischen Alltag beweisen. Die gewonnenen Ergebnisse leisten einen großen Beitrag zur weiteren Deeskalation der Axillachirurgie insbesondere für solche Patientinnen, welche nach NST klinisch keine suspekten Lymphknoten (ycN0) mehr zeigten.

Abstract

In recent years, de-escalation of invasive axillary procedures such as axillary lymph node dissection (ALND) for surgical management of breast cancer (BC) have resulted in a significant reduction in the incidence of accompanying morbidity, e.g., lymphoedema and chronic pain. One of these techniques is targeted axillary dissection (TAD).

During TAD, a target lymph node (TLN), marked prior to (NST) by various techniques, is excised post-NST by biopsy (TLNB) in conjunction with sentinel lymph node biopsy (SLNB). In certain cases, TAD is coupled with axilla dissection (ALND). Although TAD has been modestly accepted as a de-escalation strategy in surgical management of BC, there is a knowledge gap in its operational and oncologic safety in clinical routine.

The SenTa study is a prospective registry study, conducted at 50 breast cancer centres in Germany. Patients with clinically node-positive (cN+) invasive BC who had a TLN marked by a titanium clip prior to NST and then underwent either TAD or TAD with ALND following NST were included in the study. The key endpoints of the study were the comparison of detection rate (DR) and the false negative rate (FNR) for TAD versus TAD + ALND.

Between January 2017 and October 2018, a total of 473 of 548 BC patients with a clipped TLN received NST. Of these, 423 patients underwent TLNB. The procedure was successful in 329 patients (DR: 77.8%; 95% confidence interval (CI): 74.0–82.0). TAD was attempted in 229 patients and was successful in 199 patients (DR: 86.9%; 95% CI: 81.8–91.0). In the latter case the sentinel lymph node corresponded with the TLN in 129 (64.8%) patients. Of the patients in whom TLNB was successful, 203 (61.7%) underwent additional ALND. Of these, 111 (54.7%) were node-positive (ypN+) after NST. The FNR of TLNB was calculated as 7.2% (n/N: 8/111; 95% CI: 3.1–12.6). Of the 199 patients in whom TAD was successful, 77 (38.7%) underwent additional ALND. In 46 patients, metastases to the lymph nodes were detectable following TAD + ALND. The FNR of TAD was calculated as 4.3% (n/N: 2/46; 95% CI: 0.5–14.8). The DR for the titanium clip used was found to be 77.3% (n/N: 259/335).

The SenTa study demonstrated the operational and oncologic safety of TAD in routine clinical practice. These findings have the potential to serve as a major contributor to

de-escalation strategies following surgery of the axilla in BC patients, especially in those who revert to ycN0 following NST.

1 Einleitung

1.1 Das Mammakarzinom

1.1.1 Definition und Epidemiologie

Das Mammakarzinom ist definiert als eine maligne Erkrankung der Brustdrüse. Unterschieden werden invasive und nicht invasive Mammakarzinome. Bei einem invasiven Karzinom wurde die Basalmembran durchbrochen [1] und es ist zur Neoangiogenese und Invasion in die umliegenden Strukturen gekommen. Wenn die Basalmembran noch nicht durchbrochen ist, handelt es sich um eine Vorstufe des Mammakarzinoms, das sog. duktales Carcinoma in situ (DCIS). Per Definition hat dieses keinen Anschluss an die Lymph- oder Gefäßbahnen und kann daher nicht metastasieren.

Mit jährlich 68.950 Neuerkrankungen ist das Mammakarzinom laut Robert Koch-Institut die am häufigsten auftretende Krebserkrankung der Frau [2]. Fast jede achte Frau erkrankt in Deutschland im Laufe ihres Lebens daran [2]. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 64 Jahren, wobei drei von zehn Erkrankten bei Diagnosesicherung jünger als 55 Jahre sind [3].

Zur Gewährleistung einer frühestmöglichen Diagnosesicherung und damit einer besseren Prognose wurde 2002 vom Bundestag und Bundesrat einstimmig beschlossen, in Deutschland das flächendeckende Mammografie(MG)-Screening-Programm zur Früherkennung von Brustkrebs für Frauen zwischen dem 50. und 69. Lebensjahr einzuführen [4]. Seit 2010 ist das MG-Screening-Programm in Deutschland flächendeckend etabliert. Zudem empfehlen die nationalen Leitlinien die klinische Basisuntersuchung der Brust ab dem 30. Lebensjahr. Diese umfasst die Inspektion sowie die Palpation der Brust und der Lymphabflusswege [5]. Auch die Sonografie kann insbesondere bei dichtem Drüsengewebe und einer Patientin mit erhöhten weiteren Risikofaktoren (z.B. familiäre Mammakarzinom Belastung, frühe Menarche, Nullipara) zur ergänzenden Diagnostik hinzugezogen werden [6].

Aufgrund der frühen Diagnosesicherung im Rahmen des MG-Screening-Programms und der sich stetig verbessernden Therapieoptionen lag die relative 5-Jahres- bzw. 10-

Jahres-Überlebensrate in den Jahren 2017-2018 bei 88% bzw. 83% [2]. Damit steht Brustkrebs bei den 5-Jahres-Überlebensraten aller Karzinomerkrankungen an siebter Stelle und bei den 5-Jahres-Überlebensraten von Karzinomen in weiblichen Geschlechtsorganen an erster Stelle [3].

Angesichts der guten Überlebensraten von Patienten/innen mit Mammakarzinom gewinnt die Reduktion der Langzeitmorbidity nach operativen und systemtherapeutischen Maßnahmen zunehmend an Bedeutung. Die Überprüfung der operativen Maßnahmen mit Reduktion der Invasivität und Morbidity [7][8] sowie der systemtherapeutischen Ansätze durch Reduktion der Indikation der Chemotherapien (ADAPT cycle, TailorX, APT-Studie) stehen dabei im Mittelpunkt der Bemühungen.

1.1.2 Stadieneinteilung

Beim frühen Mammakarzinom ist das maligne Geschehen lokal auf die Mamma und ggf. die ipsilateralen Lymphabflusswege begrenzt; eine Fernmetastasierung hat noch nicht stattgefunden. Das Stadium des Mammakarzinoms wird mithilfe der TNM-Klassifikation beschrieben, wobei das T die Tumorgöße (Tabelle 1), das N den Lymphknotenstatus (Tabelle 2) und das M das Fehlen oder Vorhandensein einer Fernmetastasierung beschreibt (Tabelle 3).

Tabelle 1: Einteilung der Größe von Brusttumoren (Wittekind, Meyer und Bootz, 2002)

Stadium	Beschreibung
Tis	Carcinoma in situ
T1	≤ 2cm
T1mic	≤ 0,1 cm
T1a	> 0,1–0,5 cm
T1b	> 0,5–1 cm
T1c	> 1–2 cm
T2	> 2–5 cm
T3	> 5 cm
T4	Invasion in die Brustwand/Haut
T4a	Brustwand
T4b	Hautödem/Ulzeration, Satellitenknötchen der Haut
T4c	4a und 4b
T4d	Inflammatorisches Karzinom

Tabelle 2: Einteilung des Lymphknoten-Befalls von Brusttumoren (Wittekind, Meyer und Bootz, 2002)

Stadium	Beschreibung
pN1mi	Mikrometastasen > 0,2 mm ≤ 2 mm
pN1a	1–3 axilläre LN
pN1b	LN im Bereich der A. mammaria interna, klinisch nicht erkennbar
pN1c	pN1a und pN1b
pN2a	4–9 axilläre LN
pN2b	LN im Bereich der A. mammaria interna, klinisch erkennbar, keine axillären LN
pN3	> 10 LN axillär oder infraklavikulär
pN3a	a) Axillär und A. mammaria interna, klinisch erkennbar
pN3b	b) > 3 axilläre und A. mammaria interna LN, klinisch nicht erkennbar
pN3c	supraklavikuläre LN

Abkürzungen: A = Arteria; LN = Lymphknoten

Tabelle 3: Einteilung der Fernmetastasierung (Wittekind, Meyer und Bootz, 2002)

Stadium	Beschreibung
M0	Kein Nachweis einer Fernmetastasierung
M1	Fernmetastasierung vorhanden

Tabelle 4: Stadieneinteilung von Mammakarzinomen (Wittekind, Meyer und Bootz, 2002)

Stadium	Tumorgroße	Lymphknoten-Befall	Fernmetastasierung
Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium I	T1	N0	M0
Stadium IIa	T0, T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Stadium IIb	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Stadium IIIa	T0, T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
Stadium IIIb	T4	N0, N1, N2	M0
Stadium IIIc	Jedes T	N3	M0
Stadium IV	Jedes T	Jedes N	M1

1.1.3 Risiko und prognostische Faktoren

Der wichtigste populationsbezogene Risikofaktor zur Entstehung eines Mammakarzinom ist das fortgeschrittene Alter [9]. Jedoch basieren fast 30% aller Mammakarzinome in Deutschland auf einer familiären Disposition [5]. Bei rund 25% dieser Frauen liegt eine Mutation in den Hochrisikogenen *BRCA1* oder *BRCA2* vor [10]. Zudem können Faktoren wie ein kumulativ erhöhter Östrogenspiegel durch eine frühe Menarche und/oder wenige bzw. keine Schwangerschaften oder ionisierende Strahlung und Noxen wie Alkohol und Nikotin das Risiko für ein Mammakarzinom erhöhen. Die Prognose über den Krankheitsverlauf nach Diagnosestellung des Mammakarzinoms hängt von vielen verschiedenen Faktoren ab und ist damit sehr variabel. Sowohl klinische Angaben wie Tumorgroße und Anzahl der befallenen Lymphknoten [11] als auch histologische Angaben sind hierbei von Bedeutung. Durch die Histologie werden das Grading (siehe Tabelle 5) sowie die Immunhistochemie des

Tumors bestimmt. Das Grading [11][12] trifft eine Aussage darüber, wie gut das Karzinom differenziert ist. Durch die auf der Tumorzelloberfläche nachweisbaren Rezeptoren wird das Mammakarzinom in drei unterschiedliche Gruppen kategorisiert: Hormonrezeptor positive bei Nachweis des Östrogenrezeptors (ER) und/oder des Progesteronrezeptors (PR), HER2 positiv bei Expression des humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors 2 (HER2) und dreifach negativ (TNBC) bei Abwesenheit der drei Rezeptoren. Sowohl die An- oder Abwesenheit der Hormonrezeptoren[13][14] als auch die Expression von HER2 [15][16] positive/negative/low spielen eine wichtige Rolle in der Prognose. Wie in der DESTINY-Breast-04-Studie gezeigt werden konnte, kann bereits eine HER2-low-Expression von großer klinischer Bedeutung sein [17]. Mit dem Proliferationsindex (Ki67) wird die Anzahl der sich teilenden Zellen angegeben. Er dient als Marker für die Wachstumsgeschwindigkeit und ist ebenfalls ein wichtiger prognostischer Faktor [18]. Diese Kategorisierung anhand des TNM-Stadiums und des Rezeptornachweises des Mammakarzinoms ermöglicht weltweit eine Vergleichbarkeit der Mammakarzinome und ist Basis für die Planung der Therapien.

Tabelle 5: Tumorgrading

Grad	Beschreibung
G1	Gut differenziert, „low“
G2	Mäßig differenziert, „intermediate“
G3	Schlecht differenziert, „high“

In der Zusammenschau kann durch den Nachweis bzw. das Fehlen der oben genannten Rezeptoren (ER/PR/HER2) eine Prognose bezüglich der Aggressivität des Tumors abgegeben werden. Unter Berücksichtigung des Alters und der Nebendiagnosen der Patienten/innen wird auf der Basis dieser Faktoren ein individueller Therapieplan festgelegt.

1.2 Entwicklung der operativen Therapie

1.2.1 Deeskalation des operativen Vorgehens der Mamma

Um 1960 gingen Wissenschaftler gemäß der Halsted-Theorie (benannt nach dem US-amerikanischen Chirurgen William Halsted 1852–1922) davon aus, dass sowohl die lokoregionale Ausbreitung, als auch die Fernmetastasierung per continuitatem

stattfindet. Auf Basis dieser Vermutung etablierte sich die radikale Mastektomie, bei der neben der Brustdrüse beide Brustmuskeln (Musculus (M) pectoralis major et minor) sowie die axillären Lymphknoten bis Level III entfernt wurden [19]. In den 1980er Jahren wurde jedoch gezeigt, dass die radikale Mastektomie keinen Überlebensvorteil im Vergleich zur moderaten Mastektomie nach Patey bot, bei der M. pectorales major et minor erhalten bleiben. Da der axilläre Nodalstatus nachweisbar das Überleben beeinflusste, wurde aber weiterhin eine Axilladisektion (ALND) durchgeführt [20].

1986 zeigten Veronesi et al., dass das krankheitsfreie Überleben bei Patienten/innen mit einem Mammakarzinom von weniger als 2 cm Durchmesser und keinem tastbaren Lymphknoten in der Axilla nach einer radikalen Mastektomie nach Halsted oder einer Quadrantektomie mit ALND und anschließender Strahlentherapie vergleichbar war [21]. Auch nach einer 20-jährigen Nachbeobachtungszeit waren die Raten der Todesfälle in der Mastektomie- (41,7%) und der Quadrantektomie-Gruppe (41,7%) identisch [22].

Ähnliche Ergebnisse konnten von B. Fischer et al. nachgewiesen werden. Von 1976 an wurden 1.851 Frauen für 20 Jahre nachbeobachtet. Die maximale Tumorgöße betrug 4 cm mit oder ohne auffälligen Lymphknoten. Die Frauen wurden in drei Gruppen unterteilt: die erste Gruppe erhielt eine Ablatio, die zweite Gruppe eine brusterhaltende Therapie (BET) und die dritte Gruppe eine brusterhaltende Therapie mit anschließender Radiatio. Nach 20 Jahren konnte kein signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben der drei Gruppen gefunden werden [23].

Basierend auf diesen Ergebnissen wurde die BET mit adjuvanter Bestrahlung der Brustdrüse als neuer Standard bei Frauen mit einer günstigen Brust/Tumor-Relation etabliert. Die ersten Schritte zur operativen Deeskalation waren damit erfolgt.

1.2.2 Deeskalation der Axilladisektion

In der Axilla werden drei Level unterschieden. Level I wird nach lateral durch den Musculus pectoralis minor begrenzt. Die Lymphknoten des Levels II befinden sich hinter dem M. pectoralis minor. Alle Lymphknoten medial des M. pectoralis minor liegen in Level III.

Bei einer ALND werden Lymphknoten aus Level I und II entfernt. Hierbei sollten wichtige Strukturen wie der Nervus (N) thoracicus longus und der N. thoracodorsalis geschont werden, um Halteschäden, Bewegungseinschränkungen und chronische Schmerzen zu vermeiden.

Noch bis zum Anfang des 21. Jahrhunderts gehörte die ALND neben der Entfernung des Primärtumors zu den Standardverfahren [24]. Das Verfahren galt lange Zeit als die einzige Möglichkeit der sicheren Beurteilung des axillären Lymphknoten-Status. Gleichzeitig war der Befund der Lymphknoten ein wichtiger Faktor hinsichtlich der Entscheidung ob eine adjuvante Chemotherapie indiziert ist. Die ALND hat jedoch eine deutliche Morbidität mit dem Risiko von Lymphödemen an dem betroffenen Arm, chronischen Schmerzen und Bewegungseinschränkungen zur Folge und birgt somit die Gefahr von Einschränkungen der Lebensqualität [25][20].

Die Etablierung der Sentinel-Lymphonodektomie revolutionierte die klinische Praxis. Erstmals beim Peniskarzinom wurde anhand von Lymphangiogrammen nachgewiesen, dass der Lymphabfluss per continuitatem erfolgte. Diese Erkenntnis lieferte den Beleg, dass auch die Metastasierung entlang dieses Weges voranschreiten kann. Ist also der erste geschaltete Lymphknoten frei von Tumorzellen, sind es die dahinter geschalteten Lymphknoten ebenfalls. Daher konnte auf die Entfernung der hinteren geschalteten Lymphknoten verzichtet werden, sofern die entfernten ersten Lymphknoten tumorfrei waren [26]. Aufgrund dieser Erkenntnisse wurde die Technik der Sentinel-Markierung und gezielten Resektion als Standardverfahren zunächst beim Peniskarzinom eingeführt. Giuliano et al. übertrugen dieses Wissen auf die Behandlung des Mammakarzinoms [27], wobei die Markierung des Lymphknotens zunächst mit Patentblau durchgeführt wurde.

Auch beim malignen Melanom wurde der Lymphknoten als Sentinel-Lymphknoten definiert, der als erster Lymphknoten über dem Tumor drainiert wird [28]. Die etablierte Markierung zur Detektion des Sentinel-Lymphknotens (SLN) beim malignen Melanom war das Technetium. Diese Markierung wurde von Krag et al. auf das Mammakarzinom übertragen. Dadurch wurde eine selektive Resektion eines mit Technetium markierten Lymphknotens in der Axilla möglich [29]. Durch die Verwendung von Technetium konnte der SLN intraoperativ mittels einer Gammasonde identifiziert werden. Veronesi et al. veröffentlichten 1997 eine Studie, in welcher sie mit

dieser Methode den SLN in 85% der Fälle gezielt entfernen konnten. Zudem wurde durch die anschließend durchgeführte ALND gezeigt, dass der SLN-Status in 97% der Fälle dem der restlichen Axilla entsprach [30].

Durch mehrere weitere Studien wurde belegt, dass beim Fehlen von Metastasen im SLN auch in den restlichen Lymphknoten der Axilla keine Lymphknotenmetastasen zu erwarten sind. Auch Veronesi et al. untermauerten ihre Theorie mit einer weiteren Studie, dass die Sentinel-Lymphknoten-Biopsie (SLNB) [31] eine zuverlässige Methode für das axilläre Staging sei. In dieser erhielten Patienten/innen mit einer maximalen Tumorgröße von 2 cm entweder eine SLNB oder eine ALND. Die Patienten/innen, welche in der SLNB-Gruppe einen positiven SLN hatten, erhielten anschließend zusätzlich eine ALND. Die Ergebnisse zeigten keinen signifikanten Unterschied im krankheitsfreien Überleben zwischen den beiden Gruppen [32].

Neben dem Nachweis der vergleichbaren onkologischen Sicherheit beobachtete diese Studie auch noch eine signifikante Verbesserung der Morbidität: Patienten/innen, welche eine SLNB erhielten, hatten deutlich geringere eingriffsassoziierte Komplikationsraten sowie Lymphödeme oder Empfindungsstörungen im Bereich des Arms [32].

Basierend auf diesen und weiteren Daten konnte die Theorie der SLNB mit einer Detektionsrate (DR) von über 90% und einer Falsch-negativ-Rate (FNR) von unter 10% bestätigt werden [33][27][34]. Die SLNB wurde erstmalig 2003 in der Konsensuskonferenz von St. Gallen diskutiert und als Empfehlung für das frühe Mammakarzinom (Tumorgröße ≤ 2 cm) festgelegt [35].

Die ALND wird seitdem nur noch bei gezielten Indikationen angewandt. Kann z.B. bei der Erstdiagnose ein auffälliger Lymphknoten festgestellt werden oder/und werden bei der Stanzbiopsie des Lymphknotens Tumorzellen nachgewiesen, gilt die ALND weiterhin als das Standardvorgehen [36]. Verschiedene Bestrebungen der weiteren operativen Deeskalation gibt es allerdings schon seit vielen Jahren. So zeigten beispielsweise Publikationen von Guiliano et al. aus dem Jahr 2011 (Rekrutierungszeitraum 1999 bis 2004) [37][38], dass bei Nachweis von max. zwei positiven SLN auf die Axilladisektion verzichtet werden kann, wenn eine tangentielle Bestrahlung der Brust nach BET und der Lymphabflusswege (bzw. nach Mastektomie)

geplant ist [39]. Da nun ein positiver SLN nicht mehr zwingend eine ALND zur Folge hat [38][39], wird auch zunehmend der intraoperative Schnellschnitt verlassen.

Alle diese Studien wurden bei Patientinnen mit primärem operativem Vorgehen durchgeführt. Es stellte sich nun die Frage, ob die Ergebnisse auch auf Patienten/innen übertragbar sind, welche bei initial positivem Lymphknoten eine neoadjuvante Systemtherapie (NST) und anschließend eine klinischen Komplettremission (cCR) sowie unauffällige Lymphknoten zeigten. Kühn et al. und Boughey et al. führten jeweils in Deutschland und den USA prospektiv randomisierte Studien hierzu durch. Die Ergebnisse belegten, dass Patienten/innen trotz cCR und unauffälliger Lymphknoten weiterhin ein erhöhtes Risiko für Lymphknotenmetastasen hatten [40]. Kühn et al. untersuchten, ob eine SNLB bei Patienten/innen, welche nach NST von pN+ zu ycN- konvertieren, ausreichend ist. Eingeschlossen wurden als cN0 oder cN1 (Tabelle 2) eingestufte Patienten/innen. Patienten/innen mit initialem cN0-Status erhielten eine SLNB vor der NST (Arm A). Wenn der SLN positiv war (N1), bekamen diese Patienten/innen nach NST erneut eine SLNB (Arm B). Patienten/innen, die über einen initial auffälligen LN (cN1) verfügten und nach der NST zu ycN0 (Arm C) konvergierten, erhielten eine SLNB mit anschließender ALND. Nur Patienten/innen, welche auch nach NST weiterhin ycN1 waren, bekamen die alleinige ALND (Arm D). Bei 32 von 226 Patienten/innen aus Arm C war der SLN zwar negativ, es wurden aber in der durchgeführten ALND weiterhin positive LN gefunden (sog. skip lesions). Somit lag die FNR bei 14,2%. Bei den Patienten/innen in Arm B betrug die FNR 51,6%. Bei Patienten/innen, welche nur einen SLN entfernt bekommen hatten, zeigte sich eine FNR von 24,3%. Durch Entfernung von zwei Lymphknoten konnte dieser Wert auf 18,5% gesenkt werden [8]. Die Autoren folgerten, dass die FNR bei einer Resektion von einer SLN zu hoch sei, um das Verfahren in der Klinik zu implementieren. Somit war die SLNB als alleinige Methode zur Beurteilung der Axilla bei dieser Patienten/innengruppe lange Zeit nicht indiziert. Größtenteils retrospektiv ermittelte Daten deuten allerdings an, dass eine alleinige SLNB eine vergleichbare onkologische Sicherheit zur ALND aufweist und nicht mit einem erhöhten Rezidivrisiko verbunden ist [41].

1.3 Neoadjuvanz

Bei ca. 30% der Mammakarzinom-Patienten/innen wird heute eine NST durchgeführt [42]. Die Effektivität der Chemotherapie ist bei adjuvanter oder neoadjuvanter Gabe vergleichbar [43]. Die Entscheidung für ein neoadjuvantes Vorgehen hat jedoch einige Vorteile: Sie führt u.a. zum Erkenntnisgewinn über die Wirksamkeit der Therapie durch eine In-vivo-Chemosensitivitätstestung. Weiterhin kann zum Beispiel eine Therapie bei Nicht-Ansprechen vorzeitig abgebrochen und ggf. verändert oder adaptiert werden. Auch kann sich die Operabilität des Tumors nach NST durch sogenanntes „down-staging“ verbessern [44]. Durch die Reduktion des Tumolvolumens und der Operation in den neuen Grenzen kann beispielsweise bei einigen Patienten/innen eine BET durchgeführt werden, bei der vor der NST einer Mastektomie erforderlich gewesen wäre [45][46]. Zusätzlich ist die pathologische Komplettremission (pCR) ein wichtiger prognostischer Marker bezüglich des Überlebens. Patienten/innen mit einem TNBC und non-pCR haben etwa ein 75% schlechteres krankheitsfreies Überleben im Vergleich zu den Patienten/innen mit pCR [47][48]. Die Rate der pCR hängt maßgeblich von der Immunhistochemie und vom Stadium des Mammakarzinom ab [49][50][51]. Die Wahl der Medikamente, welche bei der NST zum Einsatz kommen, wird durch den Rezeptorstatus bestimmt. Durch die zielgerichtete Therapiemöglichkeit können in der Subgruppe der dreifach negativen oder der HER2 positiven Mammakarzinome die höchsten pCR-Raten von mittlerweile über 60% erlangt werden [52][53][54][55]. Zeigen Patienten/innen mit dreifach negativem oder HER2 positivem Mammakarzinom keine pCR, können durch moderne Therapieergänzungen im Rahmen von postneoadjuvanten Therapien die Prognose und das Überleben signifikant verbessert werden [56][57][58].

1.4 Entwicklung der zielgerichteten Axillachirurgie

Diese Daten belegen, dass mit einer NST eine hohe pCR-Rate erreicht wird und die Radikalität des operativen Vorgehens vor allem in der Brust gesenkt werden kann. Analog hierzu sprechen sich viele Wissenschaftler für eine Deeskalation der Axillachirurgie nach NST aus. In den meisten HER2 positiven und TNBC-Fällen ist die Ansprechrate zwischen der Brust und der Axilla konkordant: Bei 90% der Patienten/innen mit einer axillären pCR liegt auch in der Brust eine pCR vor [59][60][53], sodass sich die Frage nach der Deeskalation der Axillachirurgie

aufdrängt. Die alleinige SLNB nach der Chemotherapie bei Konversion von positiven zu negativen Lymphknoten nach NST [52][61][62] zeigte eine zu hohe FNR mit bis zu 24,3% [8], sofern nur ein Lymphknoten entfernt wurde. Daher begann die Suche nach alternativen Deeskalationsmethoden. Caudle et al. führten 2017 die sogenannte „targeted axillary dissection“ (TAD) ein. Bei dieser Methode wird der stanzbioptisch gesicherte pathologische Lymphknoten mit einem Clip markiert. Alternativ kann dieses auch mit einem radioaktiven Seed (MARI) erfolgen. Nach Chemotherapie und klinisch gutem axillären Ansprechen mit Verdacht auf Komplettremission (ycN0) werden der geklippte Lymphknoten und der SLN gezielt entfernt [63][64][65][66]. Auf die klassische Axilladissektion wird verzichtet. In der Arbeit von Caudle et al. wurde bei Durchführung des TAD bei 85 Patienten/innen eine FNR von 2,0% beschrieben. Bei fünf Patienten/innen konnte der Clip im Operationspräparat nicht gefunden werden; sie wurden von der restlichen Analyse ausgeschlossen [66].

Das MARI-Verfahren als Deeskalation der Axillachirurgie wurde von Donker et al. untersucht. Hierbei wurde bei 100 Patienten/innen der histologisch gesicherte positive Lymphknoten mit einem I-Seed markiert. Alle Patienten/innen erhielten nach NST sowohl die gezielte Entfernung des MARI als auch eine ALND. Bei 97 Patienten/innen konnte der MARI intraoperativ gezielt entfernt werden. Zwei der 97 Patienten/innen verweigerten die weitere ALND. Von den übrigen 95 Patienten/innen war bei 30 Patienten/innen der MARI nach NST tumorfrei. Bei fünf von ihnen wurden in der ergänzenden ALND positive Lymphknoten gefunden. Somit ergab sich lediglich eine FNR von 7% [64]. Da die Verwendung von radioaktiven Seeds für diesen Zweck in mehreren Ländern aufgrund der Strahlenbelastung für die Patienten/innen und deren Umgebung nicht erlaubt ist, ist diese Methode trotz guter FNR nicht global einsetzbar.

Die gleichen Zulassungsprobleme gelten für die TAD, bei denen der geklippte Lymphknoten präoperativ mit einem Jod-125-Seed markiert wurde. Ergebnisse hierzu finden sich in einer monozentrischen, prospektiven Registerstudie mit 208 Brustkrebspatienten/innen. Die FNR betrug bei einer Targeted-Lymphknoten-Biopsie (TLNB) 4,2% und bei einer TAD 2,0% [66]. Diese FNR gelten für ausgewählte Patienten/innen, da nur Teilnehmer/innen mit erfolgreicher Clipplatzierung in den betroffenen Lymphknoten eingeschlossen wurden. Folglich bleibt die Durchführbarkeit von TLNB und TAD im Gesamtkollektiv der relevanten Patienten/innen unklar. Dennoch hat das TAD-Verfahren zum nodalen Staging von klinisch Lymphknoten

positiven Patienten/innen bereits Eingang in nationale und internationale Leitlinien gefunden [67][68]. Das Markieren auffälliger Lymphknoten und die anschließende gezielte Exzision mit [69][70][71] oder ohne präoperative Drahtmarkierung [72] des Lymphknotens zeigten in mehreren Single-Center-Studien mit weniger als 100 Patienten/innen vielversprechende Ergebnisse, welche in größeren Studien validiert werden sollten.

Bei der Implementierung dieses Vorgehens in unseren Klinikalltag traten jedoch einige Unklarheiten auf: Wie hoch sind die Detektionsrate des clipmarkierten Lymphknotens und die FNR-Rate im klinischen Alltag? Wie verlässlich und sicher ist die Methode anzuwenden?

Bislang fehlte aufgrund der begrenzten Evidenz und der regulatorischen Probleme im Zusammenhang mit der Verwendung von radioaktiven Jod-125-Seeds ein klarer Konsens über die optimale chirurgische Technik. Eine sichere und verlässliche Deeskalation der axillären Operation ist fundamental für Patienten/innen, die initial mit positiven axillären Lymphknoten bildgebend zu ycN0 konvertieren [61]. Die Generierung von Daten zur Durchführbarkeit und zu den diagnostischen Leistungen dieser Verfahren in der klinischen Routinepraxis ist daher von großer Bedeutung.

1.5 Ziel der Studie

Ziel dieser prospektiven Registerstudie war es, die klinische Durchführbarkeit und diagnostische Genauigkeit von TLNB und TAD nach NST in einer multizentrischen, prospektiv ermittelten Real-World-Kohorte von Brustkrebspatienten/innen ohne Nachweis von Fernmetastasen zu bewerten. Besonderes Augenmerk wurde hierbei auf die potenziellen Einflussfaktoren im klinischen Alltag gelegt. Hierzu zählen die klinische Erfahrung des behandelnden Arztes in Bezug auf die Detektion des Clips und der Einfluss des Clipfabrikats auf die präoperative/intraoperative Darstellbarkeit. Ebenso wurde analysiert, ob der klinische Ausgangsbefund eine Rolle bei der Detektion des geklippten Lymphknotens hat.

Im Vergleich zu der bereits veröffentlichten Arbeit zu diesem Thema von Kümmel et al. [73] erfolgt in der vorliegenden Promotionsschrift eine detailliertere Darstellung des gesamten Studienkollektivs sowie des Procederes nach erfolgter Probenentnahme. Zudem wird auf die Detektionsrate der einzelnen Clipfabrikate eingegangen.

2 Methodik

2.1 Studiendesign

Bei der SenTa-Studie handelte sich um eine prospektive, multizentrische Registerstudie. Ihr Ziel war die Evaluation der Anwendungshäufigkeit und Durchführbarkeit einer gezielten axillären Lymphknoten-Exzision mittels TLNB und TAD im Vergleich zur ALND für das axilläre Lymphknoten-Staging bei Patienten/innen mit Mammakarzinom im klinischen Alltag. Der Schwerpunkt lag auf Patienten/innen, die eine NST erhalten hatten und initial einen oder mehrere suspekten, ipsilaterale axilläre Lymphknoten aufwiesen. Einer dieser Lymphknoten wurde stanziobiotisch gesichert und mit einem Clip markiert. Sekundäre Zielsetzungen waren die FNR und der negative Vorhersagewert der SLNB, TLNB und TAD.

Die SenTa-Studie wurde durch die Ethikkommission Nordrhein am 06.12.2016 genehmigt. Anschließend wurden 50 deutsche Brustzentren initiiert. Sie alle erhielten ein Anschlussvotum. Die Rekrutierung der Patienten/innen erfolgte zwischen dem 19.01.2017 und 25.07.2018. Die letzte Operation einer Studienpatientin erfolgte am 31.01.2019.

2.2 Studienpopulation

Der Studieneinschluss erfolgte durch die teilnehmenden Studienzentren nach entsprechender Aufklärung und schriftlicher Einwilligung der Studienteilnehmer/innen. Es konnten Patienten/innen über 18 Jahre mit histologisch gesichertem Mammakarzinom in den klinischen Stadien T1–4c, klinisch suspektem Lymphknoten (cN+) und ohne Nachweis von Fernmetastasen eingeschlossen werden. Die Durchführung einer NST war nicht obligat, da das therapeutische Vorgehen vor dem Einschluss noch nicht endgültig festgelegt werden konnte. Hingegen ausgeschlossen wurden Patienten/innen, welche ein Mammakarzinom Rezidiv oder in der Vergangenheit größere Vor-Operationen an der Mamma (ab Quadranten-Resektion) bzw. an der Axilla hatten. Des Weiteren konnten keine Patienten/innen mit inflammatorischem oder extramammärem Mammakarzinom an der Studie teilnehmen. Es musste zudem sichergestellt sein, dass alle Studienteilnehmer/innen fähig waren, den Sinn und Zweck der klinischen Untersuchung zu verstehen oder die Studienbedingungen einzuhalten. Es durften keine Kontraindikationen für den

operativen Eingriff an der Mamma und den Lymphknoten vorliegen. Schwangere Frauen konnten ebenfalls nicht an der Studie teilnehmen. Die aktuelle Analyse beinhaltete schließlich nur Patienten/innen, die eine neoadjuvante Chemotherapie erhielten.

2.3 Studiendurchführung

Alle Patienten/innen wurden stets entsprechend der klinischen Routine und den aktuellen Leitlinien behandelt. Patienten/innen mit primärem Mammakarzinom und sonografisch auffälligen axillären Lymphknoten erhielten eine stanzbioptische Sicherung mit anschließender Clip-Markierung desselben. Unter der Idee der besseren ultraschallgestützten Detektion des Tumark Vision® Clip [74] aufgrund der 3-D-Struktur gegenüber kleineren oder flacheren Clips wurde den teilnehmenden Zentren dieser Clip zur Verfügung gestellt. Die Auswahl des Clips wurde jedoch dem behandelnden Arzt überlassen. Bei allen Patienten/innen mit Indikation zur NST wurde diese Therapie nach nationalen und internationalen Empfehlungen durchgeführt [67].

Aufgrund des Studiencharakters der SenTa-Studie als prospektives Register und der bis 2017/18 geltenden Empfehlung der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO), bei klinisch auffälligen Lymphknoten vor einer NST eine Axilladisektion durchzuführen, wurde das konkrete Vorgehen den Zentren freigestellt: Sie konnten entweder nur den clipmarkierten Lymphknoten + SLN (=TAD) entnehmen oder in der gleichen Sitzung zusätzlich eine klassische Axilladisektion durchführen. Auch die alleinige Durchführung einer Axilladisektion +/- SLN +/- clipmarkierter Lymphknoten (TLN) oder nur einer SLNB konnte gewählt werden (Abbildung 1). Das Protokoll der SenTa-Studie hatte keinen Einfluss auf das operative Vorgehen. Abbildung 1 zeigt das Studiendesign der SenTa-Studie.

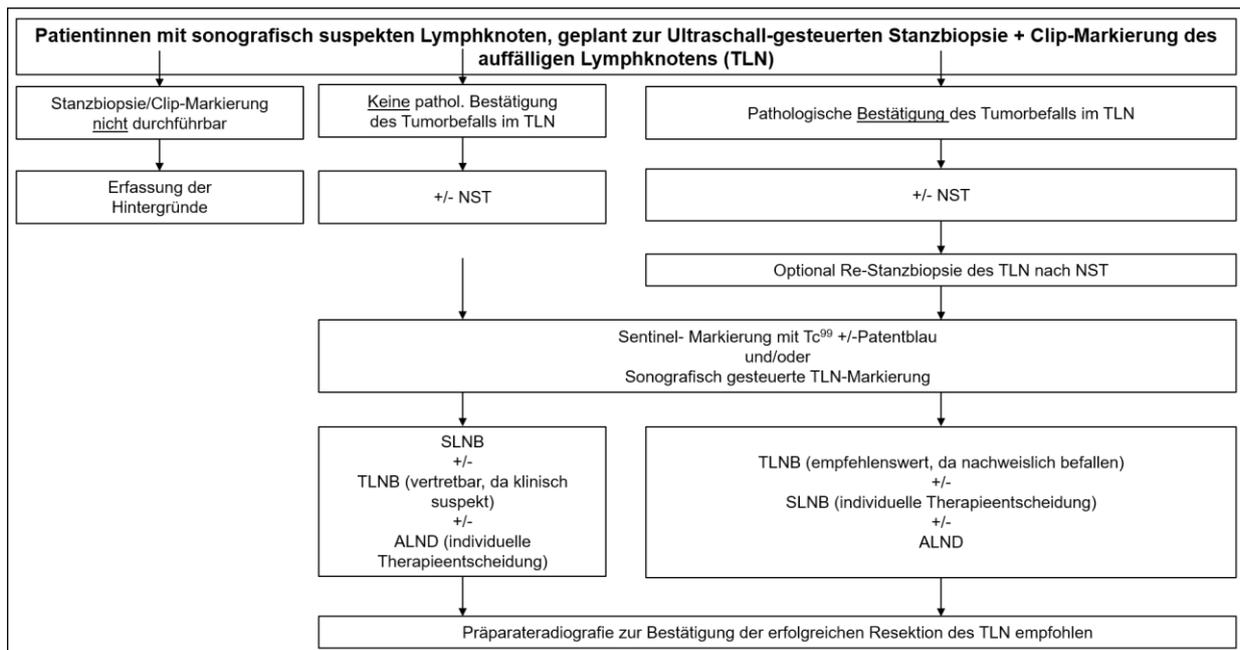


Abbildung 1: Studiendesign

Abkürzungen: ALND: axilläre Lymphknotendisektion; NST: neoadjuvante Systemtherapie; SLNB: Sentinel-Lymphknoten-Entfernung; TLN: Targeted-Lymphknoten; TLNB: Targeted-Lymphknoten-Entfernung/Biopsie

Während der NST wurden in regelmäßigen Abständen Ultraschalluntersuchungen durchgeführt, um ein Ansprechen der Chemotherapie zu überprüfen. Nach abgeschlossener NST sollte der clip-markierte Lymphknoten sonografisch dargestellt werden. Gelang die sonografische Darstellung, wurde der clip-markierte Lymphknoten mittels eines Drahtankers präoperativ markiert. Falls dies nicht möglich war, konnte eine andere Methode der Markierung gewählt werden (z.B. stereotaktische Drahtmarkierung).

Das operative Verfahren der Axilla – TLNB, SNLB +/- ALND oder die alleinige ALND – wurde vom behandelnden Arzt festgelegt. Im Rahmen der SenTa-Studie sollte das Procedere lediglich ausführlich anhand der festgelegten Fragebögen (CRF) dokumentiert werden. Die Markierung des SLN wurde entsprechend der lokalen Standards entweder mit Technetium-99m oder mit einer Kombination aus Technetium-99m und einem blauen Farbstoff durchgeführt. Den Prüfärzten wurde empfohlen, eine intraoperative Röntgenaufnahme der entfernten Lymphknoten durchzuführen, um nachzuweisen, dass der clip-markierte Lymphknoten nicht mehr vorhanden war.

2.4 Datenerhebung

Den Studienzentren wurden für die Erhebung der Daten pro Studienteilnehmer drei CRF ausgehändigt, die zu drei Zeitpunkten während der Studie ausgefüllt wurden. Der erste CRF diente dem Studieneinschluss sowie der Erhebung der tumorspezifischen Angaben. Im zweiten CRF wurden die präoperativen Daten zur Darstellung und den Markierungswegen des Clips erfasst. Bei der letzten Erhebung wurden die operativen Ergebnisse erfragt und inklusive tumorspezifischer Angaben dokumentiert. Den zweiten und dritten CRF mussten die Studienzentren nur dann ausfüllen, wenn eine Stanzbiopsie und Clip-Markierung des Lymphknotens erfolgte und somit die Kriterien der Studienteilnahme erfüllt wurden.

2.4.1 Einschluss

Der erste Fragebogen beinhaltete die Erfassung der Ein- und Ausschlusskriterien sowie die schriftliche Einverständniserklärung der Patienten/innen. Weitere Fragen bezogen sich auf das Mammakarzinom (Tumorgröße, Tumorbiologie), den Ultraschallbefund der suspekten Lymphknoten und deren Anzahl, den Zeitpunkt der stanzbiopsischen Sicherung sowie die Anzahl der dabei verwendeten Stanzzyylinder. Falls keine Stanzbiopsie durchgeführt wurde, sollte der Grund hierfür angegeben werden. Zuletzt erfolgten Angaben zur Clip-Markierung. Zu den erfragten Parametern gehörten der Zeitpunkt der Clip-Markierung, das verwendete Clip-Fabrikat, die Nachweisbarkeit des Clips nach dem Einsetzen, die Lokalisation des Clips in Bezug zum auffälligen Lymphknoten und die Dokumentation möglicher Komplikationen bei der Clip-Einlage. Falls keine Clip-Markierung vorgenommen wurde, sollten hierfür die Gründe genannt werden.

2.4.2 Präoperative Maßnahmen

Im zweiten Fragebogen wurde zunächst das histologische Ergebnis der Lymphknotenstanzbiopsie abgefragt. Im Anschluss daran sollten die präoperativen Maßnahmen angegeben werden. Dazu zählten z.B., ob eine NST durchgeführt wurde, und wenn ja, wie viele Lymphknoten sich hinterher noch auffällig zeigten und ob der Clip im Lymphknoten noch nachgewiesen werden konnte. Des Weiteren wurde die Art der präoperativen Markierung oder die Gründe, warum keine Markierung durchgeführt wurde, erfragt.

2.4.3 Operation

In dem letzten Fragebogen wurde dokumentiert, welches operative Vorgehen gewählt wurde: TLNB, SNLB, ALND oder eine Kombination von ihnen. Bei der TLNB war der Zeitpunkt der Durchführung (vor oder nach der Systemtherapie) von Bedeutung, ob der TLN gezielt entfernt werden konnte und ob der TLN dem SLN entsprach. Auch bei der SNLB waren der Zeitpunkt der Durchführung und die Anzahl der detektierten SLN anzugeben. Im Falle einer alleinigen ALND wurden die Gründe hierfür erfragt. Unabhängig vom gewählten operativen Vorgehen musste das histologische Ergebnis der entfernten Lymphknoten angegeben werden. Konnte der Pathologe den Clip in einem Lymphknoten nachweisen (TLN), sollte die Histologie dieses TLN gesondert angegeben werden.

2.5 Pathologie

Die SLN und TLN wurden separat zur histologischen Beurteilung eingeschickt und einer konventionellen Hämatoxylin-Eosin-Färbung (H&E) sowie einem Serienschnitt gemäß den nationalen Richtlinien [75] unterzogen. Bei unklaren Befunden oder lobulären Karzinomen wurde eine Zytokeratin-Immunhistochemie (IHC) durchgeführt. Bei allen anderen Lymphknoten, welche während der ALND exzidiert wurden, wurde mindestens eine H&E-Färbung durchgeführt bzw. das Vorgehen erfolgte analog der lokalen Standards. Residuale Tumorablagerungen jeglicher Größe wurden als Hinweis auf einen Lymphknoten positiven Status gewertet. Das pathologische Ansprechen in Post-NST-Präparaten wurde nach Sataloff klassifiziert [76].

2.6 Datenerfassung und Datenauswertung

Die ausgefüllten Fragebögen wurden auf Vollständigkeit und Plausibilität geprüft. Bei Unklarheiten oder unvollständig ausgefüllten Rubriken wurde Rücksprache mit den Zentren gehalten. Anschließend wurden die erhobenen Daten in eine zuvor angefertigte Datenbank eingegeben. Die Anonymisierung der Patienten/innen erfolgte bereits vor Einschluss durch die Zentrumsleitung (Studiensekretariat KEM). Nachdem die Einschlusskriterien geprüft worden waren und der Einschluss erfolgt war, erhielten alle Patienten/innen eine fortlaufende, anonymisierte Patienten/innen-ID.

2.7 Statistik

Die DR des TLNB nach NST wurde mittels des folgenden Quotienten berechnet:

$$\text{DR} = \frac{\text{Anzahl von Patienten/innen, bei denen eine Identifizierung und Entfernung des TLN während der Operation gelang}}{\text{Anzahl der Patienten/innen, bei denen eine TLNB versucht wurde}}$$

Die FNR der TLNB (oder SLNB) wurde mittels des folgenden Quotienten berechnet:

$$\text{FNR (TLNB/SLNB)} = \frac{\text{Anzahl von Patienten/innen mit histologisch gesichertem tumor-negativem TLN (oder SLN) und positiven Lymphknoten in der zusätzlich durchgeführten ALND}}{\text{Anzahl der Patienten/innen mit positiven axillären Lymphknoten in der ALND}}$$

Die FNR der TAD wurde mittels folgendem Quotienten berechnet:

$$\text{FNR (TAD)} = \frac{\text{Anzahl der Patienten/innen mit histologisch gesichertem negativen TAD und positiven Lymphknoten in der zusätzlich durchgeführten ALND}}{\text{Anzahl der Patienten/innen mit erfolgreich durchgeführtem TAD und mit positiven Lymphknoten in der ALND}}$$

Der negative Vorhersagewert wurde mittels des folgenden Quotienten definiert:

$$\text{Negativer Vorhersagewert} = \frac{\text{Anzahl der pathologisch negativen Fälle für jede Methode (TLNB oder TAD)}}{\text{Gesamtzahl aller pathologisch negativen Fälle}}$$

Der potenzielle Einfluss von Patientencharakteristika und anderen Variablen auf die TLNB-DR wurde zunächst mittels univariater Analyse, gefolgt von einer multivariaten Analyse für Faktoren mit $p < 0,05$ untersucht. Für jede Variable wurden die Odds-Ratio und das 95%-Konfidenzintervall (CI) berechnet. Der exakte Test von Fisher wurde verwendet, um statistisch signifikante Unterschiede zwischen kleinen Untergruppen zu detektieren. Die statistische Analyse wurde mit SPSS Statistics 23 (IBM) durchgeführt. Die p-Werte wurden mit dem Wald-Test berechnet. Alle Tests wurden zweiseitig mit

einem Signifikanzniveau von 0,05 erhoben. Aufgrund des explorativen Charakters der Studie wurde die Stichprobengröße nicht bestimmt.

3 Ergebnisse

Teile der vorliegenden Ergebnisse wurden bereits veröffentlicht [73].

Die SenTa-Studie rekrutierte zwischen Januar 2017 und Oktober 2018 an 50 deutschen Brustzentren. Es wurden 617 ausschließlich weibliche Patientinnen in die Studie eingeschlossen. Bei 593 Patientinnen (96,1%) wurde histologisch eine Lymphknotenmetastase gesichert, für 548 von ihnen lagen die Datensätze vollständig vor. Sie bildeten die Studiengruppe. Die restlichen 24 Studienteilnehmerinnen (3,9%) bildeten die Kontrollgruppe. In dieser Gruppe wurde entweder keine Stanzbiopsie durchgeführt (75%, 18 von 24) oder die Stanzbiopsie ergab ein benignes oder nicht repräsentatives Ergebnis (25%, 6 von 24). Die Fragebögen 2 und 3 wurden für diese Studienteilnehmerinnen nicht ausgefüllt oder erfasst.

30,8% der Studiengruppe und 25% der Kontrollgruppe hatten ein HER2 positives Karzinom. Ein Hormonrezeptor (HR) positives Karzinom wurde bei 66,8% (366 von 548) der Studiengruppe und bei 70,8% (17 von 24) der Kontrollgruppe gefunden. Ein TNBC lag bei 21% (115 von 548) in der Studiengruppe und bei 20,8% (5 von 24) in der Kontrollgruppe vor. Der mediane Ki67-Wert lag in der Studiengruppe bei 35 (Spanne 2-99) und in der Kontrollgruppe bei 30 (Spanne 5-80).

Bei der Diagnosestellung wurden in der Studiengruppe im Median zwei (Spanne 1-15) auffällige Lymphknoten sonografisch dargestellt, in der Kontrollgruppe im Median 1,5 (Spanne 1-8). Sofern eine Stanzbiopsie durchgeführt wurde, wurden in beiden Gruppen im Median drei Stanzzyylinder entfernt. Bei allen Patientinnen der Studiengruppe erfolgte die Clip-Einlage in den biopsierten Lymphknoten. In der Kontrollgruppe wurde bei 41,7% (10 von 24) der Patientinnen ein Clip eingelegt.

Von den 558 Patientinnen wurde die Lage des Clips bei 540 Patientinnen angegeben. In den meisten Fällen erfolgte die Clip-Markierung korrekt innerhalb des Lymphknotens. In 8% der Fälle lag er allerdings mindestens 5 mm neben dem Lymphknoten. Details dazu zeigt die Abbildung 2.

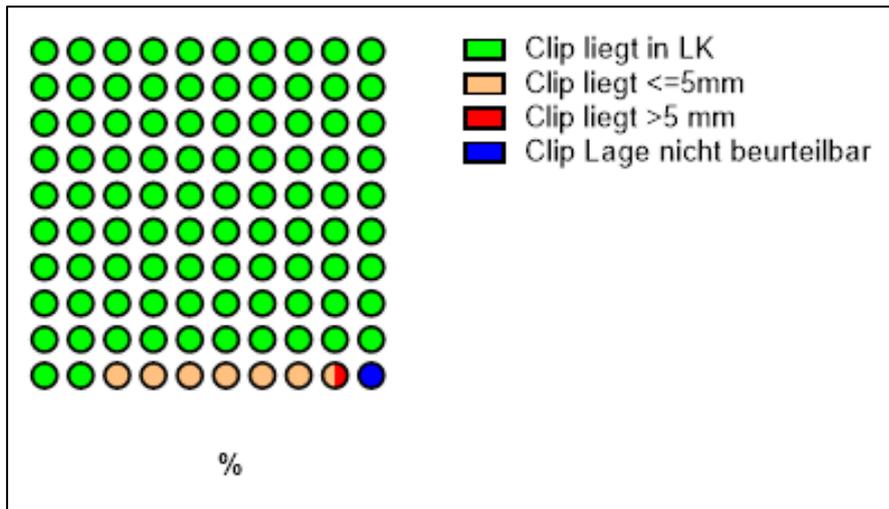


Abbildung 2: Lage der Clips in Bezug auf den Lymphknoten bei der sonografischen Kontrolle. In 92% (grün) der Fälle lag der Clip im LN, in 6,7% (braun) der Fälle ≤ 5 mm vom LN entfernt, in 0,4% (rot) der Fälle > 5 mm entfernt und in 0,9% (blau) der Fälle war die Lage des Clips zum LN vom Prüfarzt nicht beurteilbar
 Abkürzungen: LN: Lymphknoten

Die am häufigsten eingesetzten Clip-Fabrikate waren der Tumark Vision® Clip (69,5%) sowie der BIPO Twist Marker (11,8%) (Tabelle 6).

Tabelle 6: Häufigkeit der verwendeten Clip-Fabrikate

Clipfabrikat	Anzahl	%
Tumark Vision® Clip	388	69,5
BIPO Twist Marker	66	11,8
Beacon	33	5,9
Hydromark	27	4,8
Unbekannt	18	3,6
Professional	12	2,1
KliniMark Clip	7	1,25
UltraClip II	2	0,34
Bard Magnum	1	0,17
Magseed	1	0,17
MammoStar	1	0,17

Von den 548 Patientinnen mit histologisch gesicherter Lymphknotenmetastase erhielten 473 Patientinnen eine NST; bei 75 Patientinnen wurde keine NST durchgeführt. Präoperativ konnte bei den 473 Patientinnen mit durchgeführter NST der

initial eingelegte Clip mit einer Häufigkeit von 74,8% sonografisch dargestellt werden (Tabelle 7).

Tabelle 7: Präoperative Erkennbarkeit der verwendeten Clip-Fabrikate bei den 473 Patientinnen, welche eine neoadjuvante Systemtherapie erhielten

Clip-Fabrikat	Anzahl der verwendeten Clips	Davon präoperativ sonografisch sichtbar
Tumark Vision® Clip	335	259 (77,3%)
BIPO Twist Marker	55	45 (81,8%)
Beacon	25	13 (52,0%)
Hydromark	20	15 (75,0%)
Keine Angabe	18	13 (72,2%)
Professional	10	7 (70,0%)
KliniMark Clip	5	4 (80,0%)
UltraClip II	2	2 (100,0%)
Bard Magnum	1	0 (0%)
Magseed	1	0 (0%)
MammoStar	1	1 (100%)

Tabelle 8 zeigt die Patientinnencharakteristika der 473 evaluierten Patientinnen. Dieses Kollektiv hatte einen stanzbiologisch gesicherten pathologischen Lymphknoten und erhielt eine NST. Das mediane Alter lag bei 53 Jahren. Im Median wurden bei Diagnosestellung zwei (Spanne 1-15) auffällige Lymphknoten sonografisch dargestellt. 33,7% hatten ein HER2 positives, 63% ein HR positives und 23% ein dreifach negatives Mammakarzinom. Nach durchgeführter NST wurde bei 332 von 473 (70,2%) Patientinnen ein sonografisch negativer Lymphknoten-Status (ycN0) beschrieben. Ein histologisch negativer Lymphknoten-Status (ypN0) konnte bei 285 von 473 (60,3%) der Patientinnen nachgewiesen werden. 320 (67,7%) Patientinnen erhielten eine ALND.

Tabelle 8: Klinische und Behandlungsmerkmale von 473 Patientinnen, welche eine neoadjuvante Chemotherapie erhielten

Variable		Anzahl	%
Patienten		473	100
Alter (Jahre)	median (Spanne)	53 (25–82)	
Tumorbiologie	HER2-/HR-	109	23,0
	HER2-/HR+	205	43,3
	HER2+/HR-	66	14,0
	HER2+/HR+	93	19,7
Sonografische Tumorgroße bei Diagnosestellung (mm)	median (Standard-Abweichung)	28.5 (16.6)	
	≤ 20	158	33,4
	21–50	286	60,5
	> 50	29	6,1
Anzahl der auffälligen LN bei Diagnosestellung	median (Spanne)	2 (1–15)	
	1	224	47,4
	2	113	23,9
	≥ 3	136	28,8
Sonografischer LN-Status nach NST	ycN0	332	70,2
	ycN+	141	29,8
Pathologischer LN-Status nach NST	ypN0	285	60,3
	HER2+	128	44,9
	HER2-/HR+	76	26,7
	TNBC	81	28,4
	≥ ypN1	188	39,7
	HER2+	31	16,5
	HER2-/HR+	129	68,6
	TNBC	28	14,9
Entfernung des Target LN	ja	423	89,4
	nein	50	10,6
Entfernung des Sentinel LN	ja	243	51,3
	nein	230	48,7
Axilladisektion durchgeführt	ja	320	67,7
	nein	153	32,3

Abkürzungen: HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; HR: Hormonrezeptor; LN: Lymphknoten; NST: neoadjuvante Systemtherapie; TNBC: dreifach negatives Mammakarzinom

Patientinnen mit einem HER2 positiven (44,9%) und dreifach negativen Mammakarzinom (28,4%) zeigten die höchste pCR-Rate. Patientinnen mit einem HR pos/HER2 neg hatten in 26,7% der Fälle eine pCR.

3.1 Detektionsrate des Targeted-Lymphknotens und beeinflussende Faktoren der Detektionsrate

Bei 423 (89,4%) Patientinnen, welche eine NST erhielten, wurde der Clip intraoperativ gezielt reseziert (TLNB) (Abbildung 3, Tabelle 9). Bei 50 Patientinnen wurde keine TLNB versucht, da der Clip in 68% (34 von 50 Fällen) präoperativ bildgebend nicht sichtbar war, in acht Fällen (16%) die TLNB vom behandelnden Arzt nicht geplant war und bei weiteren acht Fällen (16%) kein Grund hierfür angegeben wurde. Abbildung 3 und Tabelle 9 zeigen übersichtlich die Verteilung der Patientinnen auf die unterschiedlichen operativen Möglichkeiten und die klinischen Merkmale zum Prozedere.

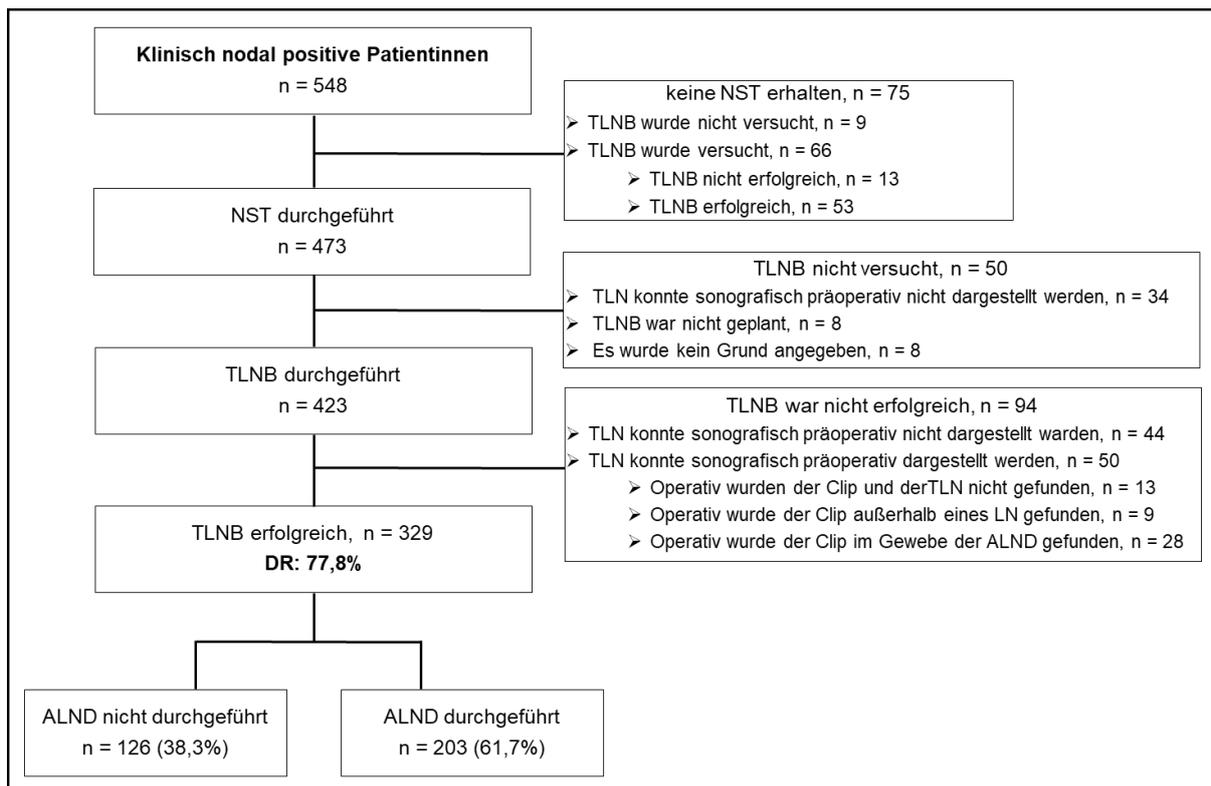


Abbildung 3: Flussdiagramm der klinisch nodal positiven Patientinnen = Hauptkollektiv der Analyse
Abkürzungen: ALND: axilläre Lymphknotendisektion; DR: Detektionsrate; LN: Lymphknoten; NST: neoadjuvante Systemtherapie; TLN: Targeted-Lymphknoten; TLNB: Targeted-Lymphknoten-Entfernung

Tabelle 9: Klinische Merkmale und Detektion relevanter Lymphknoten in drei Patientinnenuntergruppen, die eine neoadjuvante Chemotherapie erhielten

Variable		TLNB versucht, +/- ALND		Erfolgreicher TLNB mit ALND		TAD* mit ALND	
		Anz.	%	Anz.	%	Anz.	%
Patientinnen		423	100	203	100	77	100
Alter (Jahre)	Median (Spanne)	53 (26–82)		53 (27–82)		51 (27–82)	
Tumorrezeptoren	HER2-/HR-	89	21,0	32	15,8	15	19,5
	HER2-/HR+	185	43,7	100	49,3	43	55,8
	HER2+/HR-	63	14,9	28	13,8	8	10,4
	HER2+/HR+	86	20,3	43	21,2	11	14,3
Sonografische Tumorgroße bei Diagnosestellung (mm)	Median (Standardabweichung)	28,5 (16,6)		25,6 (14,1)		29,9 (17,7)	
Anzahl der auffälligen LN bei Diagnosestellung	Median (Spanne)	2 (1–9)		2 (1–9)		1 (1–9)	
	1	203	48,0	100	49,3	46	59,7
	2	96	22,7	40	19,7	14	18,2
	≥ 3	124	29,3	63	31,0	17	22,1
Sonografischer LN-Status nach NST	ycN0	294	69,5	112	55,2	50	64,9
	ycN+	129	30,5	91	44,8	27	35,1
Pathologischer LN-Status nach NST	ypN0	255	60,3	92	45,3	31	40,3
	ypN+	168	39,7	111	54,7	46	59,7

Anzahl der entfernten TLN	Median (Spanne)	1 (0–2)		1 (1–2)		1	
	0 (TLNB nicht erfolgreich)	94	22,2	0	0,0	0	0,0
	1	326	77,1	201	99,0	77	100
	2	3	0,7	2	1,0	0	0,0
	≥ 3	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Entfernung des Sentinel-LN	ja	253	59,8	91	44,8	77	100
	nein	170	40,2	112	55,2	0	0,0
Anzahl der entfernten SLN bei der SLNB	Median (Spanne)	2 (0–10)		1 (0–10)		1 (1–10)	
Axilladisektion	ja	278	65,7	203	100	77	100
	nein	145	34,3	0	0,0	0	0,0
Anzahl der entfernten LN (ALND)	Median (Spanne)	9 (1–30)		9 (1–27)		8 (2–27)	

*TAD wurde als Entnahme von mindestens einem TLN und einem SLN von derselben Patientin definiert, einschließlich der Fälle, in denen TLN und SLN identisch waren.

Abkürzungen: ALND: Axilladisektion; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; HR: Hormonrezeptor; LN: Lymphknoten; NST: neoadjuvante Systemtherapie; SLN: Sentinel-Lymphknoten; SLNB: Sentinel-Lymphknoten-Entfernung; TAD: targeted axillary dissection; TLN: Targeted-Lymphknoten; TLNB: Targeted-Lymphknoten-Entfernung; TNBC: dreifach negatives Mammakarzinom

Bei 42 dieser 50 Patientinnen wurde die alleinige ALND ohne gezielte Entnahme des clip-markierten Lymphknotens durchgeführt. Bei fünf der 42 Patientinnen konnte der Clip in dem entnommenen umliegenden Gewebe dargestellt werden. Bei den restlichen acht Patientinnen wurde der Lymphknoten-Status lediglich über die alleinige SLNB geprüft.

Von den 423 Patientinnen wurde die TLNB bei 329 Patientinnen erfolgreich durchgeführt (DR: 77,8%; 95% CI: 74,0 bis 82,0) (Abbildung 3). In den meisten Fällen

(326 Patientinnen) wurde der clip-markierte Lymphknoten in der Operation detektiert. Bei drei Patientinnen wurden zwei Lymphknoten als TLN identifiziert (Tabelle 9).

Insgesamt wurde bei 278 von den 423 Patientinnen, bei welchen eine NST und eine TLNB erfolgte, zusätzlich eine ALND vorgenommen (Tabelle 9). Bei den übrigen 145 Patientinnen konnte bei 141 Patientinnen erfolgreich eine SLNB und bei 126 erfolgreich eine TLNB durchgeführt werden. Bei 122 Patientinnen basierte das axilläre Staging demnach auf der TAD, bei 19 Patientinnen auf dem SLN und bei vier allein auf dem TLN (Abbildung 4).

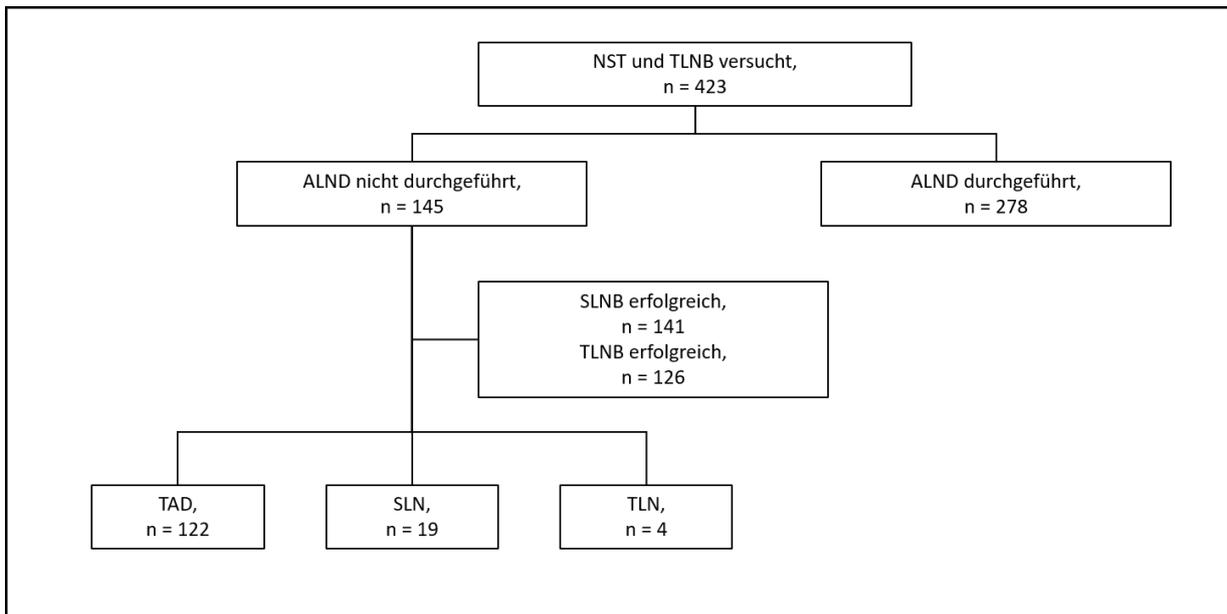


Abbildung 4: Flussdiagramm der Patientinnen mit neoadjuvanter Chemotherapie und versuchter zielgerichteter axillärer Dissektion

Abkürzungen: ALND: axilläre Lymphknotendissektion; NST: neoadjuvante Chemotherapie; SLN: Sentinel-Lymphknoten; SLNB: Sentinel-Lymphknoten-Entfernung; TAD: targeted axillary dissection; TLN: Targeted-Lymphknoten; TLNB: Targeted-Lymphknoten-Entfernung

Es konnten vier Faktoren analysiert werden, welche einen statistisch signifikanten negativen Einfluss auf die Detektionsgrade des TLN während der Operation hatten. Diese sind in Tabelle 10 aufgeführt.

Tabelle 10: Variablen im Zusammenhang mit der intraoperativen Entdeckung von geklippten Lymphknoten bei 423 Patientinnen, die sich einer targeted axillary dissection unterzogen

Variable	Gesamtzahl (%)	TLN gefunden Anz. (%)	TLN nicht gefunden Anz. (%)	Univariable		Multivariable		
				OR (95% CI)	P-Wert	OR (95% CI)	P-Wert	
Patientinnen	423 (100)	329 (77,8)	94 (22,2)					
Sonografische Tumorgroße bei Diagnosestellung (mm)	< 20	144 (34,0)	118 (81,9)	26 (18,1)	1 (ref.)			
	21–50	255 (60,3)	191 (74,9)	64 (25,1)	1,5 (0,9 bis 2,5)	0,107		
	> 50	24 (5,7)	20 (83,3)	4 (16,7)	0,9 (0,3 bis 2,9)	0,869		
HER2	Negativ	274 (64,8)	208 (75,9)	66 (24,1)	1 (ref.)			
	Positiv	149 (35,2)	149 (81,2)	28 (18,8)	0,7 (0,4 bis 1,2)	0,212		
HR+/HER2-	Nein	185 (43,7)	146 (78,9)	39 (21,1)	1 (ref.)			
	Ja	238 (56,3)	183 (76,9)	55 (23,1)	1,1 (0,7 bis 1,8)	0,619		
TNBC	Nein	334 (79,0)	267 (79,9)	67 (20,1)	1 (ref.)		1 (ref.)	
	Ja	89 (21,0)	62 (69,7)	27 (30,3)	1,7 (1,0 bis 2,9)	0,040	1,6 (0,9 bis 3,1)	0,087
Anz. der susp. LN bei Diagnosestellung	1	203 (48,0)	171 (84,2)	32 (15,8)	1 (ref.)		1 (ref.)	
	2	96 (22,7)	74 (77,1)	22 (22,9)	1,6 (0,9 bis 2,9)	0,135	1,7 (0,9 bis 3,4)	0,106
	≥ 3	124 (29,3)	84 (67,7)	40 (32,3)	2,5 (1,5 bis 4,3)	0,001	3,1 (1,7 bis 5,7)	< 0,001
Klinischer LN-Status nach NST	ycN+	129 (30,5)	112 (86,8)	17 (13,2)	1(ref.)		1 (ref.)	
	ycN0	294 (69,5)	217 (73,8)	77 (26,2)	2,3 (1,3 bis 4,1)	0,004	1,9 (1,0 bis 3,6)	0,043
Pathologischer LN-Status nach NST	ypN+	168 (39,7)	138 (82,1)	30 (17,9)	1 (ref.)			
	ypN0	255 (60,3)	191 (74,9)	64 (25,1)	1,5 (0,9 bis 2,5)	0,081		
Clip	Vision Clip®	300 (70,9)	239 (79,7)	61 (20,3)	1(ref.)			
	O-Twist™	51 (12,1)	40 (78,4)	11 (21,6)	1,1 (0,5 bis 2,2)	0,840		
	andere	72 (17,0)	50 (69,4)	22 (30,6)	1,7 (1,0 bis 3,1)	0,063		
TLN sichtbar im präoperativen Ultraschall	Ja	343 (81,1)	293 (85,4)	50 (14,6)	1 (ref.)		1 (ref.)	
	Nein	80 (18,9)	36 (45,0)	44 (55,0)	7,2 (4,2 bis 12,2)	< 0,001	5,3 (3,0 bis 9,4)	< 0,001
Anz. der Fälle pro Studienzentrum	≥ 20	185 (43,7)	164 (88,6)	21 (11,4)	1 (ref.)		1(ref.)	
	< 20	238 (56,3)	165 (69,3)	73 (30,7)	3,5 (2,0 bis 5,9)	< 0,001	2,6 (1,4 bis 4,6)	0,002

Abkürzungen: Anz.: Anzahl; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; HR: Hormonrezeptor; LN: Lymphknoten; NST: neoadjuvante Systemtherapie; OR: odds ratio; TLN: Targeted-Lymphknoten

Studienzentren mit mehr als 20 durchgeführten TLNB zeigten eine deutlich höhere Detektionsrate von 88,6% im Vergleich zu Zentren mit weniger als 20 eingeschlossenen Patientinnen (OR = 2,6; 95% CI: 1,4 bis 4,6; p = 0,002). Konnte der Clip im präoperativen Ultraschall erkannt werden (n = 343), betrug die DR 85,4% (gesamt, 95% CI: 81,4 bis 89,0). Die DR lag bei 83,3% (95% CI: 77,7 bis 87,8) bei Patientinnen mit klinischer Komplettremission (ycN0) und bei 89,7% (95% CI: 82,3 bis 94,5) bei Patientinnen mit bildgebender non-pCR im axillären Lymphknoten (ycN+) (Abbildung 5). Mehr als drei suspekten Lymphknoten wurden bei insgesamt 124 Patientinnen gefunden, 100 von diesen Patientinnen erhielten eine ALND, 70 (56,5%) waren ycN0.

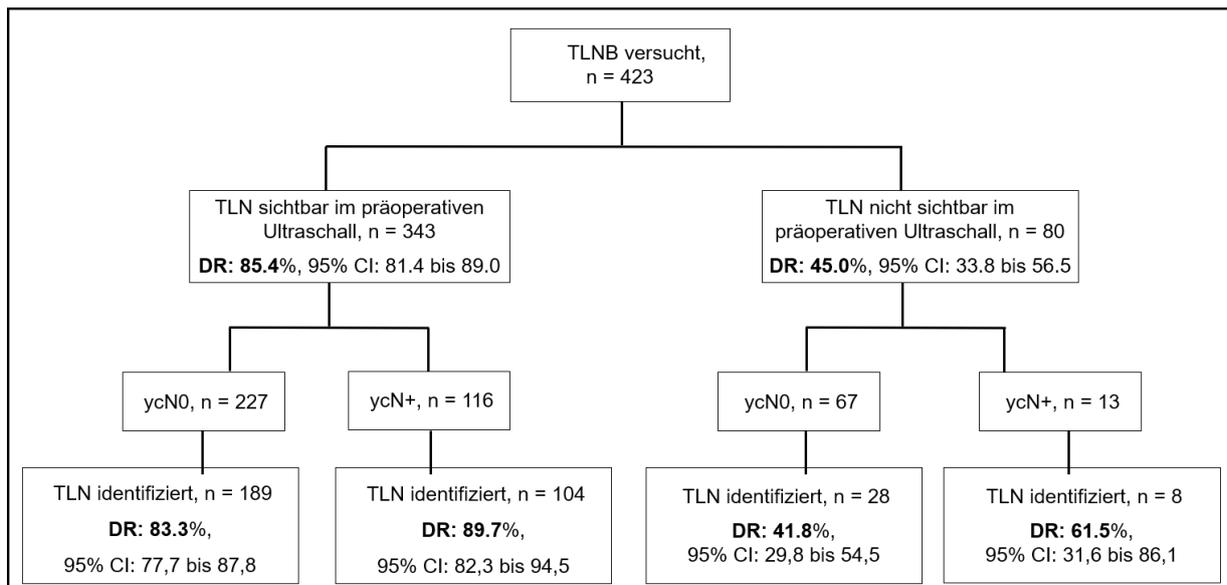


Abbildung 5: Kombinierte Auswirkung der Sichtbarkeit des Targeted-Lymphknotens auf präoperativen Ultraschallbildern und des ycN0/ycN+-Status auf die Detektionsrate des Targeted-Lymphknotens
 Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; DR: Detektionsrate; NST: neoadjuvante Systemtherapie; TLN: Targeted-Lymphknoten; TLNB: Targeted-Lymphknoten-Entfernung; ycN0: klinisch unauffälliger Lymphknoten nach NST; ycN+: klinisch auffälliger Lymphknoten nach NST

3.2 Falsch-negativ-Rate und negativ prädiktiver Wert der zielgerichteten Lymphknoten-Entfernung

Um eine Aussage bezüglich der FNR und des negativen prädiktiven Wertes (NPV) treffen zu können, mussten die Patientinnen sowohl eine ALND als auch eine erfolgreiche TLNB erhalten haben. Von den 329 Patientinnen mit erfolgreicher TLNB bekamen 203 zusätzlich eine ALND (Abbildung 3, Tabelle 9). Von den 203 Patientinnen, welche die Kriterien erfüllten, waren 92 (45,3%) ypN0 und 111 (54,7%) nodal positiv (ypN+) (Abbildung 6).

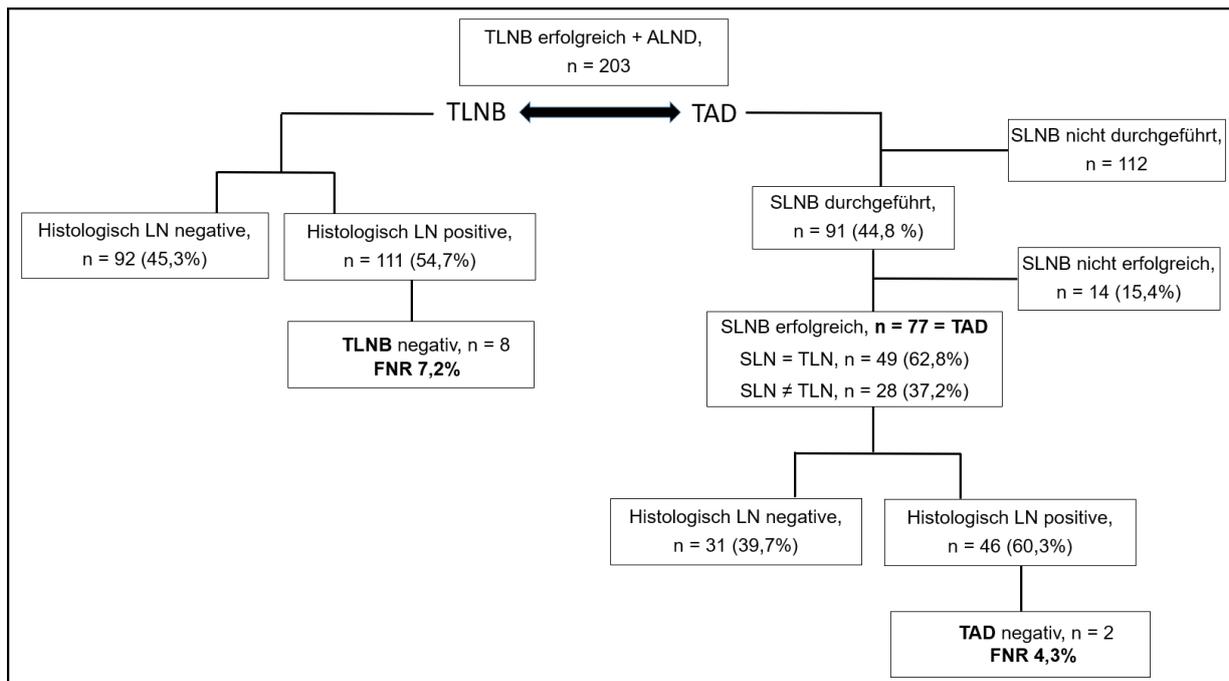


Abbildung 6: Flussdiagramm von 203 Patientinnen, die sich nach abgeschlossener neoadjuvanter Chemotherapie erfolgreich einer Targeted-Lymphknoten-Entfernung und Axilladisektion unterzogen
Abkürzungen: ALND: axilläre Lymphknotendisektion; FNR: Falsch-negativ-Rate; SLN: Sentinel-Lymphknoten; SLNB: Sentinel-Lymphknoten-Entfernung; TAD: targeted axillary dissection, TLN: Targeted-Lymphknoten; TLNB: Targeted-Lymphknoten-Entfernung

Somit konnten eine FNR der TLNB von 7,2% (8 von 111; 95% CI: 3,1 bis 13,6) und ein negativer prädiktiver Wert von 92,0% (92 von 100; 95% CI: 85,1 bis 96,5) errechnet werden. Dieses bedeutet, dass der TLNB-Status dem axillären Lymphknoten-Status bei 195 von 203 (96,1%; 95% CI: 92,4 bis 98,3) Patientinnen entsprach. Wenn man sich die Subgruppenanalyse der FNR betrachtet, zeigte sich eine höhere FNR bei TNBC (2 von 12; 16,7%) und dem HER2+-Subtyp (2 von 19; 10,5%) gegenüber Patientinnen mit Hormonrezeptor positivem HER2-Mammakarzinom (4 von 80; 5,0%). Wurde der Tumark Vision® Clip verwendet, lag die FNR bei 7,7% (6 von 78), beim O-Twist™ bei 11,1% (1 von 9) und bei der Verwendung von anderen Clips verschiedener Hersteller bei 4,4% (1 von 24). Da die Berechnung auf sehr kleinen Stichprobengrößen basiert, kann allerdings keine statistisch signifikante Aussagekraft erreicht werden und die Daten sind eher deskriptiv zu verstehen (Tabelle 8).

3.3 Targeted-Axillary-Dissektion als axilläres Staging der Patientinnen

473 Patientinnen erhielten eine NST. Bei 270 Patientinnen wurde die SLNB mit einer DR von 90,0% (95% CI: 85,8 bis 93,3) durchgeführt. Bei 229 der 270 Patientinnen wurde zusätzlich die TLNB (= TAD) mit einer DR von 86,9% (95% CI: 81,8 bis 91,0) vorgenommen. Details dazu sind in Abbildung 7 und Tabelle 8 zusammengestellt.

Bei den Patientinnen, die eine TAD erhielten, zeigte sich bei 152 (76,4%) zum Zeitpunkt der Operation ein ycN0-Status und bei 47 (23,6%) ein ycN+-Status. Von den 199 Patientinnen, bei denen die TAD erfolgreich durchgeführt wurde, waren bei 70 (35,2%) der TLN und SLN unterschiedliche Lymphknoten, bei 129 (64,8%) waren sie identisch. Zusätzlich zur erfolgreich durchgeführten TAD wurde bei 77 (38,7%) der Patientinnen eine ALND vorgenommen. Bei den übrigen 122 (61,3%) beruhte das axilläre Staging allein auf der TAD (Abbildung 7). Die meisten der Patientinnen, welche keine TAD erhielten, bekamen eine ALND (243 von 274 Patientinnen; 88,7%), welche bereits vor der Operation von dem behandelnden Arzt geplant wurde.

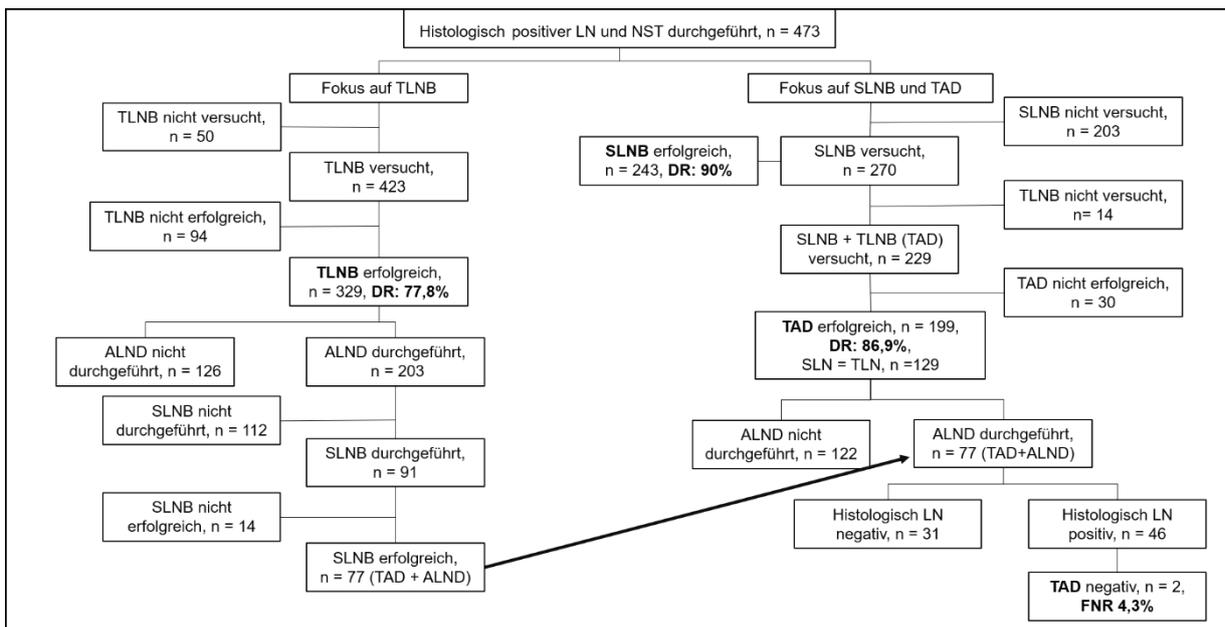


Abbildung 7: Flussdiagramm von 473 nodal positiven Patientinnen, die eine neoadjuvante Chemotherapie bekommen haben

Abkürzungen: ALND: axilläre Lymphknotendissektion; DR: Detektionsrate; FNR: Falsch-negativ-Rate; LN: Lymphknoten; NST: neoadjuvante Systemtherapie; SLN: Sentinel-Lymphknoten; SLNB: Sentinel-Lymphknoten-Entfernung; TAD: targeted axillary dissection; TLN: Targeted-Lymphknoten; TLNB: Targeted-Lymphknoten-Entfernung

Das axilläre Staging basierte bei 26 der restlichen 31 Patientinnen, welche keine ALND erhielten, auf dem Befund des SLNB, bei vier auf dem Befund des TLNB. Eine Patientin lehnte die ALND ab und wurde somit auch keinem Verfahren zugewiesen.

Insgesamt wurde bei 320 von 473 (67,7%) der Patientinnen nach NST eine ALND durchgeführt (Tabelle 8), wohingegen bei 153 (32,3%) der Patientinnen der axilläre Lymphknoten-Status lediglich anhand des SLNB oder TLNB ohne anschließende ALND festgelegt wurde. Die Gruppe, welche eine ALND erhielt, hatte in 35,0% der Fälle mehr als drei verdächtige Lymphknoten bei Diagnosestellung. 37,2% der Frauen waren nach NST weiterhin ycN+. Hingegen hatte die Gruppe der Patientinnen, bei denen der axilläre Lymphknoten-Status ohne ALND festgelegt wurde, nur in 15,7% der Fälle mehr als drei verdächtige Lymphknoten bei Diagnosestellung und nach erfolgter NST nur noch in 14,4% der Fälle auffällige Lymphknoten.

3.4 Falsch-negativ-Rate und negativ prädiktiver Wert der Targeted-Axillary-Dissektion

Um alle Kriterien zu erfüllen, die notwendig sind, um die FNR des TAD zu berechnen, mussten die Patientinnen sowohl eine erfolgreiche TLNB und SLNB als auch eine zusätzliche ALND erhalten haben. Aus dem Gesamtkollektiv der 473 Patientinnen bekamen 203 Patientinnen die TAD-Operation (42,9%) (Abbildung 6, Abbildung 7). Bei 91 (44,8%) Patientinnen wurde zusätzlich die SLNB durchgeführt. Insgesamt konnte bei 77 von den 91 Patientinnen (DR: 84,6%) der SLN sicher identifiziert werden. Diese 77 Patientinnen waren für die FNR hinsichtlich der TAD auswertbar (Abbildung 7).

Bei 42 (54,5%) Patientinnen wurde nur ein Lymphknoten entfernt. Somit entsprach bei diesen Patientinnen der SLN eindeutig dem TLN (Tabelle 11). Insgesamt war bei 49 von 77 Patientinnen der SLN mit dem TLN identisch (62,8%; 95% CI: 51,1 bis 73,5) (Abbildung 6).

Tabelle 11: Klinische Genauigkeit der TAD in Abhängigkeit von der Anzahl der entfernten Lymphknoten

Anzahl der entfernten TLN und SLN im Rahmen der TAD	(Anzahl) NPV % (95 % CI)	(Anzahl) FNR % (95% CI)
≥ 3 (n = 22)	(12 von 12) 100 (73,5 bis 100)	(0 von 10) 0,0 (0,0 bis 30,8)
2 (n = 13)	(4 von 4) 100 (39,8 bis 100)	(0 von 9) 0,0 (0 bis 33,6)
1 (TLN = SLN) (n = 42)	(15 von 17) 88,2 (63,5 bis 98,5)	(2 von 27) 7,4 (0,9 bis 24,3)

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; FNR: Falsch-negative-Rate; NPV: negativ prädiktiver Wert; SLN: Sentinel-Lymphknoten; TAD: targeted axillary dissection; TLN: Targeted-Lymphknoten

Von den 77 Patientinnen waren 46 ypN+, bei der SLNB waren elf Patientinnen ypN0. Somit betrug die FNR der SLNB alleine 23,9% (11 von 46; 95% CI: 12,6 bis 38,8), während die FNR der TLNB bei 8,7% (4 von 46; 95% CI: 2,4 bis 20,8) und die FNR für die TAD bei 4,3% lag (2 von 46; 95% CI: 0,5-14,8) (Tabelle 12).

Tabelle 12: Klinische Genauigkeit der TLNB, SLNB und TAD (n = 77), unterteilt nach Tumorsubgruppen

	Erfolgreiche TLNB + ALND		Erfolgreiche SLNB + ALND		Erfolgreiche TAD + ALND	
	(Anzahl) NPV % (95% CI)	(Anzahl) FNR % (95% CI)	(Anzahl) NPV % (95% CI)	(Anzahl) FNR % (95% CI)	(Anzahl) NPV % (95% CI)	(Anz.) FNR % (95% CI)
Alle Untergruppen (n = 77)	(31 von 35) 88,6 (73,3 bis 86,8)	(4 von 46) 8,7 (2,4 bis 20,8)	(31 von 42) 73,7 (58,0 bis 86,1)	(11 von 46) 23,9 (12,6 bis 38,8)	(31 von 33) 93,9 (79,8 bis 99,3)	(2 von 46) 4,3 (0,5 bis 14,8)
TNBC (n = 15)	(10 von 11) 90,9 (58,7 bis 99,8)	(1 von 5) 20,0 (0,5 bis 71,6)	(10 von 13) 76,9 (46,2 bis 95,0)	(3 von 5) 60,0 (14,7 bis 94,7)	(10 von 10) 100 (69,0 bis 100)	(0 von 5) 0,0 (0 bis 52)
HER2+ (n = 19)	(15 von 15) 100 (78,2 bis 100)	(0 von 4) 0,0 (0 bis 60,2)	(15 von 16) 93,8 (69,8 bis 99,8)	(1 von 4) 25,0 (0,6 bis 80,6)	(15 von 15) 100 (78,0 bis 100)	(0 von 4) 0,0 (0 bis 60,2)
HR+/ HER2- (n = 43)	(6 von 9) 66,7 (29,9 bis 92,5)	(3 von 37) 8,1 (1,7 bis 21,9)	(6 von 13) 46,2 (19,2 bis 74,9)	(7 von 37) 18,9 (8,0 bis 35,2)	(6 von 8) 75,0 (35,0 bis 97,0)	(2 von 37) 5,4 (0,7 bis 18,2)

Abkürzungen: ALND: axilläre Lymphknotendisektion; CI: Konfidenzintervall; FNR: Falsch-negativ-Rate; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; HR: Hormonrezeptor; NPV: negativ prädiktiver Wert; SLNB: Sentinel-Lymphknoten-Entfernung; TAD: targeted axillary dissection; TLNB: Targeted-Lymphknoten-Entfernung, TNBC: dreifach negatives Mammakarzinom

Bei den elf Patientinnen, welche einen falsch-negativen SLNB hatten, wurde bei zehn von ihnen nur ein einzelner SLN entfernt. In den beiden Fällen, in denen die TAD ein falsch-negatives Ergebnis lieferte, entsprach der TLN dem SLN (Tabelle 11) und ging als ein Lymphknoten in die TAD-Bewertung ein. In den Fällen, bei denen zwei (n = 13) oder mehr (n = 22) Lymphknoten durch die TAD gefunden wurden, traten keine falsch-negativen Ergebnisse auf. Da es sich hierbei um eine Subgruppenanalyse gehandelt hat und die Fallzahlen somit zu klein waren, konnte keine statistische Signifikanz nachgewiesen werden.

Der NPV innerhalb der gesamten TAD-Kohorte betrug 93,9% (31 von 33; 95% CI: 79,8 bis 99,3). Betrachtet man die Untergruppen, so konnte sowohl bei den TNBC- (10 von 10) als auch bei den HER2+-Patientinnen (15 von 15) ein NPV von jeweils 100%

erreicht werden. Dies waren auch die Untergruppen mit der höchsten Rate an pathologischen Komplettremissionen nach NST (Tabelle 12). Die Ergebnisse können jedoch nur als Tendenz angesehen werden, da sie auf kleinen Stichproben beruhen.

4 Diskussion

Die adjuvante und neoadjuvante Chemotherapie sind in ihrer Effektivität vergleichbar. Jedoch hat das neoadjuvante Vorgehen die Vorteile der In-situ-Testung der Chemoeffektivität und des Downstagings. Zudem kann die postneoadjuvante Therapie im Falle einer non-pCR bei HER2 positiven und TNBC-Patientinnen individualisiert werden [56][77][58]. Aufgrund dieser Tatsachen wird in der heutigen klinischen Routine eine neoadjuvante Chemotherapie der adjuvanten Chemotherapie in den meisten High-risk-Fällen vorgezogen [78]. Somit gewinnt die sichere Beurteilung der axillären Lymphknoten bei Patienten/innen mit initialer cN+ und stattgefundener NST zunehmend an Bedeutung. Andere Studien, bei denen eine SLNB bei Patienten/innen nach NST und cN+/- durchgeführt wurde, zeigten eine FNR von mindestens 10% [79][80]. Da eine präzise Bestimmung des Nodalstatus für die Planung der Anschlussstherapie enorm wichtig ist, kann eine FNR von 10% nicht toleriert werden. Durch die Markierung der klinisch auffälligen Lymphknoten vor Beginn der Therapie können das nodale Ansprechen der Therapie besser überwacht [81] und die initial auffälligen Lymphknoten gezielt entfernt und somit überprüft werden.

In der SenTa-Studie wurde der bei Diagnosestellung klinisch suspekten Lymphknoten mit einem Clip markiert. Um den markierten Lymphknoten intraoperativ gezielt entfernen zu können, wurde präoperativ eine Drahtmarkierung des TLN durchgeführt. Im Vergleich zu anderen Analysen dieser Art war es ein Ziel der SenTa-Studie, einen möglichst großen Querschnitt zu erlangen, da das Gelingen dieses Vorgehens stark von der Qualität der Ultraschallgeräte und der Fähigkeit des/der Untersuchers/in abhängt. Insgesamt wurde die Studie an 50 deutschen Brustzentren durchgeführt. Dabei sollte es die fachgerechte Bewertung des TAD-Vorgehens im klinischen Alltag ermöglichen, Real-World-Daten zu erheben. Von den 423 Patientinnen, welche eine NST erhielten, betrug die intraoperative DR des TLNB 77,8% (329 Patientinnen). Betrachtet man nur die Gruppe der 343 Patientinnen, bei denen der TLNB präoperativ sonografisch dargestellt wurde, konnte die intraoperative DR auf 85,4% erhöht werden. Ob das Clip-Fabrikat die Erkennbarkeit beeinflusste, ist aufgrund der Fallzahlen rein deskriptiv. Lediglich der Tumark Vision® Clip wurde in einer repräsentierbaren Anzahl (n = 335) bei Patientinnen mit NST verwendet. Dieser wurde in 77% der Fälle präoperativ dargestellt. Zusätzlich spielte auch der klinische Lymphknoten-Status eine Rolle. Von den 343 Patientinnen waren 227 ycN0, bei 189

dieser 227 Patientinnen konnte der TLNB detektiert werden (DR: 83,3%). Hingegen lag bei den 116 Patientinnen mit ycN+-Status die DR des TLNB bei 89,7%. In anderen Studien konnte eine DR des TLNB von 100% (Magnetresonanztomografie gesteuerte Drahtmarkierung) [69] bzw. 94,7% (stereotaktische Drahtmarkierung) [71] erzielt werden. Diese Verfahren sind jedoch u.a. mit einer zusätzlichen Strahlenbelastung der Patientin verbunden. In der ILINA-Studie konnte jedoch gezeigt werden, dass kein Bildgebungsverfahren mit zusätzlicher Strahlenbelastung notwendig ist. Mittels präoperativer, sonografischer Drahtmarkierung und intraoperativer Sonografie konnte eine DR des TLNB von 95,7% erreicht werden [72]. Aus diesem Grund sollte versucht werden, auf eine zusätzliche Strahlenbelastung zu verzichten. Jedoch ist zu erwähnen, dass eine intraoperative Sonografie mit mehr Aufwand und Zeit verbunden sein kann. Wir konnten zeigen, dass mit zunehmender Erfahrung des/der Untersuchers/in der clip-markierte Lymphknoten mittels Ultraschall präoperativ häufiger dargestellt werden konnte. So konnte ein signifikanter Unterschied in der DR des TLNB zwischen denjenigen Studienzentren, welche in weniger als 20 Fällen den TLNB versucht hatten (69,3%), und denjenigen, die in mehr als 20 Fällen den TLNB versucht hatten (88,6%), festgestellt werden (OR 2,6; 95% CI: 1,4 bis 4,6; $p = 0,002$). Da insgesamt mehr Patientinnen in Studienzentren mit weniger als 20 Fällen (56,3%) behandelt wurden, könnte dies möglicherweise eine Erklärung für die Gesamt-DR von 77,8% in der SenTa-Studie sein, welche im Vergleich zu vorangegangenen monozentrischen Studien, bei denen mehr als 40 Patienten/innen eingeschlossen worden waren, niedrig erscheint. In diesen konnten DR von über 95% gezeigt werden [66][72]. Die höhere DR könnte neben den höheren Fallzahlen jedoch auch an der Markierung mittels Jod-125-Seeds ein bis fünf Tage präoperativ [66] oder der Exzision mittels intraoperativem Ultraschall [72] liegen. Somit ist eine Vergleichbarkeit der DR nicht eindeutig gegeben. Auch in Studien, bei denen der Lymphknoten mit einer sterilen Kohlenstoffsuspension tätowiert wurde, konnte eine DR von 93% erzielt werden. Jedoch ergab sich hierbei das Problem, dass bei 34 von 75 Patienten/innen (45,3%) intraoperativ mehr gefärbte Lymphknoten gefunden wurden als präoperativ markiert worden waren [66]. Somit läuft man mit dieser Methode Gefahr, unnötig viel Lymphknoten zu entfernen, was nicht im Sinne der Deeskalation ist. Zudem wird der tätowierte Lymphknoten präoperativ nicht markiert; somit kann es intraoperativ zu größeren Gewebeverletzungen kommen [82], da vor der Hautinzision die Lage des

Lymphknotens nicht bekannt ist. Ein Vorteil dieser Methode im Gegensatz zur Clip-Markierung liegt in den geringeren Kosten.

Der TLN konnte bei 96,1% der Patientinnen den axillären Status genau vorhersagen. Die Gesamt-FNR der TLNB betrug bei den 203 Patientinnen 7,2%. Durch Kombination der pathologischen Auswertungen von TLN und SLN konnte die FNR auf 4,2% gesenkt werden. Lediglich bei zwei Patientinnen ergab die TAD ein falsch-negatives Ergebnis. Bei beiden wurde im Rahmen der TAD nur ein Lymphknoten entfernt, da der SLN dem TLN entsprach. Somit unterstreichen unsere Ergebnisse die Resultate anderer Studien, in welchen die FNR mit steigender Anzahl an entnommenen Lymphknoten zurückging [83][62]. Erwähnenswert ist, dass sich die Definition von TAD von der anderer Methoden, welche eine kombinierte Bewertung von markierten positiven Lymphknoten und SLN beinhalten, unterscheidet. In dem ursprünglich von Caudle et al. [66] beschriebenen TAD-Verfahren schloss die TAD-Kohorte (n = 85) drei pathologisch positive Fälle mit ein, in denen kein SLN identifiziert werden konnte. In einer retrospektiven Analyse einer niederländischen Studie musste mindestens ein markierter Lymphknoten und/oder SLN entnommen werden, um zu einem erfolgreichen Ergebnis zu gelangen [84]. Damit wir in unserer Studie den TAD auswerten konnten, mussten sowohl der TLN als auch der SLN innerhalb einer Patientin nachgewiesen werden. Da bei beiden Patientinnen mit einem falsch-negativen TAD-Ergebnis der SLN dem TLN entsprach, konnte somit nur ein Lymphknoten ausgewertet werden. Daher empfehlen wir, dass sowohl der TLN als auch der SLN für eine erfolgreiche TAD identifiziert werden sollte, auch wenn der TLN der SLN ist. Obwohl unsere Stichprobengröße gering war, wurden bei den Patientinnen, welche zwei (n = 13) oder mehr als zwei Lymphknoten (n = 22) im Rahmen der TAD entfernt bekommen hatten, keine falsch-negativen Ergebnisse festgestellt. Dieses Ergebnis entspricht früheren Studien über SLNB nach NST bei initialen cN+-Patientinnen, die darauf hindeuten, dass sich die FNR verbessert, wenn mindestens drei SLN entfernt werden [79].

Besonderheiten der SenTa-Studie waren die Untersuchung der Anwendbarkeit und die Genauigkeit von TLNB und TAD an der bis dahin weltweit größten Kohorte von Brustkrebspatientinnen. Durch das Real-World-Szenario der Studie konnte eine Bewertung der Faktoren, welche die DR des TLNB sowie die FNR und den NPV der TAD beeinflussen, erfolgen. Die Analyse zeigte, dass in der gesamten Kohorte,

bestehend aus insgesamt 50 deutschen Brustzentren, in der Praxisroutine die TAD bei 199 (42,1%) der Patientinnen nach NST erfolgreich angewendet wurde. Von diesen 199 Patientinnen erhielten 122 (61,3%) keine zusätzliche ALND. Um die onkologische Sicherheit der TAD zu untersuchen, werden derzeit Daten zum bisherigen Krankheitsverlauf dieser Kohorte gesammelt. Dagegen wurde bei den Patientinnen, bei denen der TLNB nicht detektiert werden konnte (n = 274), in der Mehrheit der Fälle (88,7%) eine ALND durchgeführt. Zudem kam unsere Studie ohne einen radioaktiven Tracer aus. Diese Tatsache ist zum einen wegen der fehlenden Strahlenbelastung für die Patientinnen relevant und zum anderen für Länder interessant, welche keinen oder nur begrenzten Zugang zu radioaktiven Tracern haben. Andere Studien verwendeten Jod-125-Seeds zur initialen Markierung der suspekten Lymphknoten [64][84] oder zur präoperativen Markierung der geklippten Lymphknoten nach NST [66]. Jedoch ist Jod-125 in Deutschland und anderen Ländern rechtlich für diese Indikation nicht zugelassen. Zudem ist ein genereller Trend im Staging der Axilla zu beobachten, welcher eine deutliche Reduktion bis hin zum Weglassen von radioaktiven Tracern beinhaltet [85][86].

In einer Kohorte von 159 initialen cN+-Patientinnen, welche eine NST und ein MARI-Verfahren erhielten, wurde in 130 (82%) der Fälle keine zusätzliche ALND durchgeführt [63]. Gezielte diagnostische Verfahren können somit die klinische Standardpraxis bei einer beträchtlichen Anzahl von Brustkrebspatienten/innen verändern. Der Umfang des operativen Vorgehens bei initialen cN+-Patienten/innen kann so deutlich deeskaliert werden. Für das Kollektiv der Patienten/innen, welche nur eine gezielte Lymphknoten-Entfernung nach der NST bekamen, fehlen jedoch noch die Langzeitergebnisse. Vor Kurzem wurden die 3-Jahres-Follow-up-Daten von 272 cN+-Patienten/innen vorgestellt, welche sich dem MARI-Verfahren unterzogen hatten [87]. In der Studie wurde bei 56 Patienten/innen allein das MARI-Verfahren angewandt. 162 Patienten/innen erhielten das MARI-Verfahren mit adjuvanter Radiatio und bei 55 Patienten/innen wurden das MARI-Verfahren, ALND und adjuvante Radiatio zusammen vorgenommen. Nach drei Jahren hatten lediglich fünf dieser Patienten/innen ein axilläres Rezidiv (eine aus dem MARI-Kollektiv, vier aus dem MARI+-Radiatio-Kollektiv). Insgesamt konnte damit ein 3-Jahres-axilläres, Rezidiv freies Intervall von 98% gezeigt werden. Dies stellt ein exzellentes Ergebnis dar, jedoch mit den oben beschriebenen Nachteilen der radioaktiven Markierung. Für

Patienten/innen, welche von cN+ zu ycN0 konvergieren, sind diese Ergebnisse von besonders großer Bedeutung, da bei ihnen am ehesten auf eine ALND verzichtet werden kann.

Eine Einschränkung der Studie besteht darin, dass die Zytokeratin-IHC zur pathologischen Beurteilung nicht standardmäßig durchgeführt wurde. Die deutsche Leitlinie empfiehlt seit 2018 eine Pan-Zytokeratin-Färbung zur pathologischen Aufarbeitung von SLN nach NST zum Nachweis von Mikrometastasen. Diese Empfehlung schließt jedoch aktuell den TLN nicht mit ein [88]. Die genaue Beurteilung des Lymphknoten-Status nach NST ist jedoch von hoher Bedeutung, um postneoadjuvante Therapiestrategien korrekt anwenden zu können. Durch die Verwendung von Zytokeratin-IHC und der damit verbundenen genaueren Diagnostik kann die FNR von TLNB und TAD direkt beeinflusst werden. Deshalb empfehlen wir die Einhaltung der AGO-Therapieempfehlungen und die Zytokeratin- IHC für alle TLN und SLN nach NST. Sollte bereits eine Lymphknotenmetastase makroskopisch gesichert worden sein, kann jedoch darauf verzichtet werden.

5 Zusammenfassung und Schlussfolgerung

Die Axillachirurgie hat im Laufe der Zeit eine zunehmende Deeskalation erfahren. Hiervon profitierten bislang hauptsächlich Patienten/innen, welche initial cN0 waren. Zukünftig sollen auch Patienten/innen von einer möglichst schonenden Axillaoperation profitieren, welche durch eine NST von cN+ zu ycN0 konvertiert sind.

Vorliegend befindet sich eine Auswertung der prospektiven, multizentrischen Registerstudie SenTa, welche untersucht hat, ob eine gezielte TLNB und TAD nach NST im klinischen Alltag möglich ist und welche potenziellen beeinflussenden Faktoren existieren. Um die onkologische Sicherheit gewährleisten zu können, wurde die FNR als wichtigster Endpunkt gewählt.

Anhand der Ergebnisse konnten einige Faktoren ermittelt werden, welche die Detektionsrate des TLN beeinflussen können. Ein wichtiger Faktor für das Gelingen einer TAD ist die Erfahrung des/der Untersuchers/in. Eine TAD sollte demnach von erfahrenen Behandler/innen durchgeführt werden. Zudem spielt das klinische Ansprechen des TLN eine Rolle. Bei den Patienten/innen, welche weiterhin ycN+ waren, konnte der TLN besser dargestellt werden. Ob es einen Clip gibt, welcher besonders gut nach durchgeführter NST sonografisch detektiert werden kann, konnte diese Studie nicht eindeutig beantworten. Die Fallzahlen der Clip-Fabrikate, abgesehen vom Vision Clip®, waren hierfür zu klein.

Bei einer FNR von lediglich 4,3% bei erfolgreicher TAD scheint die onkologische Sicherheit gewährleistet zu sein. Für eine sichere onkologische Beurteilung müssen hierzu jedoch die Langzeitergebnisse abgewartet werden welche kontinuierlich im Rahmen des Follow-ups erhoben werden.

In den aktuellen Leitlinien der AGO wird die TAD bei Patienten/innen mit initial einem bis drei suspekten Lymphknoten vor NST und ycN0 empfohlen [89]. Dass dieses Vorgehen in den klinischen Alltag transportiert werden konnte, ist vor allem auch aufgrund der Ergebnisse SenTa-Studie möglich geworden [73].

6 Literaturverzeichnis

1. Goerke K. Mamma. In: Klinikleitfaden Gynäkologie Geburtshilfe. Elsevier; 2018. p. 393–430.
2. Krebs - Krebs in Deutschland - Krebs in Deutschland für 2017/2018 [Internet]. [cited 2022 May 28]. Available from: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_inhalt.html
3. Kaatsch P, Spix C, Katalinic A, Hentschel S, Luttmann S, Waldeyer-Sauerland M, Waldmann A, Christ M, Folkerts J, Hansmann J, Klein S, Kranzhöfer K, Kunz B, Manegold K, Penzkofer A, Tremel K, Vollmer G, Weg-Remers S, Barnes B, Buttman-Schweiger N, Dahm S, Fiebig J, Franke M, Schönfeld I, Haberland J, Kraywinkel K, Wienecke A Krebs in Deutschland für 2015 / 2016. Robert Koch Institut. 2019.
4. Perry N, Broeders M, de Wolf C, Törnberg S, Holland R, von Karsa L. European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. Fourth edition - Summary document. Vol. 19, Annals of Oncology. 2008. p. 614–22.
5. S3-Leitlinie Mammakarzinom | Enhanced Reader.
6. Ohuchi N, Suzuki A, Sobue T, Kawai M, Yamamoto S, Zheng YF, Shiono YN, Saito H, Kuriyama S, Tohno E, Endo T, Fukao A, Tsuji I, Yamaguchi T, Ohashi Y, Fukuda M, Ishida T. Sensitivity and specificity of mammography and adjunctive ultrasonography to screen for breast cancer in the Japan Strategic Anti-cancer Randomized Trial (J-START): a randomised controlled trial. Lancet (London, England) [Internet]. 2016 Jan 23 [cited 2022 Jun 28];387(10016):341–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26547101/>
7. Heil J, Sinn P, Richter H, Pfob A, Schaefgen B, Hennigs A, Riedel F, Thomas B, Thill M, Hahn M, Blohmer JU, Kuemmel S, Karsten MM, Reinisch M, Hackmann J, Reimer T, Rauch G, Golatta M. RESPONDER-diagnosis of pathological complete response by vacuum-assisted biopsy after neoadjuvant chemotherapy in breast Cancer-a multicenter, confirmative, one-armed, intra-

individually-controlled, open, diagnostic trial. Available from:

<https://doi.org/10.1186/s12885-018-4760-4>

8. Kuehn T, Bauerfeind I, Fehm T, Fleige B, Hausschild M, Helms G, Lebeau A, Liedtke C, Minckwitz G von, Nekljudova V, Schmatloch S, Schrenk P, Staebler A, Untch M. Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): a prospective, multicentre cohort study. *Lancet Oncol* [Internet]. 2013 Jun [cited 2022 Apr 3];14(7):609–18. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23683750/>
9. World Health Organization. WHO position paper on mammography screening. :78.
10. Harter P, Hauke J, Heitz F, Reuss A, Kommoss S, Marme F, Heimbach A, Prieske K, Richters LK, Burges A, Neidhardt G, Gregorio N de, El-Balat A, Hilpert F, Meier W, Heubner ML, Kast K, Braicu I, Hahnen E, Schmutzler RK. Incidence of germline mutations in risk genes including BRCA1/2 in consecutive ovarian cancer (OC) patients (AGO TR-1). https://doi.org/101200/JCO20163415_suppl5538. 2016 May 20;34(15_suppl):5538–5538.
11. Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A, Gelber RD, Gnant M, Piccart-Gebhart MJ, Thürlimann B, Senn HJ, André F, Baselga J, Bergh J, Bonnefoi H, Burstein H, Cardoso F, Castiglione-Gertsch M, Colleoni M, Curigliano G, Davidson NE, Leo A Di, Ejlertsen B, Forbes JF, Galimberti V, Goodwin P, Harbeck N, Hayes DF, Huober J, Hudis CA, Ingle JN, Jassem J, Jiang Z, Karlsson P, Morrow M, Orecchia R, Kent Osborne C, Partridge AH, de la Peña L, Pritchard KI, Rutgers EJT, Sedlmayer F, Semiglazov V, Shao ZM, Smith I, Toi M, Tutt A, Viale G, von Minckwitz G, Watanabe T, Whelan T, Xu B. Tailoring therapies--improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* [Internet]. 2015 Aug 1 [cited 2022 Apr 1];26(8):1533–46. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25939896/>
12. O'Shea AM, Rakha EA, Hodi Z, Ellis IO, Lee AHS. Histological grade of invasive carcinoma of the breast assessed on needle core biopsy - modifications to mitotic count assessment to improve agreement with surgical

- specimens. *Histopathology* [Internet]. 2011 Sep [cited 2022 Apr 1];59(3):543–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21906126/>
13. Jorns JM. Breast Cancer Biomarkers: Challenges in Routine Estrogen Receptor, Progesterone Receptor, and HER2/neu Evaluation. *Arch Pathol Lab Med* [Internet]. 2019 [cited 2022 Apr 1];143(12):1444–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31373514/>
 14. Allison KH, Hammond MEH, Dowsett M, McKernin SE, Carey LA, Fitzgibbons PL, Hayes DF, Lakhani SR, Chavez-MacGregor M, Perlmutter J, Perou CM, Regan MM, Rimm DL, Symmans WF, Torlakovic EE, Varella L, Viale G, Weisberg TF, McShane LM, Wolff AC. Estrogen and Progesterone Receptor Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Guideline Update. *Arch Pathol Lab Med* [Internet]. 2020 May 1 [cited 2022 Apr 1];144(5):545–63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31928354/>
 15. Ross JS, Slodkowska EA, Symmans WF, Pusztai L, Ravdin PM, Hortobagyi GN. The HER-2 receptor and breast cancer: ten years of targeted anti-HER-2 therapy and personalized medicine. *Oncologist* [Internet]. 2009 Apr 1 [cited 2022 Apr 1];14(4):320–68. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19346299/>
 16. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science* [Internet]. 1987 [cited 2022 Apr 1];235(4785):182–91. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3798106/>
 17. Modi S, Jacot W, Yamashita T, Sohn J, Vidal M, Tokunaga E, Tsurutani J, Ueno NT, Prat A, Chae YS, Lee KS, Niikura N, Park YH, Xu B, Wang X, Gil-Gil M, Li W, Pierga JY, Im SA, Moore HCF, Rugo HS, Yerushalmi R, Zagouri F, Gombos A, Kim SB, Liu Q, Luo T, Saura C, Schmid P, Sun T, Gambhire D, Yung L, Wang Y, Singh J, Vitazka P, Meinhardt G, Harbeck N, Cameron DA. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Low Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2022 Jul 7 [cited 2023 Feb 13];387(1):9–20. Available from: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2203690>

18. Nielsen TO, Leung SCY, Rimm DL, Dodson A, Acs B, Badve S, Denkert C, Ellis MJ, Fineberg S, Flowers M, Kreipe HH, Laenkholm AV, Pan H, Penault-Llorca FM, Polley MY, Salgado R, Smith IE, Sugie T, Bartlett JMS, McShane LM, Dowsett M, Hayes DF. Assessment of Ki67 in Breast Cancer: Updated Recommendations From the International Ki67 in Breast Cancer Working Group. *JNCI J Natl Cancer Inst* [Internet]. 2021 Jul 1 [cited 2022 Apr 1];113(7):808–19. Available from: <https://academic.oup.com/jnci/article/113/7/808/6053794>
19. HALSTED WS. THE RESULTS OF OPERATIONS FOR THE CURE OF CANCER OF THE BREAST PERFORMED AT THE JOHNS HOPKINS HOSPITAL FROM JUNE, 1889, TO JANUARY, 1894. *Ann Surg*. 1894 Jul;20:497–555.
20. Patey DH. A review of 146 cases of carcinoma of the breast operated on between 1930 and 1943. *Br J Cancer*. 1967;21(2):260–9.
21. Veronesi U, Banfi A, del Vecchio M, Saccozzi R, Clemente C, Greco M, Luini A, Marubini E, Muscolino G, Rilke F, Sacchini V, Salvadori B, Zecchini A, Zucali R. Comparison of Halsted mastectomy with quadrantectomy, axillary dissection, and radiotherapy in early breast cancer: Long-term results. *Eur J Cancer Clin Oncol*. 1986;22(9):1085–9.
22. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, Greco M, Saccozzi R, Luini A, Aguilar M, Marubini E. Twenty-Year Follow-up of a Randomized Study Comparing Breast-Conserving Surgery with Radical Mastectomy for Early Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2002 Oct 17;347(16):1227–32.
23. Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER, Jeong JH, Wolmark N. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2002 Oct 17 [cited 2022 Apr 1];347(16):1233–41. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12393820/>
24. Giuliano AE, Haigh PI, Brennan MB, Hansen NM, Kelley MC, Ye W, Glass EC, Turner RR. Prospective observational study of sentinel lymphadenectomy

- without further axillary dissection in patients with sentinel node-negative breast cancer. *J Clin Oncol*. 2000;18(13):2553–9.
25. Gerber B, Stachs A, Veselinovic K, Polata S, Müller T, Kühn T, Heil J, Ataseven B, Reitsamer R, Hildebrandt G, Knauer M, Golatta M, Stefek A, Zahm DM, Thill M, Nekljudova V, Krug D, Seither F, Loibl S, Reimer T. Patient-reported outcomes (PROs) for the intergroup sentinel mamma study (INSEMA, GBG75, ABCSG43): Persistent impact of axillary surgery on arm and breast symptoms in early breast cancer.
 26. Cabanas RM. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer*. 1977;39(2):456–66.
 27. Giuliano AE, Dale PS, Turner RR, Morton DL, Evans SW, Krasne DL. Improved axillary staging of breast cancer with sentinel lymphadenectomy. *Ann Surg* [Internet]. 1995 [cited 2022 Apr 3];222(3):394–401. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7677468/>
 28. Morton DL, Wen DR, Wong JH, Economou JS, Cagle LA, Storm FK, Foshag LJ, Cochran AJ. Technical Details of Intraoperative Lymphatic Mapping for Early Stage Melanoma. *Arch Surg*. 1992;127(4):392–9.
 29. Krag DN, Weaver DL, Alex JC, Fairbank JT. Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe. *Surg Oncol*. 1993;2(6):335–40.
 30. Veronesi U, Paganelli G, Galimberti V, Viale G, Zurrada S, Bedoni M, Costa A, De Cicco C, Geraghty JG, Luini A, Sacchini V, Veronesi P. Sentinel-node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph-nodes. *Lancet (London, England)* [Internet]. 1997 Jun 28 [cited 2022 Apr 3];349(9069):1864–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9217757/>
 31. Kim T, Giuliano AE, Lyman GH. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in early-stage breast carcinoma: A metaanalysis. Vol. 106, *Cancer*. 2006. p. 4–16.
 32. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, Luini A, Zurrada S, Galimberti V, Intra M, Veronesi P, Robertson C, Maisonneuve P, Renne G, De Cicco C, De Lucia F,

- Gennari R. A Randomized Comparison of Sentinel-Node Biopsy with Routine Axillary Dissection in Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2003 Aug 7;349(6):546–53.
33. Ververs JMMA, Roumen RMH, Vingerhoets AJJM, Vreugdenhil G, Coebergh JWW, Crommelin MA, Luiten EJT, Repelaer van Driel OJ, Schijven M, Wissing JC, Voogd AC. Risk, severity and predictors of physical and psychological morbidity after axillary lymph node dissection for breast cancer. *Eur J Cancer* [Internet]. 2001 [cited 2022 Apr 3];37(8):991–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11334724/>
 34. Kühn T, Bembenek A, Büchels H, Decker T, Dunst J, Müllerleile U, Munz DL, Ostertag H, Sautter-Bihl ML, Schirrmeyer H, Tulusan AH, Untch M, Winzer KJ, Wittekind C. Sentinel-Node Biopsy in Breast Cancer ± An Interdisciplinary Consensus of the German Breast Cancer Society for the Implementation of a Quality Assurance Protocol for Routine Clinical Use Sentinel-Node-Biopsie beim Mammakarzinom Interdisziplinär abgestimmter Konsensus der Deutschen Gesellschaft für Senologie für eine qualitätsgesicherte Anwendung in der klinischen Routine.
 35. Goldhirsch A, Wood WC, Gelber RD, Coates AS, Thürlimann B, Senn HJ. Meeting highlights: updated international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer. *J Clin Oncol* [Internet]. 2003 Sep 1 [cited 2022 May 6];21(17):3357–65. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12847142/>
 36. Ditsch N, Kolberg-Liedtke C, Friedrich M, Jackisch C, Albert US, Banys-Paluchowski M, Bauerfeind I, Blohmer JU, Budach W, Dall P, Fallenberg EM, Fasching PA, Fehm T, Gerber B, Gluz O, Harbeck N, Heil J, Huober J, Kreipe HH, Krug D, Kühn T, Kümmel S, Loibl S, Lüftner D, Lux MP, Maass N, Mundhenke C, Nitz U, Park-Simon TW, Reimer T, Rhiem K, Rody A, Schmidt M, Schneeweiss A, Schütz F, Sinn HP, Solbach C, Solomayer EF, Stickeler E, Thomssen C, Untch M, Witzel I, Wöckel A, Müller V, Janni W, Thill M. AGO Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Patients with Early Breast Cancer: Update 2021. *Breast Care*. 2021 Jun 1;16(3):214–27.
 37. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman K V., Beitsch PD, Whitworth PW, Blumencranz

- PW, Leitch AM, Saha S, McCall LM, Morrow M. Axillary Dissection vs No Axillary Dissection in Women With Invasive Breast Cancer and Sentinel Node Metastasis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* [Internet]. 2011 Feb 9 [cited 2023 Feb 13];305(6):569–75. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/645514>
38. Giuliano AE, Ballman K V., McCall L, Beitsch PD, Brennan MB, Kelemen PR, Ollila DW, Hansen NM, Whitworth PW, Blumencranz PW, Leitch AM, Saha S, Hunt KK, Morrow M. Effect of Axillary Dissection vs No Axillary Dissection on 10-Year Overall Survival Among Women With Invasive Breast Cancer and Sentinel Node Metastasis: The ACOSOG Z0011 (Alliance) Randomized Clinical Trial. *JAMA* [Internet]. 2017 Sep 12 [cited 2023 Feb 13];318(10):918–26. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2653737>
 39. Donker M, van Tienhoven G, Straver ME, Meijnen P, van de Velde CJH, Mansel RE, Cataliotti L, Westenberg AH, Klinkenbijn JHG, Orzalesi L, Bouma WH, van der Mijle HCJ, Nieuwenhuijzen GAP, Veltkamp SC, Slaets L, Duez NJ, de Graaf PW, van Dalen T, Marinelli A, Rijna H, Snoj M, Bundred NJ, Merkus JWS, Belkacemi Y, Petignat P, Schinagl DAX, Coens C, Messina CGM, Bogaerts J, Rutgers EJT. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2014 Nov 1 [cited 2023 Feb 13];15(12):1303–10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25439688/>
 40. Kolberg HC, Kühn T, Krajewska M, Bauerfeind I, Fehm TN, Fleige B, Helms G, Lebeau A, Stäbler A, Schmatloch S, Hausschild M, Schwentner L, Schrenk P, Loibl S, Untch M, Kolberg-Liedtke C. Residual Axillary Burden After Neoadjuvant Chemotherapy (NACT) in Early Breast Cancer in Patients with a priori Clinically Occult Nodal Metastases - a transSENTINA Analysis. *Geburtshilfe Frauenheilkd* [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2022 Apr 3];80(12):1229–36. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33293731/>
 41. Montagna G. GS4-02 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 [Internet]. San Antonio; 2022. Available from:

[https://www.sabcs.org/Portals/SABCS2016/2022 SABCS/SABCS 2022](https://www.sabcs.org/Portals/SABCS2016/2022%20SABCS/SABCS%2022)

[Abstract Report.pdf?ver=2022-12-08-111637-860](#)

42. Hennigs A, Riedel F, Marmé F, Sinn P, Lindel K, Gondos A, Smetanay K, Golatta M, Sohn C, Schuetz F, Heil J, Schneeweiss A. Changes in chemotherapy usage and outcome of early breast cancer patients in the last decade. *Breast Cancer Res Treat.* 2016 Dec 15;160(3):491–9.
43. Asselain B, Barlow W, Bartlett J, Bergh J, Bergsten-Nordström E, Bliss J, Boccardo F, Boddington C, Bogaerts J, Bonadonna G, Bradley R, Brain E, Braybrooke J, Broet P, Bryant J, Burrett J, Cameron D, Clarke M, Coates A, Coleman R, Coombes RC, Correa C, Costantino J, Cuzick J, Danforth D, Davidson N, Davies C, Davies L, Di Leo A, Dodwell D, Dowsett M, Duane F, Evans V, Ewertz M, Fisher B, Forbes J, Ford L, Gazet JC, Gelber R, Gettins L, Gianni L, Gnant M, Godwin J, Goldhirsch A, Goodwin P, Gray R, Hayes D, Hill C, Ingle J, Jagsi R, Jakesz R, James S, Janni W, Liu H, Liu Z, Lohrisch C, Loibl S, MacKinnon L, Makris A, Mamounas E, Mannu G, Martín M, Mathoulin S, Mauriac L, McGale P, McHugh T, Morris P, Mukai H, Norton L, Ohashi Y, Olivetto I, Paik S, Pan H, Peto R, Piccart M, Pierce L, Poortmans P, Powles T, Pritchard K, Ragaz J, Raina V, Ravdin P, Read S, Regan M, Robertson J, Rutgers E, Scholl S, Slamon D, Sölkner L, Sparano J, Steinberg S, Sutcliffe R, Swain S, Taylor C, Tutt A, Valagussa P, van de Velde C, van der Hage J, Viale G, von Minckwitz G, Wang Y, Wang Z, Wang X, Whelan T, Wilcken N, Winer E, Wolmark N, Wood W, Zambetti M, Zujewski JA. Long-term outcomes for neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in early breast cancer: meta-analysis of individual patient data from ten randomised trials. *Lancet Oncol* [Internet]. 2018 Jan 1 [cited 2022 Jul 9];19(1):27–39. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29242041/>
44. Kaufmann M, Hortobagyi GN, Goldhirsch A, Scholl S, Makris A, Valagussa P, Blohmer JU, Eiermann W, Jakesz R, Jonat W, Lebeau A, Loibl S, Miller W, Seeber S, Semiglazov V, Smith R, Souchon R, Stearns V, Untch M, Von Minckwitz G. Recommendations from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: An

- update. *J Clin Oncol*. 2006 Apr 20;24(12):1940–9.
45. Colomer R, Saura C, Sánchez-Rovira P, Pascual T, Rubio IT, Burgués O, Marcos L, Rodríguez CA, Martín M, Lluch A. Neoadjuvant Management of Early Breast Cancer: A Clinical and Investigational Position Statement. *Oncologist*. 2019 May;24(5):603–11.
 46. Fisher B, Bryant J, Wolmark N, Mamounas E, Brown A, Fisher ER, Wickerham DL, Begovic M, DeCillis A, Robidoux A, Margolese RG, Cruz AB, Hoehn JL, Lees AW, Dimitrov N V, Bear HD. Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. *J Clin Oncol*. 1998 Aug;16(8):2672–85.
 47. von Minckwitz G, Untch M, Blohmer JU, Costa SD, Eidtmann H, Fasching PA, Gerber B, Eiermann W, Hilfrich J, Huober J, Jackisch C, Kaufmann M, Konecny GE, Denkert C, Nekljudova V, Mehta K, Loibl S. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. *J Clin Oncol*. 2012 May 20;30(15):1796–804.
 48. Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino JP, Wolmark N, Bonnefoi H, Cameron D, Gianni L, Valagussa P, Swain SM, Prowell T, Loibl S, Wickerham DL, Bogaerts J, Baselga J, Perou C, Blumenthal G, Blohmer J, Mamounas EP, Bergh J, Semiglazov V, Justice R, Eidtmann H, Paik S, Piccart M, Sridhara R, Fasching PA, Slaets L, Tang S, Gerber B, Geyer CE, Pazdur R, Ditsch N, Rastogi P, Eiermann W, Von Minckwitz G. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: The CTNeoBC pooled analysis. *Lancet*. 2014;384(9938):164–72.
 49. Galimberti V, Cole BF, Viale G, Veronesi P, Vicini E, Intra M, Mazzarol G, Massarut S, Zgajnar J, Taffurelli M, Littlejohn D, Knauer M, Tondini C, Di Leo A, Colleoni M, Regan MM, Coates AS, Gelber RD, Goldhirsch A, Boyle F, Jerusalem G, Stahel R, Aebi S, Green M, Karlsson P, Kössler I, Láng I, Hiltbrunner A, Bernhard J, Fournarakou S, Kammler R, Maibach R, Rabaglio M, Ribi K, Roschitzki H, Roux S, Ruepp B, Mahoney C, Price K, Blacher L, Scolese T, Scott K, Lippert S, Zielinski T, Mastropasqua M, Andrichetto S, Dell'Orto P, Renne G, Pruneri G, Dellapasqua S, Iorfida M, Cancellato G,

Montagna E, Cardillo A, Peruzzotti G, Ghisini R, Luini A, Veronesi U, Intra M, Gentilini O, Zurrada S, Curigliano G, Nole F, Orecchia R, Leonardi MC, Baratella P, Chifu C, Sargenti M, Crivellari D, Morassut S, Mileto M, Piccoli E, Veronesi A, Magri MD, Buonadonna A, Candiani E, Carbone A, Perin T, Volpe R, Roncadin M, Arcicasa M, Coran F, Lagrassa M, Recalcati A, Limonta ME, Tricomi P, Fenaroli P, Candiago E, Cattaneo L, Gianatti A, Santini D, Maweja S, Delvenne P, Rorive A, Collignon J, Garbay JR, Mathieu MC, Galatius H, Hoffmann J, Schousen P, Lanng C, Hoerby J, Bruun Rasmussen B, Holtveg H, Moeller Talman ML, Abugattas JE, Cotrina JM, Dyer R, Lindtner J, Majdic E, Frkovic-Grazio S, Oehlschlegel C, Ries G, Töpfer M, Lorenz U, Schiltknecht O, Späti B, Ehksam A, Bamert M, Egli-Tupaj M, Rageth C, Saurenmann E, Tausch C, Caduff R, Moch H, Varga Z, Sarlos D, Kralidis E, Grobholz R, Pagani O, Bronz L, Ghielmini M, Mazzucchelli L, Rusca T, Gyr T, Leidi L, Caccia G, Wyss D, Fey MF, Müller M, Günthert A, Berclaz G, Fleischmann A, Delaloye JF, Treboux A, Lehr HA, Fiche M, Perey L, Zaman L, Jeanneret Sozzi W, Forbes J, Lindsay DF, Preece DF, Hill J, Jeal P, Smart P, Collins J, Mann GB, Millar R, Murphy C, Buchanan M, Murugasu A, French J, Elder E, Mann L, Moon D, Bilous AM, Pathmanathan N, Howard V, Gill PG, Kollias J, Bochner M, Madigan L, Rippey E, Whitfield R, Farshidi F, Moore K, Sywak M, Tan L, Ross W, Briscoe K, Jones A, Shah A, Lim E, Macindoe R, Spillane A, Moore K, Bonar SF, Carmalt H, West R, Mak C, McKenzie P, Harman R, Gerred S, Juhasz E, Allpress S, Craik J, Campbell I, Chin P, Hayes L, Mayall F, Thorburn M. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with breast cancer and sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): 10-year follow-up of a randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018 Oct;19(10):1385–93.

50. Murphy BL, Day CN, Hoskin TL, Habermann EB, Boughey JC. Neoadjuvant Chemotherapy Use in Breast Cancer is Greatest in Excellent Responders: Triple-Negative and HER2+ Subtypes. *Ann Surg Oncol*. 2018 Aug 21;25(8):2241–8.
51. Von Minckwitz G, Untch M, Loibl S. Update on neoadjuvant/preoperative therapy of breast cancer: Experiences from the German Breast Group. *Curr Opin Obstet Gynecol* [Internet]. 2013 Feb [cited 2022 Apr 3];25(1):66–73.

Available from: https://journals.lww.com/co-obgyn/Fulltext/2013/02000/Update_on_neoadjuvant_preoperative_therapy_of_12.aspx

52. Schmid P, Cortes J, Pusztai L, McArthur H, Kümmel S, Bergh J, Denkert C, Park YH, Hui R, Harbeck N, Takahashi M, Foukakis T, Fasching PA, Cardoso F, Untch M, Jia L, Karantza V, Zhao J, Aktan G, Dent R, O'Shaughnessy J. Pembrolizumab for Early Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 Feb 27 [cited 2022 Apr 3];382(9):810–21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32101663/>
53. Barron AU, Hoskin TL, Day CN, Hwang ES, Kuerer HM, Boughey JC. Association of Low Nodal Positivity Rate Among Patients With ERBB2-Positive or Triple-Negative Breast Cancer and Breast Pathologic Complete Response to Neoadjuvant Chemotherapy. *JAMA Surg*. 2018 Dec 1;153(12):1120–6.
54. Rubovszky G, Horváth Z. Recent advances in the neoadjuvant treatment of breast cancer. Vol. 20, *Journal of Breast Cancer*. Korean Breast Cancer Society; 2017. p. 119–31.
55. Hurvitz SA, Martin M, Symmans WF, Jung KH, Huang CS, Thompson AM, Harbeck N, Valero V, Stroyakovskiy D, Wildiers H, Campone M, Boileau JF, Beckmann MW, Afenjar K, Fresco R, Helms HJ, Xu J, Lin YG, Sparano J, Slamon D. Neoadjuvant trastuzumab, pertuzumab, and chemotherapy versus trastuzumab emtansine plus pertuzumab in patients with HER2-positive breast cancer (KRISTINE): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018 Jan 1;19(1):115–26.
56. von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS, Loibl S, Mamounas EP, Untch M, Wolmark N, Rastogi P, Schneeweiss A, Redondo A, Fischer HH, Jacot W, Conlin AK, Arce-Salinas C, Wapnir IL, Jackisch C, DiGiovanna MP, Fasching PA, Crown JP, Wülfing P, Shao Z, Rota Caremoli E, Wu H, Lam LH, Tesarowski D, Smitt M, Douthwaite H, Singel SM, Geyer CE. Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2019 Feb 14 [cited 2022 Jul 9];380(7):617–28. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1814017>

57. Tutt ANJ, Garber JE, Kaufman B, Viale G, Fumagalli D, Rastogi P, Gelber RD, de Azambuja E, Fielding A, Balmaña J, Domchek SM, Gelmon KA, Hollingsworth SJ, Korde LA, Linderholm B, Bandos H, Senkus E, Suga JM, Shao Z, Pippas AW, Nowecki Z, Huzarski T, Ganz PA, Lucas PC, Baker N, Loibl S, McConnell R, Piccart M, Schmutzler R, Steger GG, Costantino JP, Arahmani A, Wolmark N, McFadden E, Karantza V, Lakhani SR, Yothers G, Campbell C, Geyer CE. Adjuvant Olaparib for Patients with BRCA1- or BRCA2-Mutated Breast Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2021 Jun 24 [cited 2022 Jul 9];384(25):2394–405. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34081848/>
58. Masuda N, Lee SJ, Ohtani S, Im YH, Lee ES, Yokota I, Kuroi K, Im SA, Park BW, Kim SB, Yanagita Y, Ohno S, Takao S, Aogi K, Iwata H, Jeong J, Kim A, Park KH, Sasano H, Ohashi Y, Toi M. Adjuvant Capecitabine for Breast Cancer after Preoperative Chemotherapy. *N Engl J Med* [Internet]. 2017 Jun [cited 2022 Jul 9];376(22):2147–59. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1612645>
59. Tadros AB, Yang WT, Krishnamurthy S, Rauch GM, Smith BD, Valero V, Black DM, Lucci A, Caudle AS, DeSnyder SM, Teshome M, Barcenas CH, Miggins M, Adrada BE, Moseley T, Hwang RF, Hunt KK, Kuerer HM. 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.
60. Dominici LS, Negron Gonzalez VM, Buzdar AU, Lucci A, Mittendorf EA, Le-Petross HT, Babiera G V., Meric-Bernstam F, Hunt KK, Kuerer HM. Cytologically proven axillary lymph node metastases are eradicated in patients receiving preoperative chemotherapy with concurrent trastuzumab for HER2-positive breast cancer. *Cancer*. 2010 Jun 15;116(12):2884–9.
61. Kühn T, Classe JM, Gentilini OD, Tinterri C, Peintinger F, de Boniface J. Current Status and Future Perspectives of Axillary Management in the Neoadjuvant Setting. *Breast Care*. 2018 Oct;13(5):337–41.
62. Boughey JC, Suman VJ, Mittendorf EA, Ahrendt GM, Wilke LG, Taback B, Leitch AM, Kuerer HM, Bowling M, Flippo-Morton TS, Byrd DR, Ollila DW,

- Julian TB, McLaughlin SA, McCall L, Symmans WF, Le-Petross HT, Haffty BG, Buchholz TA, Nelson H, Hunt KK, Alliance for Clinical Trials in Oncology. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer: the ACOSOG Z1071 (Alliance) clinical trial. *JAMA*. 2013 Oct 9;310(14):1455–61.
63. van der Noordaa MEM, van Duijnhoven FH, Straver ME, Groen EJ, Stokkel M, Loo CE, Elkhuizen PHM, Russell NS, Vrancken Peeters MTFD. Major Reduction in Axillary Lymph Node Dissections After Neoadjuvant Systemic Therapy for Node-Positive Breast Cancer by combining PET/CT and the MARI Procedure. *Ann Surg Oncol*. 2018 Jun 6;25(6):1512–20.
64. Donker M, Straver ME, Wesseling J, Loo CE, Schot M, Drukker CA, van Tinteren H, Sonke GS, Rutgers EJT, Vrancken Peeters MJTFD. Marking Axillary Lymph Nodes With Radioactive Iodine Seeds for Axillary Staging After Neoadjuvant Systemic Treatment in Breast Cancer Patients. *Ann Surg*. 2015 Feb;261(2):378–82.
65. Simons JM, van Nijnatten TJA, van der Pol CC, Luiten EJT, Koppert LB, Smidt ML. Diagnostic Accuracy of Different Surgical Procedures for Axillary Staging After Neoadjuvant Systemic Therapy in Node-positive Breast Cancer. *Ann Surg*. 2019 Mar;269(3):432–42.
66. Caudle AS, Yang WT, Krishnamurthy S, Mittendorf EA, Black DM, Gilcrease MZ, Bedrosian I, Hobbs BP, DeSnyder SM, Hwang RF, Adrada BE, Shaitelman SF, Chavez-MacGregor M, Smith BD, Candelaria RP, Babiera G V, Dogan BE, Santiago L, Hunt KK, Kuerer HM. Improved Axillary Evaluation Following Neoadjuvant Therapy for Patients With Node-Positive Breast Cancer Using Selective Evaluation of Clipped Nodes: Implementation of Targeted Axillary Dissection. *J Clin Oncol*. 2016 Apr 1;34(10):1072–8.
67. Ditsch N, Untch M, Thill M, Müller V, Janni W, Albert US, Bauerfeind I, Blohmer J, Budach W, Dall P, Diel I, Fasching PA, Fehm T, Friedrich M, Gerber B, Hanf V, Harbeck N, Huober J, Jackisch C, Kolberg-Liedtke C, Kreipe HH, Krug D, Kühn T, Kümmel S, Loibl S, Lüftner D, Lux MP, Maass N, Möbus V, Müller-Schimpfle M, Mundhenke C, Nitz U, Rhiem K, Rody A, Schmidt M, Schneeweiss A, Schütz F, Sinn HP, Solbach C, Solomayer EF, Stickeler E,

- Thomssen C, Wenz F, Witzel I, Wöckel A. AGO Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Patients with Early Breast Cancer: Update 2019. *Breast Care*. 2019;
68. Guidelines Detail [Internet]. [cited 2022 May 28]. Available from: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1419>
 69. Kim EY, Byon WS, Lee KH, Yun JS, Park YL, Park CH, Youn IY, Choi SH, Choi YJ, Kook SH, Do SI. Feasibility of Preoperative Axillary Lymph Node Marking with a Clip in Breast Cancer Patients Before Neoadjuvant Chemotherapy: A Preliminary Study. *World J Surg*. 2018 Feb 14;42(2):582–9.
 70. Flores-Funes D, Aguilar-Jiménez J, Martínez-Gálvez M, Ibáñez-Ibáñez MJ, Carrasco-González L, Gil-Izquierdo JI, Chaves-Benito MA, Ayala-De La Peña F, Nieto-Olivares A, Aguayo-Albasini JL. Validation of the targeted axillary dissection technique in the axillary staging of breast cancer after neoadjuvant therapy: Preliminary results. *Surg Oncol*. 2019 Sep;30:52–7.
 71. Wu S, Wang Y, Zhang N, Li J, Xu X, Shen J, Liu G. Intraoperative Touch Imprint Cytology in Targeted Axillary Dissection After Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer Patients with Initial Axillary Metastasis. *Ann Surg Oncol*. 2018;25(11):3150–7.
 72. Siso C, de Torres J, Esgueva-Colmenarejo A, Espinosa-Bravo M, Rus N, Cordoba O, Rodriguez R, Peg V, Rubio IT. Intraoperative Ultrasound-Guided Excision of Axillary Clip in Patients with Node-Positive Breast Cancer Treated with Neoadjuvant Therapy (ILINA Trial). *Ann Surg Oncol*. 2018 Mar 1;25(3):784–91.
 73. Kuemmel S, Heil J, Rueland A, Seiberling C, Harrach H, Schindowski D, Lubitz J, Hellerhoff K, Ankel C, Graßhoff ST, Deuschle P, Hanf V, Belke K, Dall P, Dorn J, Kaltenecker G, Kuehn T, Beckmann U, Potenberg J, Blohmer JU, Kostara A, Breit E, Holtschmidt J, Traut E, Reinisch M. A Prospective, Multicenter Registry Study to Evaluate the Clinical Feasibility of Targeted Axillary Dissection (TAD) in Node-Positive Breast Cancer Patients. *Ann Surg* [Internet]. 2020 Nov 4; Publish Ah. Available from: <https://journals.lww.com/10.1097/SLA.0000000000004572>

74. Rüländ AM, Hagemann F, Reinisch M, Holtschmidt J, Kümmel A, Dittmer-Grabowski C, Stöblen F, Rotthaus H, Dreesmann V, Blohmer JU, Kümmel S. Using a New Marker Clip System in Breast Cancer: Tumark Vision® Clip - Feasibility Testing in Everyday Clinical Practice. *Breast Care (Basel)* [Internet]. 2018 Apr 1 [cited 2022 Apr 3];13(2):116–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29887788/>
75. Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome Pathologie. [cited 2022 Jul 10]; Available from: www.ago-online.de
76. Sataloff DM, Mason BA, Prestipino AJ, Seinige UL, Lieber CP, Baloch Z. Pathologic response to induction chemotherapy in locally advanced carcinoma of the breast: a determinant of outcome. *J Am Coll Surg*. 1995 Mar;180(3):297–306.
77. Hanusch Rotkreuz-Klinikum C. Response-adaptierte Therapie bei HER2-positivem Karzinom-Katherine und APHINITY.
78. Wöckel A, Festl J, Stüber T, Brust K, Krockenberger M, Heuschmann PU, Jírü-Hillmann S, Albert US, Budach W, Follmann M, Janni W, Kopp I, Kreienberg R, Kühn T, Langer T, Nothacker M, Scharl A, Schreer I, Link H, Engel J, Fehm T, Weis J, Welt A, Steckelberg A, Feyer P, König K, Hahne A, Baumgartner T, Kreipe HH, Knoefel WT, Denkinger M, Brucker S, Lüftner D, Kubisch C, Gerlach C, Lebeau A, Siedentopf F, Petersen C, Bartsch HH, Schulz-Wendtland R, Hahn M, Hanf V, Müller-Schimpfle M, Henschler U, Roncarati R, Katalinic A, Heitmann C, Honegger C, Paradies K, Bjelic-Radisic V, Degenhardt F, Wenz F, Rick O, Hölzel D, Zaiss M, Kemper G, Budach V, Denkert C, Gerber B, Tesch H, Hirsmüller S, Sinn HP, Dunst J, Münstedt K, Bick U, Fallenberg E, Tholen R, Hung R, Baumann F, Beckmann MW, Blohmer J, Fasching P, Lux MP, Harbeck N, Hadji P, Hauner H, Heywang-Köbrunner S, Huober J, Hübner J, Jackisch C, Loibl S, Lück HJ, VonMinckwitz G, Möbus V, Müller V, Nöthlings U, Schmidt M, Schmutzler R, Schneeweiss A, Schütz F, Stickeler E, Thomssen C, Untch M, Wesselmann S, Bücken A, Buck A, Stangl S. Interdisciplinary screening, diagnosis, therapy and follow-up of breast cancer. Guideline of the DGGG and the DKG (S3-level, AWMF registry number 032/045OL, December 2017) - Part 2 with recommendations for the therapy of

- primary, recurrent and advanced breast cancer. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2018;78(11):1056–88.
79. Pilewskie M, Morrow M. Axillary Nodal Management Following Neoadjuvant Chemotherapy: A Review. *JAMA Oncol.* 2017 Apr 1;3(4):549–55.
 80. Cao S, Liu X, Cui J, Liu X, Zhong J, Yang Z, Sun D, Wei W. Feasibility and reliability of sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients with positive axillary nodes at initial diagnosis: An up-to-date meta-analysis of 3,578 patients. *Breast [Internet].* 2021 Oct 1 [cited 2022 Jul 22];59:256–69. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34325383/>
 81. Ahmed M, Douek M. Targeted axillary dissection after neoadjuvant therapy in breast cancer. *Br J Surg.* 2018 Mar 1;105(4):313–4.
 82. Choy N, Lipson J, Porter C, Ozawa M, Kiernyn A, Pal S, Kao J, Trinh L, Wheeler A, Ikeda D, Jensen K, Allison K, Wapnir I. Initial Results with Preoperative Tattooing of Biopsied Axillary Lymph Nodes and Correlation to Sentinel Lymph Nodes in Breast Cancer Patients. *Ann Surg Oncol.* 2015;22(2).
 83. Kuehn T, Bauerfeind I, Fehm T, Fleige B, Hausschild M, Helms G, Lebeau A, Liedtke C, Minckwitz G von, Nekljudova V, Schmatloch S, Schrenk P, Staebler A, Untch M. Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): a prospective, multicentre cohort study. *Lancet Oncol.* 2013 Jun 1;14(7):609–18.
 84. Simons JM, van Pelt MLMA, Marinelli AWKS, Straver ME, Zeillemaker AM, Pereira Arias-Bouda LM, van Nijnatten TJA, Koppert LB, Hunt KK, Smidt ML, Luiten EJT, van der Pol CC. Excision of both pretreatment marked positive nodes and sentinel nodes improves axillary staging after neoadjuvant systemic therapy in breast cancer. *Br J Surg.* 2019 Nov;106(12):1632–9.
 85. Kuemmel S, Holtschmidt J, Gerber B, Von der Assen A, Heil J, Thill M, Krug D, Schem C, Denkert C, Lubitz J, Blohmer JU, Reinisch M, Hötzel M, Seither F, Nekljudova V, Schwidde I, Uhrhan K, Von Minckwitz G, Rezai M, Mulowski J, Loibl S, Kuehn T. Prospective, multicenter, randomized phase III trial evaluating the impact of lymphoscintigraphy as part of sentinel node biopsy in early breast cancer: Senszi (GBG80) trial. *J Clin Oncol.* 2019;37(17):1490–8.

86. Holtschmidt J, Kuemmel S, Krug D, Breit E, Kuehn T, Reinisch M. Reply to E. Hindié and A.K. Goel et al. *J Clin Oncol*. 2019 Oct 10;37(29):2705–7.
87. van Loevezijn AA, van der Noordaa MEM, Stokkel MPM, van Werkhoven ED, Groen EJ, Loo CE, Elkhuizen PHM, Sonke GS, Russell NS, van Duijnhoven FH, Vrancken Peeters MJTFD. Three-year follow-up of de-escalated axillary treatment after neoadjuvant systemic therapy in clinically node-positive breast cancer: the MARI-protocol. *Breast Cancer Res Treat* [Internet]. 2022 May 1 [cited 2022 Jul 22];193(1):37–48. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35239072/>
88. Kommission Mamma | Leitlinien & Empfehlungen | Leitlinien & Stellungnahmen | AGO - Die Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie [Internet]. [cited 2022 May 28]. Available from: <https://www.ago-online.de/leitlinien-empfehlungen/leitlinien-empfehlungen/kommission-mamma>
89. Blohmer B/, Böhme /, Brunnert /, Costa /, Ditsch /, Fallenberg /, Fersis /, Friedrich /, Gerber /, Hanf /, Janni /, Junkermann /, Kaufmann /, Kühn /, Kümmel /, Möbus /, Nitz /, Rezai /, Simon /, Solomayer /, Thomssen /, Thill /, Untch /, Wöckel /, Gerber BP/. Operative Therapie des Mammakarzinoms unter onkologischen Aspekten § Versionen 2002-2021. [cited 2022 Jul 1]; Available from: www.ago-online.de

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Christine Lena Meyer geb. Seiberling, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Targeted axillary dissection“ bei nodal positivem Mammakarzinom-Patienten nach neoadjuvanter Chemotherapie: eine prospektive, multizentrische Registerstudie „Targeted axillary dissection“ in nodal positive breast carcinoma patients after neoadjuvant chemotherapy: a prospective, multicenter registry study“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Grafiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§ 156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Anteilserklärung an etwaiger erfolgter Publikation

Frau Christine Lena Meyer geb. Seiberling hatte folgenden Anteil an der nachstehenden Publikation:

Kuemmel S, Heil J, Rueland A, Seiberling C, Harrach H, Schindowski D, Lubitz J, Hellerhoff K, Ankel C, Graßhoff S, Deuschle P, Hanf V, Belke K, Dall P, Dorn J, Kaltenecker G, Kuehn T, Beckmann U, Potenberg J, Blohmer J, Kostara A, Breit E, Holtschmidt J, Traut E, Reinisch M, A Prospective, Multicenter Registry Study to Evaluate the Clinical Feasibility of Targeted Axillary Dissection (TAD) in Node-Positive Breast Cancer Patients. *Ann Surg* [Internet]. 2022 Nov 1 [cited 2023 Mar 1];276(5):e553-e562. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33156057/>

Beitrag im Einzelnen:

- Erstellen und Pflegen der Datenbank
- Identifizierung und Einholung der fehlenden CRF
- Einholung und Korrektur von fehlerhaften oder fragwürdigen Daten (Queries)
- Ansprechpartnerin für Studienzentren
- Analyse, Interpretation und Korrektur der Daten für das Manuskript vor der Publikation
- Detaillierte Analyse, Interpretation und Beantwortung der Reviewer-Kommentare und Fragestellungen

Lebenslauf

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

Publikationsliste

Bruzas S, Gluz O, Harbeck N, Schmid P, Cortés J, Blohmer J, Seiberling C, Chiari O, Harrach H, Ataseven B, Shenoy S, Dyson M, Traut E, Theuerkauf I, Gebauer D, Kuemmel S, Reinisch M (2022). Gene signatures in patients with early breast cancer and relapse despite pathologic complete response. *npj Breast Cancer*. 8. 42. 10.1038/s41523-022-00403-3.

Kuemmel S, Heil J, Rueland A, Seiberling C, Harrach H, Schindowski D, Lubitz J, Hellerhoff K, Ankel C, Graßhoff ST, Deuschle P, Hanf V, Belke K, Dall P, Dorn J, Kaltenecker G, Kühn T, Beckmann U, Potenberg J, Reinisch M (2022). A Prospective, Multicenter Registry Study to Evaluate the Clinical Feasibility of Targeted Axillary Dissection (TAD) in Node-Positive Breast Cancer Patients. *Ann Surg*. 10.1097/SLA.0000000000004572.

Harrach H, Kuemmel S, Bruzas S, Schmutzler R, Seiberling C, Dittmer-Grabowski C, Ziegler-Löhr K, Shenoy S, Reinisch M, Chiari O (2021). Olaparib in metastatic breast cancer accompanied by germline PALB2 mutations: 2 case reports. *Senologie - Zeitschrift für Mammadiagnostik und -therapie*. 18. 10.1055/s-0041-1730166.

Reinisch M, Heil J, Rueland A, Seiberling C, Harrach H, Schindowski D, Lubitz J, Hellerhoff K, Ankel C, Graßhoff ST, Deuschle P, Hanf V, Belke K, Dall P, Dorn J, Kaltenecker G, Potenberg J, Blohmer JU, Kostara A, Kuemmel S (2021). Prospektive, multizentrische Registerstudie zur Evaluation der gezielten, axillären Dissektion (TAD) nach Clipmarkierung von klinisch suspekten Lymphknoten beim primären Mammakarzinom (SenTa). *Senologie - Zeitschrift für Mammadiagnostik und -therapie*. 18. 10.1055/s-0041-1730207.

Bruzas S, Kümmel S, Harbeck N, Schmid P, Cortes J, Seiberling C, Chiari O, Harrach H, Ataseven B, Dyson M, Traut E, Theuerkauf I, Gebauer D, Gluz O, Reinisch M (2020). 172P Gene expression in early breast cancer (EBC) patients (pts) with relapse despite pathologic complete response (pCR): An intra- and interindividual (matched control) analysis. *Annals of Oncology*. 31. S311. 10.1016/j.annonc.2020.08.294.

Reinisch M, Gluz O, Ataseven B, Schmid P, Blohmer JU, Dittmer-Grabowski C, Rueland A, Bruzas S, Seiberling C, Harrach H, Gebauer D, Traut A, Kuemmel S (2020). Abstract PD5-09: Prognostic and predictive impact of genes and signatures

measured with the BC360 panel (Nanostring) in node positive (\geq pN2a) high risk patients (pts) receiving dose dense (dd) versus standard dosed chemotherapy in an adjuvant randomized trial with a long term follow-up (FU). PD5-09. 10.1158/1538-7445.SABCS19-PD5-09.

Reinisch M, Heil J, Rüländ A, Seiberling C, Harrach H, Schindowski D, Lubitz J, Ankel C, Graßhoff S, Deuschle P, Hanf V, Holtschmidt J, Traut E, Kühn T, Kuemmel S (2019). 177PD Prospective, multicenter registry trial to evaluate the clinical feasibility of targeted axillary dissection (TAD) in patients (pts) with breast cancer (BC) and core biopsy proven axillary involvement (cN+). *Annals of Oncology*. 30. 10.1093/annonc/mdz240.003.

Danksagung

Mein herzlichster Dank geht an Frau Priv.-Doz. Dr. med. Mattea Reinisch. Als meine Doktormutter stand sie mir jederzeit unterstützend zur Seite. Sie hatte immer ein offenes Ohr für mich und gab mir stets wertvolle Hinweise. Mit ihren differenzierten Anmerkungen war sie mir immer eine große Unterstützung bei der Durchführung dieser Dissertation. Auch menschlich war sie immer für mich da. Sie war immer verständnisvoll und hat mich stets motiviert. Liebe Mattea, Danke für alles.

Zudem möchte ich Prof. Dr. med. Sherko Kümmel danken. Durch ihn habe ich den Zugang zum wissenschaftlichen Arbeiten erlangt und stets moralische Unterstützung erfahren.

Auch meinen Eltern und meinem Partner möchte ich von Herzen Danken. Ohne ihren Glauben an mich und ihre immerwährende Unterstützung hätte ich diesen Weg nicht geschafft.

Ich möchte diese Arbeit meinen verstobenen Großvätern Dr. med. Felix Seiberling und Dr. med. Ernst Gros widmen.

Statistische Bescheinigung



CharitéCentrum für Human- und Gesundheitswissenschaften

Charité | Campus Charité Mitte | 10117 Berlin

Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie (iBiKE)

Direktor: Prof. Dr. Frank Konietschke

Postanschrift:
Charitéplatz 1 | 10117 Berlin
Besucheranschrift:
Reinhardtstr. 58 | 10117 Berlin

Tel. +49 (0)30 450 562171
frank.konietschke@charite.de
<https://biometrie.charite.de/>



Name, Vorname: Seiberling, Christine-Lena
Emailadresse: christine-lena.seiberling@charite.de
Matrikelnummer: 229376
PromotionsbetreuerIn: Prof.Dr. Jens-Uwe Blohmer
Promotionsinstitution/ Klinik: Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe

Bescheinigung

Hiermit bescheinige ich, dass Frau Christine-Lena Seiberling innerhalb der Service Unit Biometrie des Instituts für Biometrie und Klinische Epidemiologie (iBiKE) bei mir eine statistische Beratung zu einem Promotionsvorhaben wahrgenommen hat. Folgende Beratungstermine wurden wahrgenommen:

- Termin 1: 6.5.2022
- Termin 2: 20.5.2022

Folgende wesentliche Ratschläge hinsichtlich einer sinnvollen Auswertung und Interpretation der Daten wurden während der Beratung erteilt:

- Die Verwendung von deskriptiver Statistik zur Beschreibung der Daten ist sehr wichtig, vor allem der verschiedenen Subgruppen innerhalb der Daten, die dann analysiert werden.
- Bei der Darstellung der kontinuierlichen Daten werden Boxplots empfohlen, für die Darstellung von absoluten oder relativen Anteilen Balkendiagramme.
- Bei der Durchführung mehrfacher Tests ist potenziell ein Problem des multiplen Testens zu beachten, d.h. dass bei mehrfachen Tests im Rahmen einer Auswertung die Wahrscheinlichkeit Unterschiede zwischen Gruppen zu finden über das Signifikanzniveau von 5% hinausgeht. Dies muss bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden, vor allem weil hier sehr viele Analysen durchgeführt wurden, teilweise auf verschiedenen Subgruppen.
- Die Praxis nur univariabel signifikante p-Werte in einer multivariablen Analyse zu berücksichtigen kann zu Verzerrungen der Effektschätzer führen.
- Was ist die primäre Analyse bzw der primäre Endpunkt? Durchführbarkeit

Diese Bescheinigung garantiert weder die richtige Umsetzung der in der Beratung gemachten Vorschläge, die korrekte Durchführung der empfohlenen statistischen Verfahren noch die richtige Darstellung und Interpretation der Ergebnisse. Die Verantwortung hierfür obliegt allein dem Promovierenden. Das Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie übernimmt hierfür keine Haftung.

Datum: 1.7.2022

Name des Beraters/ der Beraterin: Annette Aigner, PhD

Annette
Aigner

Unterschrift BeraterIn, Institutsstempel

