

AGO-Empfehlungen zur operativen Therapie der Axilla nach neoadjuvanter Chemotherapie: Update 2021

AGO Recommendations for the Surgical Therapy of the Axilla After Neoadjuvant Chemotherapy: 2021 Update



Autoren

Michael Friedrich¹, Thorsten Kühn², Wolfgang Janni³, Volkmar Müller⁴, Maggie Banys-Paluchowski^{5,6}, Cornelia Kolberg-Liedtke⁷, Christian Jackisch⁸, David Krug⁹, Ute-Susann Albert¹⁰, Ingo Bauerfeind¹¹, Jens Blohmer⁷, Wilfried Budach¹², Peter Dall¹³, Eva M. Fallenberg¹⁴, Peter A. Fasching¹⁵, Tanja Fehm¹⁶, Bernd Gerber¹⁷, Oleg Gluz¹⁸, Volker Hanf¹⁹, Nadia Harbeck²⁰, Jörg Heil²¹, Jens Huober²², Hans-Heinrich Kreipe²³, Sherko Kümmel²⁴, Sibylle Loibl²⁵, Diana Lüftner²⁶, Michael Patrick Lux²⁷, Nicolai Maass²⁸, Volker Möbus²⁹, Christoph Mundhenke²⁸, Ulrike Nitz¹⁸, Tjong-Won Park-Simon³⁰, Toralf Reimer¹⁷, Kerstin Rhiem³¹, Achim Rody³², Marcus Schmidt³³, Andreas Schneeweiss²¹, Florian Schütz³⁴, Hans-Peter Sinn³⁵, Christine Solbach³⁶, Erich-Franz Solomayer³⁷, Elmar Stickeler³⁸, Christoph Thomssen³⁹, Michael Untch⁴⁰, Isabell Witzel⁴, Achim Wöckel¹⁰, Marc Thill⁴¹, Nina Ditsch⁴²

Institute

- | | |
|--|--|
| 1 Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, HELIOS Klinikum Krefeld, Krefeld | 18 Evangelisches Krankenhaus Bethesda, Brustzentrum, Mönchengladbach |
| 2 Gynäkologie, Klinikum Esslingen, Esslingen | 19 Frauenklinik, Nathanstift Klinikum Fürth, Fürth |
| 3 Frauenklinik, Klinikum der Universität Ulm, Ulm | 20 Brustzentrum, Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität, München |
| 4 Klinik und Poliklinik für Gynäkologie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg | 21 Universitäts-Klinikum Heidelberg, Brustzentrum, Heidelberg |
| 5 Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, UK-SH, Lübeck | 22 Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, Universitätsklinikum Ulm, Ulm |
| 6 Medizinische Fakultät, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Düsseldorf | 23 Institut für Pathologie, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover |
| 7 Klinik für Gynäkologie mit Brustzentrum des Universitätsklinikums der Charité, Berlin | 24 Evangelische Kliniken Essen Mitte, Essen |
| 8 Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, Sana Klinikum Offenbach, Offenbach | 25 German Breast Group Forschungs GmbH, Neu-Isenburg |
| 9 Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Klinik für Strahlentherapie, Campus Kiel, Kiel | 26 Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Tumorummunologie, Charité, Berlin |
| "ZZA14998431de_1=" | 27 Kooperatives Brustzentrum Paderborn, Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, Frauenklinik, St. Louise, Paderborn, St. Josefs-Krankenhaus, Salzkotten, St. Vincenz Krankenhaus GmbH |
| 10 Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Universitätsklinikum Würzburg, Würzburg | 28 Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Kiel |
| 11 Frauenklinik, Klinikum Landshut gemeinnützige GmbH, Landshut | 29 Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, Klinikum Frankfurt Höchst GmbH, Frankfurt am Main |
| 12 Strahlentherapie, Radiologie Düsseldorf, Universitätsklinikum Düsseldorf, Düsseldorf | 30 Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, Universitätsklinikum Hannover, Hannover |
| 13 Frauenklinik, Städtisches Klinikum Lüneburg, Lüneburg | 31 Zentrum Familiärer Brust- und Eierstockkrebs, Universitätsklinikum Köln, Köln |
| 14 Klinikum der Universität München, Campus Großhadern, Institut für Klinische Radiologie, München | 32 Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, Lübeck |
| 15 Universitätsklinikum Erlangen, Frauenklinik, Erlangen | 33 Klinik und Poliklinik für Geburtshilfe und Frauengesundheit der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz, Mainz |
| 16 Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, Universitätsklinikum Düsseldorf, Düsseldorf | |
| 17 Universitätsfrauenklinik am Klinikum Südstadt, Klinikum Südstadt Rostock, Rostock | |

- 34 Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, Diakonissen Krankenhaus Speyer, Speyer
- 35 Sektion Gynäkopathologie, Pathologisches Institut, Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg
- 36 Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Universitätsklinikum Frankfurt, Frankfurt am Main
- 37 Klinik für Frauenheilkunde, Geburtshilfe und Reproduktionsmedizin, Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg
- 38 Klinik für Gynäkologie und Geburtsmedizin, Universitätsklinikum Aachen, Aachen
- 39 Universitätsfrauenklinik, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Halle-Wittenberg
- 40 Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, Helios Klinikum Berlin-Buch, Berlin
- 41 Klinik für Gynäkologie und Gynäkologische Onkologie, Agaplesion Markus Krankenhaus, Frankfurt am Main
- 42 Frauenklinik, Universitätsklinikum Augsburg, Augsburg

Key words

breast cancer, neoadjuvant chemotherapy, sentinel LNE, targeted axillary dissection

Schlüsselwörter

Mammakarzinom, neoadjuvante Chemotherapie, Sentinel-Lymphknoten-Entfernung, gezielte axilläre Dissektion

eingereicht 21. 4. 2021
angenommen nach Revision 4. 5. 2021

Bibliografie

Geburtsh Frauenheilk 2021; 81: 1112–1120

DOI 10.1055/a-1499-8431

ISSN 0016-5751

© 2021. The Author(s).

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

Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14,
70469 Stuttgart, Germany

Korrespondenzadresse

Prof. Michael Friedrich
HELIOS Klinikum Krefeld, Klinik für Frauenheilkunde
und Geburtshilfe
Lutherplatz 40, 47805 Krefeld, Deutschland
michael.friedrich@helios-gesundheit.de

ZUSAMMENFASSUNG

Über viele Jahrzehnte war die komplette Ausräumung der axillären Lymphknoten im Sinne einer Axilladissektion ein Standardverfahren in der Therapie des Mammakarzinom. Die Zielsetzung lag in der Bestimmung des histologischen Nodalstatus für die Festlegung der adjuvanten Therapie sowie in der Si-

cherung der lokoregionären Tumorkontrolle. Neben der Diskussion zur Optimierung der Therapiestrategien in der systemischen Behandlung und in der Strahlentherapie fokussieren aktuelle Diskussionen insbesondere auch auf die Verbesserung der chirurgischen Maßnahmen beim Mammakarzinom. Unter Berücksichtigung der zunehmenden Bedeutung der neoadjuvanten Chemotherapie erfährt die operative Behandlung des Mammakarzinoms sowohl im Bereich der Brust als auch im Bereich der Achselhöhle einen Wandel. Basierend auf der derzeitigen Datenlage wird die SLNE vor einer neoadjuvanten Chemotherapie grundsätzlich nicht empfohlen. Demgegenüber wird die operative axilläre Intervention – von der SLNE über die TAD bis zur ALND – nach der neoadjuvanten Chemotherapie als Vorgehen der Wahl zum axillären Staging angesehen. Zur Verringerung der Falsch-negativ-Rate des operativen Stagings der Axilla bei pN₊CNB vor NACT und ycN0 nach NACT sind Targeted axillary Dissection (TAD), die Entfernung von > 2 SLNs (SLNE, kein ungezieltes axilläres Sampling), die Immunhistochemie zur Detektion von isolierten Tumorzellen oder Mikrometastasen und die Markierung von positiven Lymphknoten vor NACT als Standard anzusehen. In dem aktuellen Update zur operativen axillären Intervention wird auf die Bedeutung von isolierten Tumorzellen und Mikrometastasen nach neoadjuvanter Chemotherapie und die klinischen Konsequenzen einer mittels SLNE und TAD diagnostizierten Low Volume residual Disease eingegangen und ein Überblick bez. der diesjährigen AGO-Empfehlungen zum operativen Management der Axilla im Rahmen der Primäroperation und im Zusammenhang mit der neoadjuvanten Chemotherapie gegeben.

ABSTRACT

For many decades, the standard procedure to treat breast cancer included complete dissection of the axillary lymph nodes. The aim was to determine histological node status, which was then used as the basis for adjuvant therapy, and to ensure locoregional tumour control. In addition to the debate on how to optimise the therapeutic strategies of systemic treatment and radiotherapy, the current discussion focuses on improving surgical procedures to treat breast cancer. As neoadjuvant chemotherapy is becoming increasingly important, the surgical procedures used to treat breast cancer, whether they are breast surgery or axillary dissection, are changing. Based on the currently available data, carrying out SLNE prior to neoadjuvant chemotherapy is not recommended. In contrast, surgical axillary management after neoadjuvant chemotherapy is considered the procedure of choice for axillary staging and can range from SLNE to TAD and ALND. To reduce the rate of false negatives during surgical staging of the axilla in pN₊CNB stage before NACT and ycN0 after NACT, targeted axillary dissection (TAD), the removal of > 2 SLNs (SLNE, no untargeted axillary sampling), immunohistochemistry to detect isolated tumour cells and micro-metastases, and marking positive lymph nodes before NACT should be the

standard approach. This most recent update on surgical axillary management describes the significance of isolated tumour cells and micro-metastasis after neoadjuvant chemotherapy and the clinical consequences of low volume residual

disease diagnosed using SLNE and TAD and provides an overview of this year's AGO recommendations for surgical management of the axilla during primary surgery and in relation to neoadjuvant chemotherapy.

Einleitung

Die Organkommission Mamma der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische (AGO) überarbeitet jährlich die Empfehlungen zur Prävention, Diagnostik und Therapie des Mammakarzinoms (Breast Care, 2021, in press; <https://www.ago-online.de/ago-kommissionen/kommission-mamma>).

In dem aktuellen Update zur operativen axillären Intervention wird zum ersten Mal detaillierter auf die Bedeutung von isolierten Tumorzellen und Mikrometastasen nach neoadjuvanter Chemotherapie und die klinischen Konsequenzen einer mittels SLNE und TAD diagnostizierten Low Volume residual Disease eingegangen. Dieser Artikel gibt einen Überblick bez. der diesjährigen AGO-Empfehlungen (► **Tab. 1** bis **3**) zum operativen Management der Axilla im Rahmen der Primäroperation und im Zusammenhang mit der neoadjuvanter Chemotherapie [1].

Operative Therapie der Axilla im Rahmen der primären Operation

Über viele Jahrzehnte galt neben der operativen Therapie der Brust die komplette Ausräumung der ipsilateralen axillären Lymphknoten (ALND – axilläre Lymphonodektomie) als Standardverfahren für die Therapie des Mammakarzinoms. Die Zielsetzung lag in der Bestimmung des histologischen Nodalstatus (pN-Stadiums) als einem der wichtigsten Parameter zur Festlegung des adjuvanten Therapiekonzeptes. Darüber hinaus galt die Sicherung der lokoregionären Tumorkontrolle durch Entfernung von Tumormasse als wichtige Zielsetzung des Verfahrens. Die ALND ist aber mit einer hohen Morbidität verbunden, welche die langfristige Lebensqualität von betroffenen Frauen nachhaltig belastet [2].

Bei Frauen, bei denen eine primäre Operation durchgeführt wird und kein Verdacht auf einen axillären Lymphknotenbefall besteht, konnte die ALND als Stagingverfahren durch die schonendere Sentinel-Lymphknoten-Exzision (SLNE) ersetzt werden ohne das krankheitsfreie Überleben (disease-free survival, DFS) oder das Gesamtüberleben (overall survival, OS) zu beeinträchtigen (NSABP B 32 [3]).

Auch bei Frauen mit einem klinisch unauffälligem Lymphknotenstatus und einem begrenzten Befall der SLNs zeigten randomisierte Studien, dass in bestimmten Fällen auf eine ALND verzichtet werden kann (ACOSOG Z0011, AMAROS) [4, 5]. Nach den aktualisierten Empfehlungen der AGO Kommission Mamma, der deutschen S3-Leitlinie (Registernummer 032-0450L) sowie der NCCN und ESMO kann bei ausgewählten Patientinnen mit 1–2 befallenen Lymphknoten auf eine ALND verzichtet werden [6–9].

Operative Therapie der Axilla nach neoadjuvanter Chemotherapie

Sentinel-Lymphonodektomie und Axilladisektion

Ziel der Einführung der SLNE als Standardverfahren war die Option des kleinstmöglichen operativen Eingriffs bei gleichzeitig präziser Diagnostik und geringstem Nebenwirkungsprofil. Bei guter Datenlage zur Anwendung in der primären Operation war nach neoadjuvanter Chemotherapie (NACT) die Durchführbarkeit und Si-

► **Tab. 1** Oxford Levels of Evidence (LoE).

LOE	Therapy/prevention, aetiology/harm	Prognosis
1a	Systematic review (with homogeneity) of randomised controlled trials	Systematic review (with homogeneity) of inception cohort studies; clinical decision rule validated in different populations
1b	Individual randomised controlled trials (with narrow confidence interval)	Individual inception cohort study with ≥ 80% follow-up; clinical decision rule validated in a single population
1c	All or none	All or none case-series
2a	Systematic review (with homogeneity) of cohort studies	Systematic review (with homogeneity) of either retrospective cohort studies or untreated control groups in randomised controlled trials
2b	Individual cohort study (including low quality randomised controlled trials; e.g., < 80% follow-up)	Retrospective cohort study or follow-up of untreated control patients in a randomised controlled trial; derivation of clinical decision rule or validated on split-sample only
2c	“Outcomes” research; ecological studies	“Outcomes” research
3a	Systematic review (with homogeneity) of case-control studies	
3b	Individual case-control study	
4	Case series (and poor-quality cohort and case-control studies)	Case series (and poor-quality prognostic cohort studies)
5	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or “first principles”	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or “first principles”

► **Tab. 2** Oxford Grades of Recommendation (GR).

A	Consistent level 1 studies
B	Consistent level 2 or 3 studies or extrapolations from level 1 studies
C	Level 4 studies or extrapolations from level 2 or 3 studies
D	Level 5 evidence or troublingly inconsistent or inconclusive studies of any level

► **Tab. 3** AGO-Empfehlungsgrade.

++	Diese Untersuchung oder therapeutische Intervention ist für die Patientin von großem Vorteil, kann uneingeschränkt empfohlen werden und sollte durchgeführt werden.
+	Diese Untersuchung oder therapeutische Intervention ist für die Patientin von eingeschränktem Vorteil und kann durchgeführt werden.
+/-	Diese Untersuchung oder therapeutische Intervention hat bisher keinen Vorteil gezeigt und kann in Einzelfällen durchgeführt werden. Aufgrund der Datenlage kann keine eindeutige Empfehlung ausgesprochen werden.
-	Diese Untersuchung oder therapeutische Intervention kann für die Patientin von Nachteil sein und sollte eher nicht durchgeführt werden.
--	Diese Untersuchung oder therapeutische Intervention ist von Nachteil und sollte auf jeden Fall vermieden bzw. unterlassen werden.

cherheit der SLNE für lange Zeit umstritten, insbesondere bei positivem axillären Lymphknotenstatus vor Therapiebeginn und Konversion zu einem klinisch nicht mehr nachweisbaren Lymphknotenbefall (cN+ → ycN0-Stadium). In diesem Kollektiv wiesen 2 große prospektive Multicenterstudien eine Falsch-negativ-Rate (FNR) von 12% bzw. 14% auf, die sich mit der steigenden Zahl der entfernten Lymphknoten zwar verringert [10, 11]. Damit wurde der allgemein akzeptierte (aber willkürlich gewählte) Cut-off von 10% überschritten. Die klinische Auswirkung einer FNR > 10% auf onkologische Endpunkte (DFS, OS) ist allerdings bis heute unklar. Aus diesem Grunde empfehlen zahlreiche nationale Leitlinien weiterhin die Durchführung einer ALND in diesem Kollektiv [5, 6].

Targeted axillary Dissection (TAD)

In den letzten Jahren wurde intensiv darüber diskutiert, wie die FNR bei Patientinnen verbessert werden kann, die primär befallene Lymphknoten aufweisen (cN+). Caudle et al. publizierten 2016 ein Verfahren, die TAD (targeted axillary dissection), bei dem sowohl der SLN als auch ein (oder mehrere) prätherapeutisch befallene(r) Lymphknoten entfernt werden, die vor Therapiebeginn mit einem Clip markiert wurden [12]. Der initial bioptisch abgeklärte und anschließend markierte Lymphknoten wird als Target-Lymphknoten (TLN) bezeichnet. Unter Anwendung der TAD (SLNE + TLNE) betrug die FNR nur 2,0% (95%-KI: 0,05–10,7; p = 0,13) und war damit signifikant überlegen einer FNR von 10,1% bei SLNE und einer FNR von 4,2% bei alleiniger Entfernung des Target-

Lymphknoten. Diese retrospektiv ausgewerteten Daten aus einer prospektiven Datenbank unterstützen die Hypothese, dass das Verfahren der TAD geeignet sein könnte, die ungünstigen Erfolgsraten der SLNE zu optimieren und zusätzlich die Morbidität der ALND durch eine schonendere Operation zu reduzieren. Um der Frage nachzugehen, ob und mit welcher Methode der Target-Lymphknoten markiert werden soll, um eine stabil niedrige FNR für die Methode der TAD zu erreichen, wurden mehrere Validierungsstudien in den letzten Jahren veröffentlicht, in denen nicht nur die Reproduzierbarkeit des Verfahrens der TAD, sondern auch der klinische Stellenwert verschiedener Markierungstechniken (Kohle, Clip, radioaktiver Seed) untersucht wurde [13, 14] (► **Tab. 4**)

Kümmel et al. beschreiben in der Senta-Studie eine Detektionsrate des Target-Lymphknoten von 77,3% und eine FNR der TAD von 4,3% (95%-KI: 0,5–14,8) [15]. In der RISAS-Studie wird die FNR mit 3,47% (95%-KI: 1,38–7,16) mit einem relativ kleinen Konfidenzintervall bei einer Detektionsrate von 98% angegeben [16, 17]. Hartmann et al. demgegenüber finden im TATOO Trial eine niedrigere Detektionsrate von 93,6% bei zeitgleich höherer FNR von 9,1% vor [18].

In keiner der oben genannten Studien wurden jedoch Daten zu onkologischen Endpunkten wie krankheitsfreies bzw. Gesamtüberleben, zur Lebensqualität oder zu Aufwand und Kosten erhoben, sodass es heute unklar ist, inwieweit sich die unterschiedlichen FNRs der verschiedenen Verfahren auf das klinische Outcome auswirken. Empfehlungen zur TAD orientieren sich damit an den FNRs und deren gefühlter klinischer Relevanz. Die zunehmend verbesserten lokalen Therapiemaßnahmen und personalisierte Systemtherapien führen zu ständig steigenden Raten an histopathologischen Komplettremissionen (pCR). Diese betragen in einigen Subgruppen bis zu 70% [19]. Auch für Frauen mit initial positivem Lymphknotenstatus beträgt die Konversionsrate im Lymphknoten bis zu 50% [11, 20]. Die Rate an Patientinnen, die nach NACT einen negativen Nodalstatus (ypN0) aufweisen und durch eine ALND übertherapiert werden, nimmt somit ständig zu. Aus diesem Grunde erscheint die Reduktion der operativen Radikalität zur Bestimmung des Nodalstatus dringend erforderlich, zumal die Entfernung klinisch unauffälliger axillärer Lymphknoten zunehmend als alleinige Stagingmaßnahme angesehen wird.

Bei gesicherter Datenlage hinsichtlich der Reduktion der operativen Radikalität besteht für das onkologische Langzeit-Outcome von minimalinvasiven Stagingmethoden (SLNE, TAD) noch keine Validität nach Konversion von cN1 nach ycN0. Aus diesem Grunde werden in Europa und weltweit (in Abhängigkeit von der Einschätzung nationaler Fachgesellschaften und von Operateuren) verschiedene operative Verfahren in der Axilla nach NACT durchgeführt (ALND, TAD, SLNE, TLNE).

Empfehlung der AGO Kommission Mamma zur Verringerung der Falsch-negativ-Rate des operativen Stagings bei stanzbioptisch gesicherter axillärer Lymphknotenmetastase (pN⁺_{CNB}) vor NACT und ycN0

Basierend auf der derzeitigen Datenlage [21–60] bewertet die AGO folgende Verfahren zur Verringerung der Falsch-negativ-Rate des operativen Stagings bei pN⁺_{CNB} vor NACT und ycN0 nach NACT mit AGO + (► **Abb. 1**):

► **Tab. 4** Studien zu den unterschiedlichen Markierungstechniken.

Studie	Land	Markierungstechnik	Fallzahl (n)	Detektionsrate	FNR
SENTA [15] (NCT 03012307)	D	Clip	473	77,3%	4,30% (95%-KI: 0,5–14,8)
RISAS [16, 17] (NCT 02800317)	NL	radioaktiver Seed	227	98,0%	3,47% (95%-KI: 1,38–7,16)
TATTOO [18] (DRKS 00013169)	D, S	Farbstoff (Kohle)	110	93,6%	9,10%

► **Tab. 5** Axilläre operative Interventionen bei NACT.

						Oxford		
						LoE	GR	AGO
SLNE nach NACT						2b	B	++
SLNE vor NACT						2b	B	-
cN-Status (vor NACT)	pN-Status (vor NACT)	cN-Status (nach NACT)	axilläre operative Intervention (nach NACT)	pN-Status (nach NACT und Operation)	operative Konsequenz aus Histobefund			
cN0	-	ycN0	SLNE alleine	ypN0 (sn)	-	2b	B	++***
				ypN0 (i+)	ALND	2b	C	+ (+/- bei i+)
					keine**	5	D	+/-
				ypN1 (sn)	ALND	2b	C	++
				keine**	5	D	+/-	
cN+	pN ^{+CNB}	ycN0	SLNE alleine* TAD (TLNE + SLNE)* ALND*	ypN0	-	2b	B	+/-***
				ypN0		2b	B	***
				ypN0		2b	B	***
			SLNE alleine* TAD (TLNE + SLNE)*	ypN+ inkl. ypN0 (i+)	ALND	2b	B	+ (+/- bei i+)
			ALND	ypN+	-	2b	B	++
keine	n. d.	keine**	5	D	-			
cN+	pN ^{+CNB}	ycN+	ALND	ypN+ inkl. ypN0 (i+)	-	2b	B	++
			keine	n. d.	keine**	5	D	-

* Studienbeteiligung an AXSANA empfohlen; ** alleinige Radiatio bei ypN1 (sn), ypN+ nicht empfohlen; *** Empfehlungsgrad bezieht sich auf Staging bei cN0 und cN+ ypN0.

- Targeted axillary Dissection (TAD) (LoE 2b, GR: B, AGO +)
- Entfernung von > 2 SLNs (SLNE, kein ungezieltes axilläres Sampling) (LoE 2a, GR: B, AGO +)
- Immunhistochemie zur Detektion von isolierten Tumorzellen oder Mikrometastasen (LoE 2b, GR: B, AGO +)

Grundsätzlich wird die SLNE vor einer neoadjuvanten Chemotherapie von der AGO mit einem Minus (LoE 2b, GR: B, AGO -) bewertet und wird somit nicht mehr empfohlen (► **Tab. 5**). Hintergrund ist vor allem die Tatsache, dass nach einer SLNE vor der NACT eine pCR-Bestimmung nicht mehr möglich ist und die Patientin darüber hinaus einer unnötigen operativen Prozedur unterzogen wird.

Demgegenüber wird das axilläre Staging im Rahmen einer NACT grundsätzlich nach der Systemtherapie empfohlen.

In diesem Falle sind 2 Ausgangssituationen zu differenzieren (► **Abb. 1** und **Tab. 5**):

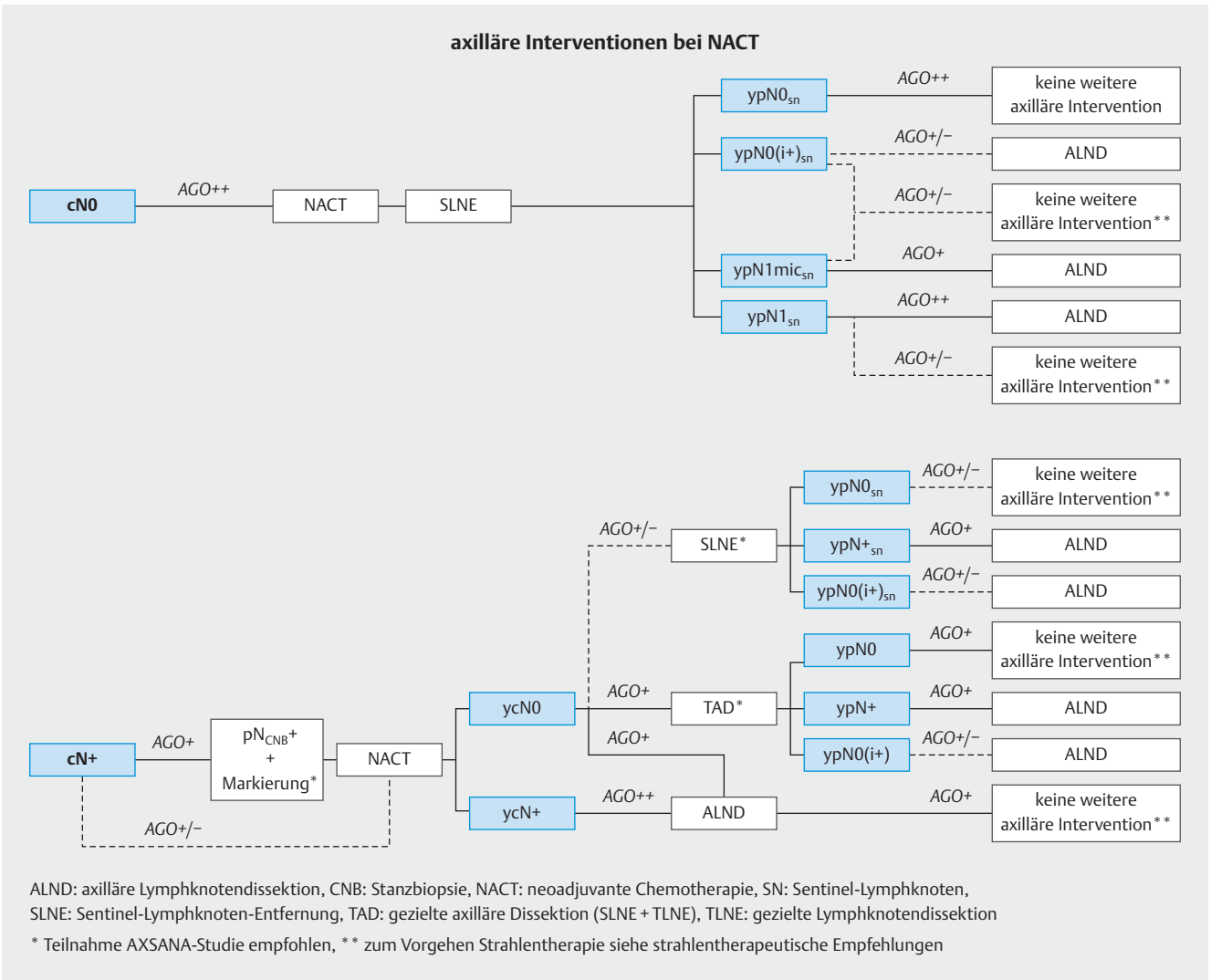
1. die klinisch und sonografisch vor NACT nodal-negative Patientin
2. die klinisch und sonografisch vor NACT nodal-positive Patientin

Die klinisch und sonografisch vor NACT nodal-negative Patientin

Bei der klinisch nodal-negativen Patientin sollte nach der neoadjuvanten Chemotherapie die SLNE erfolgen, die bei histomorphologisch unauffälligem SLN, also ypN0(sn), keine weitere axilläre Intervention nach sich zieht.

Bei **Makrometastasierung** im SLN nach NACT ist die Axilladissektion indiziert und mit ++ bewertet (LoE 2b, GR: C, AGO +).

Bei **Mikrometastasierung** im SLN nach NACT stellt die ALND eine Option dar, damit mit + bewertet dargestellt (LoE 2b, GR: C,



► **Abb. 1** Algorithmus der axillären Interventionen bei NACT. [ref1]

AGO +), da in dieser Situation in ca. 60% der Fälle mit zusätzlichen LK-Metastasen außerhalb der SLN zu rechnen ist [45].

Bei Nachweis von **isolierten Tumorzellen** im SLN nach NACT wird die ALND von der AGO mit +/- bewertet (LOE 2b, GR: C, AGO +/-) und kann in Einzelfällen diskutiert werden. Nach der derzeitigen Datenlage können in diesem Falle in ca. 17% aber auch weitere LK-Metastasen auftreten [45].

Die klinisch und sonografisch vor NACT nodal-positive Patientin

Bei primär bestehendem Verdacht auf einen Nodalbefall der Axilla wird vor der NACT die Stanzbiopsie (pN⁺_{CNB}) zur histopathologischen Verifizierung und eine Markierung des suspekten axillären Lymphknotens empfohlen (LOE 2b, GR: B, AGO +), um die Durchführung einer TAD nach NACT zu ermöglichen.

Im Falle einer klinisch und sonografisch unauffälligen Axilla nach NACT (ycN0) werden die ALND und die TAD als gleichwertige Therapieoptionen bewertet (LOE 2b, GR: B, AGO +), wobei die

TAD das weniger invasive Verfahren mit einer niedrigen Falsch-negativ-Rate darstellt [12]. Bei histomorphologisch unauffälligen Lymphknoten nach TAD (ypN0) ist keine weitere operative axilläre Intervention notwendig. Bei histologischem Lymphknotenbefall nach TAD (ypN1) wird die therapeutische ALND empfohlen, welche von der AGO mit + (LOE 2b, GR: B, AGO +) bewertet wird, während bei Nachweis von isolierten Tumorzellen in LK nach TAD (ypN0[+]) die ALND in Einzelfällen diskutiert werden kann und von der AGO mit +/- (LOE 2b, GR: B, AGO +/-) bewertet wird.

Im Falle einer klinisch bzw. sonografisch auffälligen Axilla (ycN+) ist die ALND indiziert (LOE 2b, GR: B, AGO ++). Eine weitere axilläre Intervention wie z. B. Radiotherapie im operierten Bereich ist nach Komplettierung der ALND nicht indiziert.

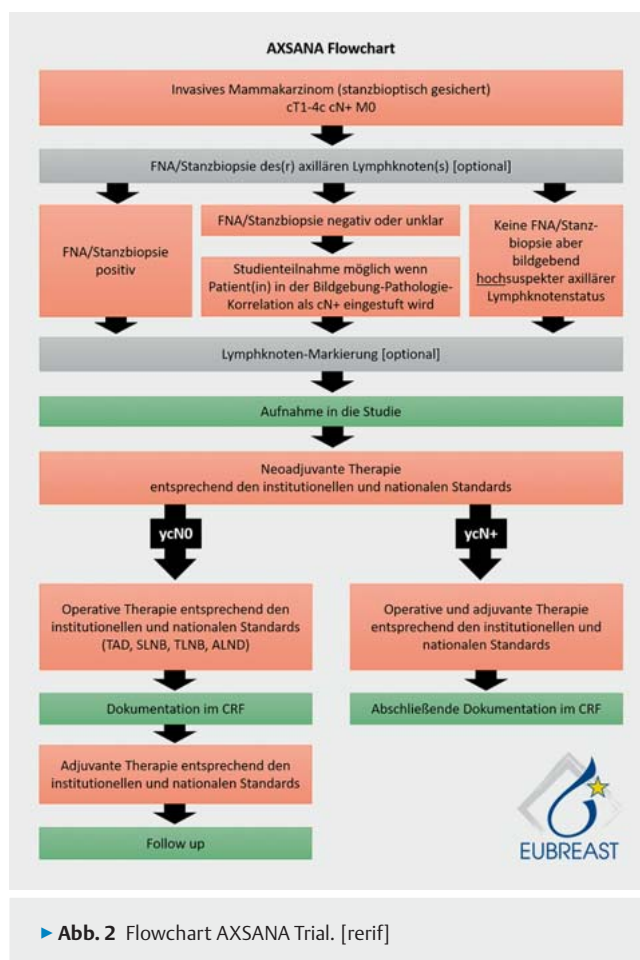
Die alleinige SLNE nach NACT bei cN+ → ycN0 ist aufgrund der hohen Falsch-negativ-Rate in Höhe von ca. 17% zurückhaltend zu sehen [45]. Diese Option wird daher von der AGO mit +/- bewertet (LOE 2b, GR: B, AGO +/-).

Zahlreiche Fragen in Bezug auf die aktuell angewandten operativen Verfahren sind bis heute nicht geklärt. Aufgrund der unzureichenden Datenlage gelten weltweit sehr unterschiedliche Empfehlungen für das Patientinnenkollektiv, das unter NACT von einem $pN+cNB$ (nach Stanzbiopsie) zu einem $ycN0$ -Stadium konvertiert. Die aktuelle ESMO-Leitlinie erlaubt die Durchführung der alleinigen SLNE und, wenn negativ, den Verzicht auf die Entfernung weiterer Lymphknoten in ausgewählten Fällen, betont aber, dass die FNR der alleinigen SLNE durch die Markierung und gezielte Entfernung der initial biopsierten positiven Lymphknoten verbessert werden kann. Auch in Deutschland sind die Leitlinienempfehlungen unterschiedlich. Während die S3-Leitlinie im Rahmen der letzten Überarbeitung 02/2020 nach wie vor die ALND bei primär nodal-positiven Patientinnen nach der NACT als bevorzugtes Verfahren empfiehlt, hat die AGO ihre Empfehlungen 2019 dahingehend geändert, dass die TAD als gleichwertiges Verfahren eingestuft wird. In zahlreichen europäischen Ländern (Schweden, Norwegen, Finnland) gilt die ALND dagegen weiterhin als das einzig akzeptierte Standardvorgehen. In anderen Ländern (Italien) wird die SLNE als Routinemaßnahme ohne zusätzliche Markierung des TLN durchgeführt. Auch die amerikanische Leitlinie (NCCN) empfiehlt die TAD als optionales Verfahren. Ein prospektiver Vergleich der Techniken in Bezug auf Durchführbarkeit, Sicherheit, Morbidität und operativen Aufwand erscheint dringend erforderlich. Die Durchführung eines randomisierten Vergleiches ist wegen des hohen Aufwandes und der sehr unterschiedlichen Leitlinienempfehlungen nicht geeignet, in kurzer Zeit die notwendigen Daten zu generieren, um die zahlreichen offenen Fragen zu klären.

Das therapeutische Vorgehen in der Axilla bei einem ursprünglich klinisch unauffälligen axillären Nodalstatus, aber histopathologisch nachgewiesener Lymphknotenmetastasierung nach NACT ($cN0 \rightarrow ycN0 \rightarrow ypN1$) ist derzeit wenig untersucht, sodass nach wie vor die ALND als historischer Standard in den meisten Leitlinien erhalten bleibt. Wenngleich die AMAROS-Studie bei primär operierten Patientinnen die Gleichwertigkeit der Radiotherapie gegenüber der ALND bei klinisch okkultem Nodalbefall bewiesen und die ACOSOG Z0011-Studie den erfolgreichen Verzicht auf axilläre Interventionen bei Patientinnen mit positivem SLN gezeigt haben, ist es unklar, ob diese Daten auf einen chemotherapieresistenten Lymphknotenbefall (nach NACT) übertragen werden können [4, 5]. Die Alliance A011202-Studie wird wichtige Antworten zu dieser Fragestellung beitragen [60].

Noch weniger Evidenz liegt für das adäquate Vorgehen bei kleinvolumigen Metastasen (Mikrometastasen, isolierte Tumorzellen) nach NACT ($ypN1mi$ oder $ypN0i+$) vor. Während bei primär operierten Patientinnen ein minimaler Lymphknotenbefall keinen Einfluss auf die adjuvante Therapieplanung hat, ist es für einen kleinvolumigen Lymphknotenbefall nach NACT unklar, ob eine ALND möglicherweise aus diagnostischen Gründen (wegen einer hohen Rate an nachgeschalteten Non-SLN und damit einem möglichen Upgrade des Nodalstatus) oder aber aus therapeutischen Gründen (bei systemtherapeutisch resistenten Tumorzellen) erforderlich sein könnte.

Die mit innovativen Methoden reduzierte Radikalität der Axilla-OP sollte immer im Kontext mit weiteren Therapiemodalitäten gesehen werden. Auch wenn Studien die lokale Wirksamkeit der Strahlentherapie – vor allem aus der adjuvanten Situation abgelei-



► Abb. 2 Flowchart AXSANA Trial. [rerif]

tet – beweisen, sollte die Einführung des kleinstmöglichen operativen Eingriffs der Axilla mit einer Vermeidung der ALND dann nicht zu einer Rechtfertigung einer Erweiterung der strahlentherapeutischen Maßnahmen mit entsprechendem Nebenwirkungsprofil führen.

Um die bestehenden Wissenslücken zu schließen, sind prospektive Studien dringend erforderlich. Die AXSANA/EUBREAST-3-Studie (► Abb. 2), die von der AGO-B gefördert wird, ist ein internationales Projekt, an dem derzeit 20 Länder beteiligt sind. Dabei wird der Einfluss von verschiedenen axillären Stagingmaßnahmen auf das invasive krankheitsfreie Überleben, die axilläre Rezidivrate und die Lebensqualität untersucht [13]. Die Studie ermöglicht ebenfalls die Analyse von verschiedenen Therapieverfahren bei Patientinnen mit einem $ypN1$ -Status sowie der Bedeutung von Mikrometastasen und isolierten Tumorzellen nach NACT.

Interessenkonflikt

Vortragshonorare: Amgen, Astra Zeneca, Daiichi Sankyo, Eisai, Pfizer, MSD, Novartis, Roche, Teva, Seattle Genetics, GSK, Seagen. Beratertätigkeit: Genomic Health, Hexal, Roche, Pierre Fabre, Amgen, ClinSol, Novartis, MSD, Daiichi Sankyo, Eisai, Lilly, GSK, Tesaro, Seagen und Nektar. Forschungsunterstützung an den Arbeitgeber: Novartis, Roche, Seattle Genetics, Genentech. Reisekosten: Roche, Pfizer, Daiichi Sankyo.

Literatur

- [1] Ditsch N, Kolberg-Liedtke C, Friedrich M et al. AGO Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Patients with Early Breast Cancer: Update 2021. *Breast Care (Basel)* 2021; 16: 214–227. doi:10.1159/000516419
- [2] Kühn T, Klauss W, Darsow M et al. Long-term morbidity following axillary dissection in breast cancer patients – clinical assessment, significance for life quality and the impact of demographic, oncologic and therapeutic factors. *Breast Cancer Res Treat* 2000; 64: 275–286
- [3] Krag DN, Anderson SJ, Julian TB et al. Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2010; 11: 927–933
- [4] Giuliano AE, Ballman KV, McCall L et al. 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* 2017; 318: 918–926
- [5] Donker M, van Tienhoven G, Straver ME et al. 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* 2014; 15: 1303–1310
- [6] Ditsch N, Untch M, Kolberg-Liedtke C et al. AGO Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Patients with Locally Advanced and Metastatic Breast Cancer: Update 2020. *Breast Care (Basel)* 2020; 15: 294–309. doi:10.1159/000508736
- [7] Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF). S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Version 4.3, 2020 AWMF Registernummer: 032–045OL. Online (Stand: 04.04.2021): <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mammakarzinom/>
- [8] NCCN. National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Breast Cancer, Version 3.2021 – March 29, 2021. Online (Stand: 04.04.2021): <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1419>
- [9] Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2019; 30: 1194–1220. doi:10.1093/annonc/mdz173
- [10] Boughey J, Suman V, Mittendorf E et al. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer: the ACOSOG Z1071 (Alliance) clinical trial. *JAMA* 2013; 310: 1455–1461
- [11] Kuehn T, Bauerfeind I, Fehm T et al. Sentinel-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): a prospective, multicenter cohort study. *Lancet Oncol* 2013; 14: 609–618
- [12] Caudle AS, Wang WT, Krishnamurthy S et al. Improved Axillary Evaluation after Neoadjuvant Chemotherapy for Patients with Node-Positive Breast Cancer using Selective Evaluation of Clipped Nodes: Implementation of Targeted Axillary Dissection. *J Clin Oncol* 2016; 34: 1072–1078
- [13] Banys-Paluchowski M, Gasparri ML, Boniface J et al. Surgical Management of the Axilla in Clinically Node-Positive Breast Cancer Patients Converting to Clinical Node Negativity through Neoadjuvant Chemotherapy: Current Status, Knowledge Gaps, and Rationale for the EUBREAST-03. *Cancers* 2021; 13: 1565. doi:10.3390/cancers13071565
- [14] Banys-Paluchowski M, Gruber IV, Hartkopf A et al. Axillary ultrasound for prediction of response to neoadjuvant therapy in the context of surgical strategies to axillary dissection in primary breast cancer: a systematic review of the current literature. *Arch Gyn Obstet* 2020; 301: 341–353. doi:10.1007/s00404-019-05428-x
- [15] Kümmel S, Heil J, Rueland A et al. Prospective, Multicenter Registry Study to Evaluate the Clinical Feasibility of Targeted Axillary Dissection (TAD) in Node-Positive Breast Cancer Patients. *Ann Surg* 2020. doi:10.1097/SLA.0000000000004572
- [16] van Nijnatten TJA, Simons JM, Smidt ML et al. A Novel Less-invasive Approach for Axillary Staging After Neoadjuvant Chemotherapy in Patients With Axillary Node-positive Breast Cancer by Combining Radioactive Iodine Seed Localization in the Axilla With the Sentinel Node Procedure (RISAS): A Dutch Prospective Multicenter Validation Study. *Clin Breast Cancer* 2017; 17: 399–402. doi:10.1016/j.clbc.2017.04.006
- [17] Simons J, Nijnatten TJV, Koppert LB et al. Radioactive Iodine Seed placement in the Axilla with Sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: Results of the prospective multicenter RISAS trial. *Gen Sess Abstr* 2021; 81: GS1-10
- [18] Hartmann S, Kühn T, de Boniface J et al. Carbon tattooing for targeted lymph node biopsy after primary systemic therapy in breast cancer: prospective multicentre TATTOO trial. *Br J Surg* 2021. doi:10.1093/bjs/znaa083
- [19] Untch M, Jackisch C, Schneeweiss A et al. NAB – Paclitaxel Improves Disease Free Survival in Early Breast Cancer: GBG 69 – GeParSepto. *J Clin Oncol* 2019. doi:10.1200/JCO.18.01842
- [20] Boughey J, McCall L, Ballman K et al. Tumor biology correlates with rates of breast-conserving surgery and pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: findings from ACOSOG Z1071 (Alliance) Prospective Multicenter Clinical Trial. *Ann Surg* 2014; 260: 608–614
- [21] Wong SM, Weiss A, Mittendorf EA et al. Surgical Management of the Axilla in Clinically Node-Positive Patients Receiving Neoadjuvant Chemotherapy: A National Cancer Database Analysis. *Ann Surg Oncol* 2019. doi:10.1245/s10434-019-07583
- [22] Hartmann S, Reimer T, Gerber B et al. Wire localization of clip-marked axillary lymph nodes in breast cancer patients treated with primary systemic treatment. *Eur J Surg Oncol* 2018; 34: 1072–1078
- [23] Siso C, de Torres J, Esgueva-Colmenarejo A et al. Intraoperative Ultrasound-Guided Excision of Axillary Clip in Patients with Node-Positive Breast Cancer Treated with Neoadjuvant Therapy (ILINA Trial): A New Tool to Guide the Excision of the Clipped Node After Neoadjuvant Treatment. *Ann Surg Oncol* 2018; 25: 784–791
- [24] Hanna TP, King WD, Thibodeau S et al. Mortality due to cancer treatment delay: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2020; 371: m4087
- [25] Cone EB, Marchese M, Paciotti M et al. Assessment of Time-to-Treatment Initiation and Survival in a Cohort of Patients With Common Cancers. *JAMA Netw Open* 2020; 3: e2030072. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.30072
- [26] Reimer T, Gerber B. Quality-of-life considerations in the treatment of early-stage breast cancer in the elderly. *Drugs Aging* 2010; 27: 791–800
- [27] Tuttle TM, Shamliyan T, Virnig BA et al. The impact of sentinel lymph node biopsy and magnetic resonance imaging on important outcomes among patients with ductal carcinoma in situ. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2010; 2010: 117–120
- [28] Gerber B, Heintze K, Stubert J et al. Axillary lymph node dissection in early-stage invasive breast cancer: is it still standard today? *Breast Cancer Res Treat* 2011; 128: 613–624
- [29] D'Angelo-Donovan DD, Dickson-Witmer D, Petrelli NJ. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: A history and current clinical recommendations. *Surg Oncol* 2012; 21: 196–200
- [30] Galimberti V, Cole BF, Zurrida S et al. International Breast Cancer Study Group Trial 23-01 investigators. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 297–305
- [31] Giuliano AE, Ballman KV, McCall L et al. 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* 2017; 318: 918–926

- [32] Fu JF, Chen HL, Yang J et al. Feasibility and accuracy of sentinel lymph node biopsy in clinically node-positive breast cancer after neoadjuvant chemotherapy: a meta-analysis. *PLoS One* 2014; 9: e105316
- [33] Lee HD, Ahn SG, Lee SA et al. Prospective Evaluation of the Feasibility of Sentinel Lymph Node Biopsy in Breast Cancer Patients with Negative Axillary Conversion after Neoadjuvant Chemotherapy. *Cancer Res Treat* 2014. doi:10.4143/crt.2013.208
- [34] Boileau JF, Poirier B, Basik M et al. Sentinel Node Biopsy After Neoadjuvant Chemotherapy in Biopsy-Proven Node-Positive Breast Cancer: The SN FNAC Study. *J Clin Oncol* 2015; 33: 258–264
- [35] Boughey JC, Ballman KV, Le-Petross HT et al. Identification and Resection of Clipped Node Decreases the False-negative Rate of Sentinel Lymph Node Surgery in Patients Presenting With Node-positive Breast Cancer (T0–T4, N1–N2) Who Receive Neoadjuvant Chemotherapy: Results From ACOSOG Z1071 (Alliance). *Ann Surg* 2016; 263: 802–807
- [36] Ryu JM, Lee SK, Kim JY et al. Predictive Factors for Nonsentinel Lymph Node Metastasis in Patients With Positive Sentinel Lymph Nodes After Neoadjuvant Chemotherapy: Nomogram for Predicting Nonsentinel Lymph Node Metastasis. *Clin Breast Cancer* 2017; 17: 550–555
- [37] Galimberti V, Ribeiro Fontana SK, Maisonneuve P. Sentinel node biopsy after neoadjuvant treatment in breast cancer: five-year follow-up of patients with clinically node-negative or node-positive disease before treatment. *Eur J Surg Oncol* 2016; 42: 361–368
- [38] Martelli G, Miceli R, Folli S et al. Sentinel node biopsy after primary chemotherapy in cT2 N0/1 breast cancer patients: Long-term results of a retrospective study. *Eur J Surg Oncol* 2017; 43: 2012–2020
- [39] Palmer JAV, Flippo-Morton T, Walsh KK et al. Application of ACOSOG Z1071: Effect of Results on Patient Care and Surgical Decision-Making. *Clin Breast Cancer* 2018; 18: 270–275. doi:10.1016/j.clbc.2017.10.006
- [40] Fernandez-Gonzalez S, Faló C, Pla MJ et al. The Shift From Sentinel Lymph Node Biopsy Performed Either Before or After Neoadjuvant Systemic Therapy in the Clinical Negative Nodes of Breast Cancer Patients. Results, and the Advantages and Disadvantages of Both Procedures. *Clin Breast Cancer* 2018; 18: 71–77. doi:10.1016/j.clbc.2017.08.014
- [41] Kahler-Ribeiro-Fontana S, Pagan E, Magnoni F et al. Long-term standard sentinel node biopsy after neoadjuvant treatment in breast cancer: a single institution ten-year follow-up. *Eur J Surg Oncol* 2021; 47: 804–812
- [42] Tee SR, Devane LA, Evoy D et al. Meta-analysis of sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in patients with initial biopsy-proven node-positive breast cancer. *Br J Surg* 2018; 105: 1541–1552
- [43] Balic M, Thomssen C, Würstlein R et al. St. Gallen/Vienna 2019: A Brief Summary of the Consensus Discussion on the Optimal Primary Breast Cancer Treatment. *Breast Care (Basel)* 2019; 14: 103–110
- [44] Classe JM, Loacac C, Gimbergues P et al. Sentinel lymph node biopsy without axillary lymphadenectomy after neoadjuvant chemotherapy is accurate and safe for selected patients: the GANEA 2 study. *Breast Cancer Res Treat* 2019; 173: 343–352
- [45] Moo TA, Edelweiss M, Hajiyeva S et al. Is Low-Volume Disease in the Sentinel Node After Neoadjuvant Chemotherapy an Indication for Axillary Dissection? *Ann Surg Oncol* 2018; 25: 1488–1494. Erratum in: *Ann Surg Oncol* 2020; 27 (Suppl. 3): 966
- [46] Allweis TM, Menes T, Rotbart N et al. Ultrasound guided tattooing of axillary lymph nodes in breast cancer patients prior to neoadjuvant therapy, and identification of tattooed nodes at the time of surgery. *Eur J Surg Oncol* 2020; 46: 1041–1045. doi:10.1016/j.ejso.2019.11.501
- [47] Balasubramian R, Morgan C, Shaari E et al. Wire guided localisation for targeted axillary node dissection is accurate in axillary staging in node positive breast cancer following neoadjuvant chemotherapy. *Eur J Surg Oncol* 2020; 46: 1028–1033. doi:10.1016/j.ejso.2019.12.007
- [48] Coufal O, Zapletal O, Gabrielová L et al. Targeted axillary dissection and sentinel lymph node biopsy in breast cancer patients after neoadjuvant chemotherapy – a retrospective study. *Rozhl Chir Winter* 2018; 97: 551–557
- [49] Ditsch N, Rubio IT, Gasparri ML et al. Breast and axillary surgery in malignant breast disease: a review focused on literature of 2018 and 2019. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2020; 32: 91–99
- [50] Flores-Funes D, Aguilar-Jiménez J, Martínez-Gálvez M et al. Validation of the targeted axillary dissection technique in the axillary staging of breast cancer after neoadjuvant therapy: Preliminary results. *Surg Oncol* 2019; 30: 52–57. doi:10.1016/j.suronc.2019.05.019
- [51] Gandhi A, Coles C, Makris A et al. Axillary Surgery Following Neoadjuvant Chemotherapy – Multidisciplinary Guidance From the Association of Breast Surgery, Faculty of Clinical Oncology of the Royal College of Radiologists, UK Breast Cancer Group, National Coordinating Committee for Breast Pathology and British Society of Breast Radiology. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2019; 31: 664–668
- [52] García-Moreno JL, Benjumeda-Gonzalez AM, Amerigo-Góngora M et al. Targeted axillary dissection in breast cancer by marking lymph node metastasis with a magnetic seed before starting neoadjuvant treatment. *J Surg Case Rep* 2019; 2019: rjz344
- [53] Greenwood HI, Wong JM, Mukhtar RA et al. Feasibility of Magnetic Seeds for Preoperative Localization of Axillary Lymph Nodes in Breast Cancer Treatment. *AJR Am J Roentgenol* 2019; 213: 953–957
- [54] Hellingman D, Donswijk ML, Winter-Warnars GAO et al. Feasibility of radioguided occult lesion localization of clip-marked lymph nodes for tailored axillary treatment in breast cancer patients treated with neoadjuvant systemic therapy. *EJNMMI Res* 2019; 9: 94
- [55] Kanesalingam K, Sriram N, Heilat G et al. Targeted axillary dissection after neoadjuvant systemic therapy in patients with node-positive breast cancer. *ANZ J Surg* 2020; 90: 332–338. doi:10.1111/ans.15604
- [56] Natsiopoulou I, Intzes S, Liappis T et al. Axillary Lymph Node Tattooing and Targeted Axillary Dissection in Breast Cancer Patients Who Presented as cN+ Before Neoadjuvant Chemotherapy and Became cN0 After Treatment. *Clin Breast Cancer* 2019; 19: 208–215
- [57] Simons JM, van Nijnatten TJA, van der Pol CC et al. Diagnostic Accuracy of Different Surgical Procedures for Axillary Staging After Neoadjuvant Systemic Therapy in Node-positive Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Surg* 2019; 269: 432–442
- [58] Simons JM, van Pelt MLMA, Marinelli AWKS et al. Excision of both pre-treatment marked positive nodes and sentinel nodes improves axillary staging after neoadjuvant systemic therapy in breast cancer. *Br J Surg* 2019; 106: 1632–1639
- [59] Lee J, Jung JH, Kim WW et al. 5-year oncological outcomes of targeted axillary sampling in pT1-2N1 breast cancer. *Asian J Surg* 2019; 42: 681–687. doi:10.1016/j.asjsur.2018.10.004
- [60] National Cancer Institute. Comparison of axillary lymph node dissection with axillary radiation for patients with node-positive breast cancer related with chemotherapy. Online (Stand: 09.05.2015): <http://www.cancer.gov/clinicaltrials/search/view?crid=751211&version=HealthProfessional>

Erratum

AGO-Empfehlungen zur operativen Therapie der Axilla nach neoadjuvanter Chemotherapie: Update 2021

Michael Friedrich, Thorsten Kühn, Wolfgang Janni et al. *Geburtsh Frauenheilk* 2021; 81(10): 1112–1120. doi:10.1055/a-1499-8431

Im oben genannten Artikel wurde der Name des Koautors falsch angegeben. Richtig ist: Maggie Banys-Paluchowski.