

# Bedeutung von intraoperativer Gefrierschnittanalyse und histopathologischen Ergebnissen von Wächterlymphknotenbiopsien: Vergleich von Z0011-Studie-geeigneten mit ungeeigneten Brustkrebspatientinnen

## Evaluation of Intraoperative Frozen Section Analysis with Final Histopathology Results for Sentinel Lymph Node Biopsy: Z0011 Criteria Eligible Versus Ineligible Breast Cancer Patients




### Autoren

Florian Reinhardt<sup>1</sup>, Anna Fiedler<sup>1</sup>, Felix Borgmeier<sup>1</sup>, Petra Reinecke<sup>2</sup>, Irene Esposito<sup>2</sup>, Katalin Mattes-György<sup>3</sup>, Mardjan Dabir<sup>3</sup>, Verena Friebe<sup>1</sup>, Natalia Krawczyk<sup>1</sup>, Thomas Kaleta<sup>1</sup>, Jürgen Hoffmann<sup>1</sup>, Eugen Ruckhäberle<sup>1</sup>, Tanja Fehm<sup>1</sup>, Katrin S. Roth<sup>4,5</sup>, Svjatlana Mohrmann<sup>1</sup>

### Institute

- 1 Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Universitätsklinikum und Medizinische Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Düsseldorf, Deutschland
- 2 Institut für Pathologie, Universitätsklinikum und Medizinische Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Düsseldorf, Deutschland
- 3 Klinik für Nuklearmedizin, Universitätsklinikum und Medizinische Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Düsseldorf, Deutschland
- 4 Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin, Universität Köln, Köln, Deutschland
- 5 Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Universitätsklinikum und Medizinische Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Düsseldorf, Deutschland

### Schlüsselwörter

Brustkrebs, Wächterlymphknoten, Gefrierschnittanalyse

### Key words

breast cancer, sentinel lymph node, frozen section analysis

### Bibliografie

Senologie 2022; 19: 256–265

DOI 10.1055/a-1908-5630

ISSN 1611-6453

© 2022. The Author(s).

This article was originally published by Thieme as Florian Reinhardt et al., Evaluation of Intraoperative Frozen Section Analysis with Final Histopathology Results for Sentinel Lymph Node Biopsy: Z0011 Criteria Eligible Versus Ineligible Breast Cancer Patients. *Geburtsh Frauenheilk* 2022; 82: 610–618 as an open access article 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

**Zitierweise für diesen Artikel** *Geburtsh Frauenheilk* 2022; 82: 610–618. DOI 10.1055/a-1749-5226

### Korrespondenzadresse

Svjatlana Mohrmann

Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Universitätsklinikum und Medizinische Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Moorenstr. 5, 40225 Düsseldorf, Deutschland  
Mohrmann@med.uni-duesseldorf.de

### ZUSAMMENFASSUNG

**Hintergrund** Nach der Veröffentlichung der American College of Surgeons Oncology Group Z0011-Studie (ACOSOG Z0011) ist die Analyse der intraoperativen Gefrierschnitte von Wächterlymphknoten zurückgegangen. Aber für Patientinnen, welche die ACOSOG Z0011-Kriterien nicht erfüllen, bleibt die Gefrierschnittanalyse ein wichtiges Instrument für die intraoperative Entscheidungsfindung im Hinblick auf eine Axilladissektion. Ziel dieser Studie war es, eine retrospektive Evaluierung der Vorteile und der diagnostischen Genauigkeit von Gefrierschnittanalysen bei Brustkrebspatientinnen durchzuführen.

ren, welche die Kriterien der Z0011-Studie erfüllten oder nicht erfüllten, und dabei mögliche prädiktive Faktoren für falsch negative Ergebnisse festzustellen.

**Methoden** Zwischen 2008 und 2013 wurde eine intraoperative Gefrierschnittanalyse der Wächterlymphknoten bei 522 cT1-T3-Brustkrebspatientinnen durchgeführt. Die klinisch-pathologischen Merkmale wurden retrospektiv mithilfe der Krankenakten evaluiert.

**Ergebnisse** Insgesamt betrug die Sensitivität und Spezifität für alle Gefrierschnittanalysen 67,8 % bzw. 100 %. Generell war die Sensitivität für Makrometastasen höher als für Mikrometastasen. Bei der Gruppe, welche die Kriterien der Z0011-Studie erfüllte, betrug die Sensitivität und Spezifität 72,7 % bzw. 100 %, verglichen mit 62,1 % bzw. 100 % für die Gruppe, welche die Z0011-Kriterien nicht erfüllte. In der Gruppe, welche die Z0011-Kriterien erfüllte, wurde eine Untergruppenanalyse durchgeführt, und die Ergebnisse für  $\leq 2$  positiven Wächterlymphknoten wurden mit den Ergebnissen für  $> 2$  verglichen. Bei beiden Untergruppen betrug die Spezifität und Sensitivität jeweils 100 %. In der Patientinnengruppe, welche die Z0011-Kriterien nicht erfüllte, waren mehrere klinisch-pathologische Faktoren mit einer höheren Rate an falsch positiven Ergebnissen assoziiert. Im Hinblick auf die intraoperative Entscheidungsfindung für eine Axilladissektion brachte die Durchführung einer intraoperativen Gefrierschnittanalyse Vorteile für 22,2 % der Patientinnen, welche die Z0011-Kriterien nicht erfüllten, aber nur für 0,6 % der Patientinnen, welche die Z0011-Kriterien erfüllten.

**Schlussfolgerungen** Die Gefrierschnittanalyse ist besonders für die intraoperative Evaluierung von Wächterlymphknoten bei Patientinnen, welche die Z0011-Kriterien nicht erfüllen, vorteilhaft, da dadurch eine Zweitoperation zur Axilladissektion vermieden werden kann. Obwohl die Sensitivität der Gefrierschnittanalyse in der Gruppe, welche die Z0011-Kriterien erfüllte, insgesamt niedriger war, hat die Gefrierschnittanalyse in beiden Gruppen eine vergleichbar hohe Sensitivität und diagnostische Genauigkeit für Makrometastasen.

## ABSTRACT

**Background** Intraoperative frozen section analysis (FSA) of sentinel lymph nodes (SLNs) declined in the post American College of Surgeons Oncology Group Z0011 (ACOSOG Z0011) trial era. However, for those patients who do not meet the ACOSOG Z0011 criteria, FSA continues to be a valuable tool in intraoperative decision-making for axillary lymph node dissection (ALND). The aim of this study was therefore to retrospectively evaluate the benefit and accuracy of FSA of Z0011 criteria eligible versus ineligible patients and identify possible predictive factors for false negative results.

**Methods** Intraoperative FSA was performed on SLNs of 522 cT1–T3 breast cancer patients between 2008 and 2013. Clinicopathologic characteristics were retrospectively assessed by chart review.

**Results** Overall FSA sensitivity and specificity was 67.8 % and 100 %. Sensitivity was generally higher for macrometastasis than for micrometastasis. The Z0011 eligible group showed a sensitivity and specificity of 72.7 % and 100 % versus 62.1 % and 100 % in the Z0011 ineligible group. Importantly, subgroup analysis of  $\leq 2$  versus  $> 2$  positive SLNs of the Z0011 eligible group demonstrated both a 100 % specificity and sensitivity. Several clinicopathologic factors were associated with a higher rate of false negative results in the Z0011 ineligible patient group. FSA was beneficial for 22.2 % of Z0011 ineligible patients and for only 0.6 % of Z0011 eligible patients regarding intraoperative decision-making for ALND.

**Conclusions** FSA continues to be especially beneficial in the intraoperative assessment of SLNs in the Z0011 ineligible group to prevent second stage ALND. Despite an overall lower FSA sensitivity in the Z0011 eligible patient group, FSA offers in both groups a comparable high sensitivity and diagnostic accuracy for macrometastasis.

## Einleitung

Die Evaluierung der axillären Lymphknoten liefert bei Brustkrebspatientinnen einen der wichtigsten prognostischen Faktoren. In der Vergangenheit war die vollständige Ausräumung dieser Lymphknoten, die Axilladissektion, der Goldstandard für die Bestimmung des Nodalstatus. Seit einigen Jahrzehnten nimmt jedoch die Radikalität chirurgischer Eingriffe in der Achsel von Brustkrebspatientinnen immer weiter ab. Bei klinisch nodal-negativen (cN0-)Patientinnen hat die Wächterlymphknotenbiopsie (SLNB; *sentinel lymph node biopsy*) die Axilladissektion als Mittel des axillären Stagings weitgehend abgelöst, mit vergleichbaren onkologischen Resultaten bei geringerer Morbidität [1–6]. Darüber hinaus sind die Indikationen für eine Axilladissektion im Fall einer positiven SLNB infolge der Studie Z0011 der American College of Surgeons Oncology Group (ACOSOG Z0011) sowie der

Studie 23-01 der International Breast Cancer Study Group (IBCSG 23-01) weiter angepasst worden. Die prospektiven randomisierten Studien ACOSOG Z0011 und IBCSG 23-01 haben ergeben, dass bei Patientinnen mit primärem Mammakarzinom im Stadium T1 bis T2 mit 1–2 positiven Wächterlymphknoten auf die Axilladissektion verzichtet werden kann [7, 8]. Die Studie ACOSOG Z0011 ergab keine Unterschiede bei der lokoregionären Rezidivierung und beim Überleben von Patientinnen mit Brustkrebs im Frühstadium (cN0, Tumorgroße  $< 2$  cm und 1–2 positive Wächterlymphknoten), die per Randomisierung entweder einer alleinigen SLNB oder einer SLNB plus ggf. Axilladissektion zugeteilt wurden [8]. Die Studie IBCSG 23-01 ergab, dass es bei T1- bis T2-Brustkrebspatientinnen mit Wächterlymphknoten-Mikrometastasen ( $\leq 2$  mm) sicher ist, auf die Axilladissektion zu verzichten. In der Folge wurden die Empfehlungen zum klinischen Management der Achilla bei T1- bis T2-Brustkrebspatientinnen mit 1–2 positiven

Wächterlymphknoten in vielen Leitlinien angepasst, und die routinemäßige klinische Durchführung der Gefrierschnittanalyse zur intraoperativen Beurteilung der Wächterlymphknoten wurde in Frage gestellt [9, 10].

Die intraoperative Beurteilung der Wächterlymphknoten mittels Gefrierschnittanalyse hat den Vorteil, dass den Patientinnen mit positivem Nodalstatus eine Zweitoperation erspart bleibt, da sofort zur Axilladisektion übergegangen werden kann. Die Gefrierschnittanalyse ist heute die gebräuchlichste Methode zur intraoperativen Beurteilung der Wächterlymphknoten. Studien bescheinigen ihr hohe Spezifität (98–100 %) und eine variable Sensitivität zwischen 44 und 100 %, verbunden mit einer nicht zu vernachlässigenden Senkung des Risikos für eine spätere Axilladisektion [11]. Seit der Veröffentlichung der Studien ACOSOG Z0011 und IBCSG 23-01 ist der Einsatz der Gefrierschnittanalyse zur Beurteilung von Wächterlymphknoten rückläufig. Die Hauptgründe hierfür sind die Risiken für falsch negative und falsch positive Befunde, die den Operateur bei der Entscheidung für oder gegen eine Axilladisektion fehlleiten können, sowie die Kosten [12]. Doch bei den Patientinnen, die die ACOSOG-Z0011-Kriterien nicht erfüllen, bleibt die Gefrierschnittanalyse ein wichtiges Instrument für die intraoperative Entscheidungsfindung im Hinblick auf eine sofortige Axilladisektion. Entsprechend sind die diagnostische Genauigkeit der Gefrierschnittanalyse sowie die Faktoren, die mit falsch negativen oder falsch positiven Gefrierschnittbefunden assoziiert sind, in dieser Untergruppe besonders wichtig. Darum war es das Ziel dieser Studie, retrospektiv die Vorteile der Gefrierschnittanalyse vor sofortiger Axilladisektion sowie der diagnostischen Genauigkeit bei Brustkrebspatientinnen, welche die ACOSOG-Z0011-Kriterien erfüllten oder nicht erfüllten, zu evaluieren und dabei mögliche prädiktive Faktoren für falsch negative Ergebnisse zu identifizieren.

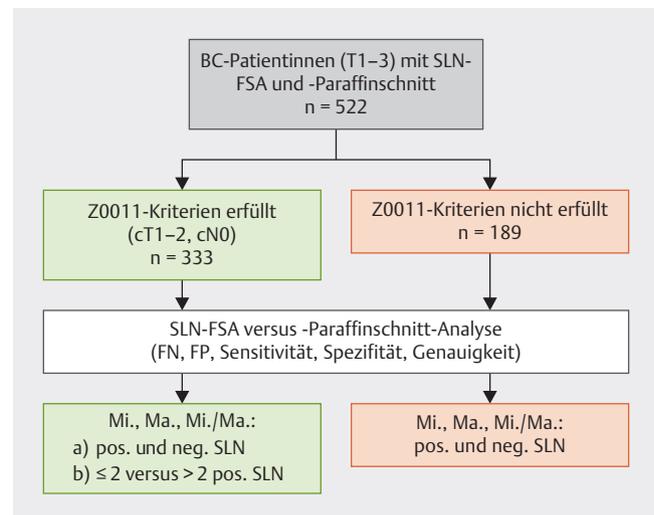
## Material und Methoden

### Patienten

Alle Patientinnen mit primärem Brustkrebs im Stadium T1–T3, bei denen in unserem Institut eine intraoperative Gefrierschnittanalyse und eine Paraffinschnittanalyse durchgeführt wurden, wurden retrospektiv über einen Zeitraum von 5 Jahren (2008–2013) ausgewählt (► **Abb. 1**). Brustkrebspatientinnen mit neoadjuvanter Therapie und solche mit Erkrankung im Stadium T4 wurden ausgeschlossen. Hierzu ist anzumerken, dass bestimmte Patientinnen mit Her2-positivem oder dreifach rezeptornegativem Brustkrebs, die man im Untersuchungszeitraum (2008–2013) adjuvant behandelt hat, heute eher eine neoadjuvante Therapie erhalten würden. Die Daten wurden aus den Patientenakten erhoben und umfassten klinisch-pathologische Merkmale sowie Befunde von Gefrier- und Paraffinschnitten von Wächterlymphknoten. Die Studie wurde gemäß den Richtlinien der Guten Klinischen Praxis durchgeführt und von der lokalen Ethikkommission genehmigt (4409).

### Lokalisierung der Wächterlymphknoten

Die Lokalisierung der Wächterlymphknoten erfolgte mittels Lymphszintigrafie. Für die Lymphszintigrafie wurde am Tag der



► **Abb. 1** Aufbau der Studie. Insgesamt 522 Patientinnen mit primärem Brustkrebs wurden danach kategorisiert, ob die die Z0011-Kriterien erfüllten ( $n = 333$ ) oder nicht ( $n = 189$ ). Die Performance der Gefrierschnittanalyse der Wächterlymphknoten (FN, FP, Sensitivität, Spezifität, Genauigkeit) wurde den Ergebnissen der Paraffinschnitte gegenübergestellt. Bei der Auswertung wurden Mikrometastasen, Makrometastasen und beide zusammen betrachtet. In der Patientengruppe, die die Z0011-Kriterien erfüllte, wurde die Performance der Gefrierschnittanalyse außerdem danach ausgewertet, ob  $\leq 2$  versus  $> 2$  positive Wächterlymphknoten vorlagen. BC: breast cancer – Brustkrebs, SLN: sentinel lymph node – Wächterlymphknoten, FSA: frozen section analysis – Gefrierschnittanalyse, Mi.: Mikrometastase, Ma.: Makrometastase, FP: falsch-positiv, FN: falsch-negativ.

Operation oder am Vortag Tc-99m-Nanokolloid peritumoral oder periareolar injiziert. 90–120 Minuten nach der Injektion wurden radiologische Aufnahmen der betroffenen Brust und Achsel gemacht. Um die Wächterlymphknoten vor der Inzision zu lokalisieren und intraoperativ aufzufinden, wurde eine Gammasonde verwendet. Lymphknoten mit mehr als 10-fach erhöhter Radioaktivität im Vergleich zur Umgebung wurden als Wächterlymphknoten eingestuft und zur Gefrierschnittanalyse an das Institut für Pathologie gesendet. Zwei Pathologen untersuchten die Gefrierschnitte unabhängig voneinander. Jeder Wächterlymphknoten wurde zunächst der Länge nach zweigeteilt und makroskopisch untersucht, anschließend wurden mit einem Gefrierschnitt-Mikrotom Schnitte von 100–250  $\mu\text{m}$  Dicke (je nach Größe des Lymphknotens) hergestellt wie vom College of American Pathologists (CAP) und der American Society of Clinical Oncology (ASCO) empfohlen [13]. Intraoperativ wurden mindestens drei Gefrierschnitte betrachtet. Das verbleibende Wächterlymphknotengewebe wurde in Paraffin eingebettet, hiervon wurden serielle Schnitte für die Hämatoxylin-/Eosin-Färbung angefertigt. In ausgewählten Fällen mit verdächtigem histologischem Befund wurde zusätzlich eine Zytokeratinfärbung durchgeführt. Die Größe der Metastasen in den Wächterlymphknoten wurde beurteilt und wie folgt kategorisiert: isolierte Tumorzellen ( $\leq 0,2$  mm oder  $< 200$  Zellen), Mikrometastase ( $> 0,2$  mm und  $\leq 2$  mm, oder  $\geq 200$  Zellen) und Makrometastase ( $> 2$  mm). Isolierte Tumorzellen galten nicht als Metastasen.

## Statistische Analyse

Die Analysedaten der Gefrier- und Paraffinschnitte wurden aus den Patientenakten extrahiert und mit den Programmen SPSS Version 22 und GraphPad Prism Version 5 verarbeitet. In der Kreuztabellierung waren die folgenden Fälle als falsch-negative Ergebnisse definiert:

- In der Gefrierschnittanalyse wurden keine Mikrometastasen gefunden, im Paraffinschnitt zeigten sich hingegen Mikrometastasen.
- In der Gefrierschnittanalyse wurden keine Makrometastasen gefunden, im Paraffinschnitt zeigten sich hingegen Makrometastasen.
- In der Gefrierschnittanalyse wurden keine Mikro- und/oder Makrometastasen gefunden, im Paraffinschnitt zeigten sich hingegen Metastasen.

Für die univariate Analyse der falsch-negativen Ergebnisse wurde für Trends der Chi-Quadrat-Test nach Cochran-Armitage verwendet bzw. für kategoriale oder numerische Variablen der Mann-Whitney-U-Test. Sensitivität, Spezifität, negativer Vorhersagewert, positiver Vorhersagewert und Genauigkeit wurden entsprechend berechnet. Ein p-Wert unter 0,05 galt als statistisch signifikant.

## Ergebnisse

### Merkmale der Patientenpopulation

Eine Gefrierschnittanalyse von Wächterlymphknoten wurde bei 522 Patientinnen vorgenommen (► **Tab. 1**). Das mittlere Alter betrug 57,5 Jahre (Standardabweichung:  $\pm 12,39$  Jahre). Laut Histopathologie lagen Primärtumore der Stadien T1, T2 und T3 bei 59,7%, 37,7% bzw. 2,6% der Patientinnen vor. Beim Großteil der Patientinnen wurde ein HR-positiver/Her2-negativer Subtyp diagnostiziert (84%), gefolgt von einem HR-positiven/Her2-positiven Subtyp (7%) und einem dreifach negativen Subtyp (6%). Die Patientinnen wurden danach kategorisiert, ob sie die Z0011-Kriterien (cT1–T2, cN0) erfüllten ( $n = 333$ ) oder nicht ( $n = 189$ ).

### Ergebnisse der Analyse der intraoperativen Gefrierschnitte und der Paraffinschnitte

Eine Ergebnisübersicht zur Analyse der intraoperativen Gefrierschnitte und der Paraffinschnitte zeigt ► **Tab. 2**. Bezogen auf die Paraffinschnitte als Goldstandard ergab die Gefrierschnittanalyse 18,1% richtig-positive Fälle ( $n = 95$ ) und 73,1% richtig-negative ( $n = 382$ ). Bei 8,6% der Patientinnen war das Ergebnis falsch-negativ ( $n = 45$ ) und bei keiner falsch-positiv. Die Sensitivität und Spezifität sowie der positive und negative Vorhersagewert betragen 67,8%, 100%, 100% und 89,4%. Die Genauigkeit der Gefrierschnittanalyse betrug 91,3%. Die getrennte Betrachtung der Fälle mit Mikro- und mit Makrometastasen ergab eine signifikant höhere Sensitivität der Gefrierschnittanalyse in der Gruppe mit Makrometastasen (76,8%) als in der Gruppe mit Mikrometastasen (23,0%). Hinzu kamen zwei Patientinnen, bei denen die Gefrierschnittanalyse Makrometastasen ergab, diese jedoch nach der

Analyse der Paraffinschnitte auf Mikrometastasen heruntergestuft wurden.

Untergruppenanalysen betrachteten die Patientinnen, die die Z0011-Kriterien erfüllten (► **Tab. 3a**) und hier wiederum die mit  $\leq 2$  versus  $> 2$  positiven Wächterlymphknoten (► **Tab. 3b**), und diejenigen, die die Z0011-Kriterien nicht erfüllten (► **Tab. 3c**). Bei den Patientinnen, die die Z0011-Kriterien erfüllten, ergab die Gefrierschnittanalyse 14,4% richtig-positive Wächterlymphknoten ( $n = 48$ ) und 80,1% richtig-negative ( $n = 267$ ), bezogen auf die Paraffinschnitte als Goldstandard (► **Tab. 3a**). In 5,4% der Fälle war das Ergebnis falsch-negativ ( $n = 18$ ) und in keinem Fall falsch-positiv. Die Sensitivität und Spezifität, der positive und negative Vorhersagewert sowie die Genauigkeit betragen 72,7%, 100%, 100%, 93,6% und 94,5%. Der Vergleich der Patientengruppen mit Mikro- und mit Makrometastasen ergab eine signifikant höhere Sensitivität in der Gruppe mit Makrometastasen (78,8% versus 33,3%). Bei einer Patientin wurde in der Gefrierschnittanalyse eine Makrometastase vermerkt, welche nach der Analyse der Paraffinschnitte auf eine Mikrometastase heruntergestuft wurde.

Eine Kreuztabellierung von Gefrierschnittanalyse und Paraffinschnitten für die Patientinnen, die die Z0011-Kriterien erfüllten, wurde unter Berücksichtigung von  $\leq 2$  versus  $> 2$  positiven Wächterlymphknoten durchgeführt (► **Tab. 3b**). Die Kreuztabellierungsanalyse ergab 99,3% richtig-negative Fälle ( $n = 331$ ) und 0,6% richtig-positive ( $n = 2$ ). Es gab keine falsch-negativen und keine falsch-positiven Ergebnisse und somit Werte von 100% für die Sensitivität und Spezifität sowie den positiven und negativen Vorhersagewert.

Bei den Patientinnen, die die Z0011-Kriterien nicht erfüllten, ergab die Analyse 24,3% richtig-positive Fälle ( $n = 46$ ) und 60,8% richtig-negative ( $n = 115$ ) (► **Tab. 3c**). 14,8% der Wächterlymphknoten waren falsch-negativ ( $n = 28$ ) und keiner falsch-positiv. Die Sensitivität und Spezifität, der positive und negative Vorhersagewert sowie die Genauigkeit betragen in dieser Gruppe 62,1%, 100%, 100%, 82,5% und 85,1%. Die getrennte Betrachtung der Fälle mit Mikro- und mit Makrometastasen ergab eine signifikant höhere Sensitivität in der Gruppe mit Makrometastasen (75,0%) als in der Gruppe mit Mikrometastasen (14,2%). Bei einer Patientin wurde außerdem in der Gefrierschnittanalyse eine Makrometastase vermerkt, welche nach der Analyse der Paraffinschnitte auf eine Mikrometastase heruntergestuft wurde.

### Assoziation klinisch-pathologischer Merkmale mit falsch-negativen Ergebnissen bei nicht den Z0011-Kriterien entsprechenden Patientinnen

Klinisch-pathologische Merkmale, die bei Patientinnen, welche nicht die Z0011-Kriterien erfüllen, mit falsch-negativen Ergebnissen assoziiert sind, sind in ► **Tab. 4** aufgeführt. Eine univariate Analyse ergab, dass der Befall der Lymphgefäße ( $p = 0,004$ ), die Anzahl positiver Wächterlymphknoten ( $p = 0,005$ ) und der Metastasentyp ( $p = 0,002$ ) im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant mit einem falsch-negativen Befund assoziiert waren. In Bezug auf das pT-Stadium war ein Trend zu erkennen ( $p = 0,09$ ).

► **Tab. 1** Patienten- und Tumormerkmale.

Merkmal	Gesamt (n = 522)	Z0011-Kriterien erfüllt (n = 333)	Z0011-Kriterien nicht erfüllt (n = 189)	p-Wert*
Alter	57,5 ± 12,39	58,30 ± 11,74	57,69 ± 13,46	0,36 <sup>§</sup>
pT-Stadium				
▪ T1	312 (59,7%)	229 (68,7%)	82 (43,3%)	0,0012 <sup>†</sup>
▪ T2	197 (37,7%)	104 (31,2%)	93 (49,2%)	
▪ T3	14 (2,6%)	0 (0%)	14 (7,4%)	
Histologie				
▪ Duktal	410 (78,5%)	271 (81,3%)	139 (73,5%)	0,11 <sup>‡</sup>
▪ Lobulär	79 (15,1%)	39 (11,7%)	40 (21,1%)	
▪ Sonstiger Typ	33 (6,3%)	23 (6,9%)	10 (5,2%)	
Histologischer Grad				
▪ G1	73 (13,9%)	59 (17,7%)	14 (7,4%)	0,0036 <sup>†</sup>
▪ G2	337 (64,5%)	209 (62,7%)	128 (67,7%)	
▪ G3	112 (21,4%)	65 (19,5%)	47 (24,8%)	
ER				
▪ ER-positiv	468 (89,6%)	301 (90,3%)	167 (88,3%)	0,33 <sup>‡</sup>
▪ ER-negativ	54 (10,3%)	32 (9,6%)	22 (11,6%)	
PR				
▪ PR-positiv	425 (81,4%)	277 (83,1%)	152 (80,4%)	0,11 <sup>‡</sup>
▪ PR-negativ	93 (17,8%)	56 (16,8%)	37 (19,5%)	
HER2				
▪ HER2-positiv	81 (15,5%)	45 (13,5%)	36 (19,0%)	0,49 <sup>‡</sup>
▪ HER2-negativ	438 (83,9%)	286 (85,8%)	152 (80,4%)	
▪ n. b.	3 (0,5%)	2 (0,6%)	1 (0,5%)	
Gefrierschnittanalyse der Wächterlymphknoten				
▪ Makrometastasen	85 (16,2%)	42 (13,5%)	43 (22,7%)	0,40 <sup>‡</sup>
▪ Mikrometastasen	9 (1,7%)	6 (1,8%)	3 (1,5%)	
▪ ITZ	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Analyse der Paraffinschnitte der Wächterlymphknoten				
▪ Makrometastasen	108 (20,6%)	52 (15,6%)	56 (29,6%)	0,36 <sup>†</sup>
▪ Mikrometastasen	37 (7,0%)	16 (4,8%)	21 (11,1%)	
▪ ITZ	19 (3,6%)	12 (3,6%)	7 (3,7%)	

\* Alle Tests ohne Unbekannte.

§ Zweiseitiger Mann-Whitney-U-Test.

† Zweiseitiger Cochran-Armitage-Trendtest.

‡ Zweiseitiger Chi-Quadrat-Test.

Alle Angaben als Mittelwert ± Standardabweichung bzw. Anzahl (%). ER: Estrogenrezeptor, PR: Progesteronrezeptor, HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2, n. b.: nicht bekannt, ITZ: isolierte Tumorzellen.

## Relevanz für die intraoperative Entscheidung über die Axilladisektion

Die Fallzahlen der für die Axilladisektion maßgeblichen positiven Wächterlymphknoten, die in der Gefrierschnittanalyse nachgewiesen wurden, sind in ► **Abb. 2a, b** dargestellt. In der Gruppe, die die Z0011-Kriterien erfüllte, wurden in der Gefrierschnittanalyse bei 99,4% der Patientinnen ≤ 2 positive Wächterlymphknoten mit Makrometastasen gefunden. Nur bei 0,6% wurden > 2 positive Wächterlymphknoten mit Makrometastasen festgestellt. In der Gruppe, die die Z0011-Kriterien nicht erfüllte, ergab die Gefrierschnittanalyse bei 77,8% der Patientinnen keine posi-

ven Wächterlymphknoten und bei 22,2% mindestens einen Wächterlymphknoten mit Makrometastasen.

## Diskussion

Die intraoperative Beurteilung der Wächterlymphknoten mittels Gefrierschnittanalyse bietet den Vorteil, dass den Patientinnen mit positivem Nodalstatus eine Zweitoperation erspart bleibt, da sofort zur Axilladisektion übergegangen werden kann. Nachdem in der Vergangenheit die vollständige Ausräumung der Achsellymphknoten bei allen Brustkrebspatientinnen mit positiven

► **Tab.2** Kreuztabellierung der Gefrierschnittanalyse in Bezug auf die Paraffinschnitte (n = 522).

	RP, n (%)	FP, n (%)	FN, n (%)	RN, n (%)	Sensitivität (%)	Spezifität (%)	PVW (%)	NVW (%)	Genauigkeit (%)
Mi.	9* (1,7)	0 (0)	30 (5,7)	483 (92,5)	23,0	100,0	100,0	94,1	94,2
Ma.	83 (15,9)	2# (0,3)	25 (4,7)	412 (78,9)	76,8	99,5	97,6	94,2	94,8
Mi./Ma.	95 (18,1)	0 (0)	45 (8,6)	382 (73,1)	67,8	100,0	100,0	89,4	91,3

\* Bei zwei Patientinnen ergab die Gefrierschnittanalyse Mikrometastasen, welche nach der Analyse der Paraffinschnitte auf Makrometastasen hochgestuft wurden.

# Bei zwei Patientinnen ergab die Gefrierschnittanalyse Makrometastasen, welche nach der Analyse der Paraffinschnitte auf Mikrometastasen heruntergestuft wurden.

Mi.: Mikrometastase, Ma.: Makrometastase, RP: richtig-positiv, FP: falsch-positiv, FN: falsch-negativ, RN: richtig-negativ, PVW: positiver Vorhersagewert, NVW: negativer Vorhersagewert.

► **Tab.3** Untergruppenanalyse.

	RP, n (%)	FP, n (%)	FN, n (%)	RN, n (%)	Sensitivität (%)	Spezifität (%)	PVW (%)	NVW (%)	Genauigkeit (%)
<b>a</b> Kreuztabellierung der Gefrierschnittanalyse in Bezug auf die Paraffinschnitte in der Gruppe, die die Z0011-Kriterien erfüllte (n = 333).									
Mi.	6* (1,8)	0 (0)	12 (3,6)	315 (94,5)	33,3	100,0	100,0	96,3	96,3
Ma.	41 (12,3)	1# (0,3)	11 (3,3)	280 (84,0)	78,8	99,6	97,6	96,2	96,3
Mi./Ma.	48 (14,4)	0 (0)	18 (5,4)	267 (80,1)	72,7	100,0	100,0	93,6	94,5
<b>b</b> Kreuztabellierung der Gefrierschnittanalyse in Bezug auf die Paraffinschnitte in der Gruppe, die die Z0011-Kriterien erfüllte, unter Berücksichtigung von ≤ 2 versus > 2 positiven Wächterlymphknoten (n = 333).									
Mi.	0 (0)	0 (0)	0 (0)	333 (100)	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
Ma.	2 (0,6)	0 (0)	0 (0)	331 (99,3)	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
Mi./Ma.	2 (0,6)	0 (0)	0 (0)	331 (99,3)	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
<b>c</b> Kreuztabellierung der Gefrierschnittanalyse in Bezug auf die Paraffinschnitte in der Gruppe, die die Z0011-Kriterien nicht erfüllte (n = 189).									
Mi.	3 (1,5)	0 (0)	18 (9,5)	168 (88,8)	14,2	100,0	100,0	90,3	90,4
Ma.	42 (22,2)	1# (0,5)	14 (7,4)	132 (69,8)	75,0	99,4	97,6	93,3	92,0
Mi./Ma.	46 (24,3)	0 (0)	28 (14,8)	115 (60,8)	62,1	100,0	100,0	82,5	85,1

\* Bei zwei Patientinnen ergab die Gefrierschnittanalyse Mikrometastasen, welche nach der Analyse der Paraffinschnitte auf Makrometastasen hochgestuft wurden.

# Bei einer Patientin ergab die Gefrierschnittanalyse Makrometastasen, welche nach der Analyse der Paraffinschnitte auf Mikrometastasen heruntergestuft wurden.

Mi.: Mikrometastase, Ma.: Makrometastase, RP: richtig-positiv, FP: falsch-positiv, FN: falsch-negativ, RN: richtig-negativ, PVW: positiver Vorhersagewert, NVW: negativer Vorhersagewert.

Wächterlymphknoten empfohlen wurde, haben die Studien ACOSOG 20011 und IBCSG 23-01 gezeigt, dass bei vielen dieser Patientinnen der Verzicht auf die Axilladisektion sicher ist. Seitdem ist die intraoperative Beurteilung der Wächterlymphknoten durch Gefrierschnittanalyse als routinemäßige klinische Praxis infrage gestellt worden. Die vorliegende Studie untersuchte die Vorteile und Genauigkeit der Gefrierschnittanalyse der Wächterlymphknoten bei Patientinnen, die die ACOSOG-Z0011-Kriterien erfüllten oder nicht erfüllten, und identifizierte Faktoren, die mit falsch-negativen Ergebnissen assoziiert sind.

Verschiedene Techniken werden zur intraoperativen Beurteilung der axillären Lymphknoten eingesetzt, darunter die Gefrier-

schnittanalyse, die intraoperative Zytologie (IC) und die Nukleinsäure-Amplifikation (OSNA; *one-step nucleic acid amplification*). Hiervon ist die Gefrierschnittanalyse die gebräuchlichste Methode zur intraoperativen Beurteilung der Wächterlymphknoten. Sie zeichnet sich im Vergleich zur IC durch höhere Sensitivität aus [14] und gegenüber der OSNA dadurch, dass sie etwas über die Größe der Metastasen aussagt. Zu den Beschränkungen der Gefrierschnittanalyse zählt, dass es ein kosten- und zeitintensives Verfahren ist, dass sie einen erfahrenen Pathologen erfordert, dass das diagnostische Gewebe für die Paraffinhistologie zerstört wird, und dass das Verfahren bisher nicht standardisiert ist [15].

► **Tab. 4** Untergruppenanalyse: Klinisch-pathologische Merkmale, die mit falsch-negativen vs. korrekten Ergebnissen der Gefrierschnittanalyse assoziiert sind, bei Patientinnen, die die Z0011-Kriterien nicht erfüllen (n = 189).

Variable	Gruppe korrekte Gefrierschnittanalyse (n = 161)	Gruppe falsch-negative Gefrierschnittanalyse (n = 28)	p-Wert*
Alter	57,3 ± 13,2	57,6 ± 14,3	0,9 <sup>§</sup>
pT-Stadium			
▪ T1	76 (47,2 %)	6 (21,4 %)	0,09 <sup>†</sup>
▪ T2	72 (44,7 %)	21 (75 %)	
▪ T3	13 (8,0 %)	1 (3,5 %)	
Histologie			
▪ Duktal	120 (74,5 %)	19 (67,8 %)	0,8 <sup>‡</sup>
▪ Lobulär	35 (21,7 %)	6 (21,4 %)	
▪ Sonstiger Typ	7 (4,3 %)	3 (10,7 %)	
Multifokal			
▪ Ja	41 (25,4 %)	9 (32,1 %)	0,6 <sup>‡</sup>
▪ Nein	120 (74,5 %)	19 (67,8 %)	
Histologischer Grad			
▪ G1	13 (8,0 %)	1 (3,5 %)	0,1 <sup>†</sup>
▪ G2	111 (68,9 %)	17 (60,7 %)	
▪ G3	37 (22,9 %)	10 (35,7 %)	
ER			
▪ ER-positiv	144 (89,4 %)	23 (82,1 %)	0,6 <sup>‡</sup>
▪ ER-negativ	17 (10,5 %)	5 (17,8 %)	
PR			
▪ PR-positiv	128 (79,5 %)	24 (85,7 %)	0,6 <sup>‡</sup>
▪ PR-negativ	33 (20,4 %)	4 (14,2 %)	
HER2			
▪ HER2-positiv	29 (18,0 %)	7 (25 %)	0,5 <sup>‡</sup>
▪ HER2-negativ	131 (81,3 %)	21 (75 %)	
▪ n. b.	1 (0,6 %)	0 (0 %)	
L0	126 (78,2 %)	14 (50 %)	0,004 <sup>‡</sup>
L1	29 (18,0 %)	12 (42,8 %)	
n. b.	6 (3,7 %)	2 (7,1 %)	
V0	152 (94,4 %)	27 (96,4 %)	0,9 <sup>‡</sup>
V1	6 (3,7 %)	1 (3,5 %)	
n. b.	3 (1,8 %)	0 (0 %)	
Anzahl positiver Wächterlymphknoten laut Paraffinschnittanalyse			
▪ 1 positiver	22 (13,6 %)	23 (82,1 %)	0,005 <sup>†</sup>
▪ 2 positive	14 (8,6 %)	5 (17,8 %)	
▪ > 2 positive	6 (3,7 %)	0 (0 %)	
▪ Makrometastasen	42 (26,0 %)	14 (50 %)	0,0002 <sup>‡</sup>
▪ Mikrometastasen	4 (2,4 %)	14 (50 %)	

\* Alle Tests ohne Unbekannte.

§ Zweiseitiger Mann-Whitney-U-Test.

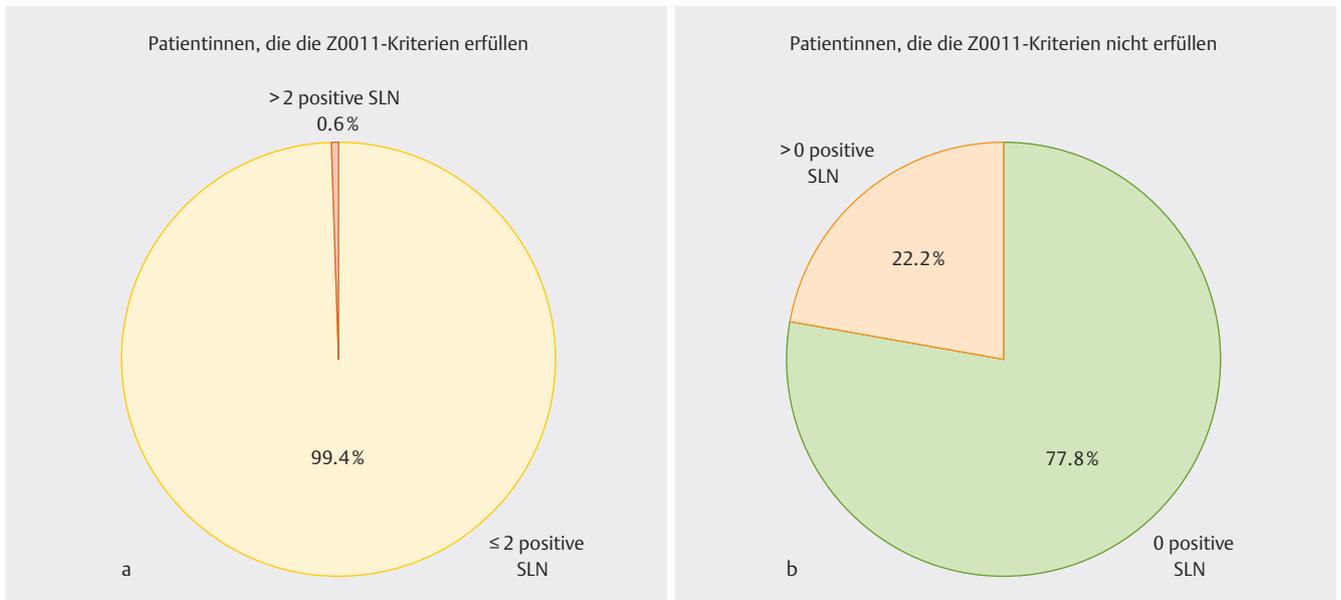
† Zweiseitiger Cochran-Armitage-Trendtest.

‡ Zweiseitiger Chi-Quadrat-Test.

Alle Angaben als Mittelwert ± Standardabweichung bzw. Anzahl (%). ER: Estrogenrezeptor, PR: Progesteronrezeptor, HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2, L: Lymphgefäßbeteiligung, V: vaskuläre Beteiligung, n. b.: nicht bekannt.

Die Performance der Gefrierschnittanalyse von Wächterlymphknoten wurde bereits in mehreren Studien untersucht. Eine Metaanalyse von Liu et al. (47 Studien mit insgesamt 13 062 Patientin-

nen) ergab eine mittlere Sensitivität der Gefrierschnittanalyse von 73 % (Bereich: 44–100 %) bei einer mittleren Spezifität von 100 % (Bereich: 98–100 %) [11]. Eine weitere Metaanalyse ergab Sensi-



► **Abb. 2** Gefrierschnitt-Ergebnisse von Bedeutung für die intraoperative Entscheidung über die Axilladisektion bei Patientinnen, die die Z0011-Kriterien erfüllen bzw. nicht erfüllen. **a** In der Gruppe, die die Z0011-Kriterien erfüllte, wies die Gefrierschnittanalyse bei 99,4% der Patientinnen  $\leq 2$  und bei 0,6% der Patientinnen  $> 2$  positive Wächterlymphknoten mit Makrometastasen nach. **b** In der Gruppe, die die Z0011-Kriterien nicht erfüllte, wies die Gefrierschnittanalyse bei 77,8% der Patientinnen keine Makrometastasen in den Wächterlymphknoten und bei 22,2% der Patientinnen mindestens eine Makrometastase in den Wächterlymphknoten nach.

vitätsraten im Bereich von 57–74% [16]. In beiden Metaanalysen erkannte die Gefrierschnittanalyse Makrometastasen zuverlässiger als Mikrometastasen. Dies deckt sich mit unserer Studie, die insgesamt eine Sensitivität von 67,8% und eine Spezifität von 100% ergab. Ebenso zeigte sich bei der Untergruppe mit Mikrometastasen ein stärkeres Sensitivitätsdefizit als bei der mit Makrometastasen (23,0% versus 76,8%). Dies könnte vorwiegend auf technische Gründe wie die Schrittweite und die Zahl der Schnitte sowie Fehler bei der Probenentnahme zurückzuführen sein [17]. Die Studie IBCSG 23-01 ergab keine Vorteile einer Axilladisektion im Vergleich zum Verzicht auf die Axilladisektion bei Patientinnen mit Mikrometastasen in den Wächterlymphknoten. Somit kann die Notwendigkeit der intraoperativen Erkennung von Mikrometastasen in den Wächterlymphknoten infrage gestellt werden, und die niedrige Sensitivität für die Erkennung von Mikrometastasen ist möglicherweise klinisch nicht bedeutsam.

Zur Performance der Gefrierschnittanalyse bei Patientinnen mit vs. ohne Erfüllung der Z0011-Kriterien liegen bisher keine Untergruppenanalysen vor. Diese Unterteilung der Patientinnen in die Gruppe derjenigen, die die Z0011-Kriterien erfüllen, und die, die sie nicht erfüllen, wie wir sie in dieser Studie vorgenommen haben, ist von Bedeutung, seit die routinemäßige Gefrierschnittanalyse zur intraoperativen Beurteilung der Wächterlymphknoten durch die Studien ACOSOG Z0011 und IBCSG 23-01 infrage gestellt wurde [7, 8]. Die Studie ACOSOG Z0011 ergab keine Unterschiede bei der lokoregionären Rezidivierung von Patientinnen mit 1–2 positiven Wächterlymphknoten, die per Randomisierung entweder einer alleinigen SLNB oder einer SLNB plus ggf. Axilladisektion zugeteilt wurden [8]. Sie ergab außerdem, dass die alleinige SLNB im Vergleich zur Axilladisektion bei einer eingegrenzten Population (cN0, Tumorgroße  $< 2$  cm, 1–2 positive

Wächterlymphknoten) nicht zu schlechteren Überlebensraten führte. Untermauert wurden diese Ergebnisse durch die Studie IBCSG 23-01, die ebenfalls ergab, dass bei Patientinnen mit frühem Brustkrebs und begrenztem Befall der Wächterlymphknoten auf die Axilladisektion verzichtet werden konnte [7]. Diese Studien haben den Umgang mit der Axilla in vielen Leitlinien verändert und dazu geführt, dass die Gefrierschnittanalyse von Wächterlymphknoten immer weniger zum Einsatz kommt. Cipolla et al. gelangten kürzlich zu dem Ergebnis, dass die Gefrierschnittanalyse lediglich bei 7,7% der Patientinnen, die die Kriterien der IBCSG-23-01- und ACOSOG-Z0011-Studien erfüllen, von Nutzen ist [18]. In unserer Studie ermöglichte die intraoperative Gefrierschnittanalyse die Vermeidung einer Zweitoperation zur Axilladisektion bei 0,6% der Patientinnen, die die Z0011-Kriterien erfüllten, und bei 22,2% derer, die diese Kriterien nicht erfüllten. Die Sensitivität der Wächterlymphknoten-Gefrierschnittanalyse war bei den Patientinnen, die die Z0011-Kriterien nicht erfüllten, insgesamt 10 Prozentpunkte niedriger als bei denen, die die Kriterien erfüllten. Dies ist auf eine geringere Sensitivität für den Nachweis von Mikrometastasen in der Gruppe, die die Z0011-Kriterien nicht erfüllte, zurückzuführen. Die Sensitivitätsraten für Makrometastasen, die heute klinisch entscheidungsrelevant sind, unterschieden sich zwischen beiden Gruppen nicht signifikant. Darüber hinaus spielt der Schwellenwert von 2 positiven Wächterlymphknoten eine wichtige Rolle für die Entscheidung zur Axilladisektion in der Gruppe, die die Z0011-Kriterien erfüllt. Bisher veröffentlichte Studien verglichen bei der Bewertung der Gefrierschnittanalyse lediglich den positiven und negativen Nodalstatus, ohne die genaue Anzahl der befallenen Wächterlymphknoten zu berücksichtigen. Erstmals wurde daher in dieser Studie eine Untergruppenanalyse zum Schwellenwert von 2 positiven Wächter-

lymphknoten durchgeführt. Diese Analyse der Untergruppen mit  $\leq 2$  versus  $> 2$  positiven Wächterlymphknoten erhöhte die Sensitivität wie die Spezifität in der Gruppe, die die Z0011-Kriterien erfüllte, auf 100 %.

Das größte Manko der Gefrierschnittanalyse ist die Häufigkeit falsch-negativer Ergebnisse, die dazu führen, dass die Patientinnen sich der Axilladisektion bei einer zweiten Operation unterziehen müssen. Die vorliegenden Berichte ergeben FN-Raten von bis zu 33 %, wobei es sich mit erhöhter Häufigkeit um Fälle von Mikrometastasen handelt [19]. In unserer Studie betrug die Rate der FN-Fälle insgesamt 8,6 %, mit einem niedrigeren Anteil in der Gruppe, die die Z0011-Kriterien erfüllte, als in der Gruppe, die sie nicht erfüllte. Hervorzuheben ist hierbei, dass kein einziger FN-Fall in der Z0011-Gruppe vorlag, wenn man den Schwellenwert von 2 berücksichtigte. In mehreren Studien ist mit univariaten und multivariaten Analysen versucht worden, prädiktive Faktoren für FN-Ergebnisse von Gefrierschnittanalysen zu ermitteln. Analysen von unterschiedlichen Patienten-Untergruppen wie z. B. nach Erfüllung oder Nichterfüllung der Z0011-Kriterien sind bisher nicht durchgeführt worden. Eine invasiv-lobuläre Histologie und Beteiligung der Lymphgefäße wurden als unabhängige Prädiktoren für FN-Fälle identifiziert [20]. Takei et al. stellten fest, dass PR-Positivität und ein niedriger nukleärer Grad günstige Faktoren für die Patientenprognose waren, während ein Befall der Lymphgefäße einen ungünstigen prognostischen Faktor darstellte [21]. In einer anderen Studie erwiesen sich ein positiver ER- und PR-Status als günstige prognostische Faktoren und junges Alter als ungünstiger Faktor [22]. In einer aktuellen Studie stellten Multifokalität, Lymphgefäßbeteiligung, Tumorgöße und biologischer Subtyp unabhängige Faktoren dar [23]. In unserer Studie waren die FN-Raten signifikant abhängig von der Größe der Wächterlymphknoten-Metastasen, der Lymphgefäßbeteiligung und der Zahl positiver Wächterlymphknoten, und es bestand ein Trend im Zusammenhang mit der Tumorgöße. Im Gegensatz zu aktuellen Studien wurde eine Analyse zu prädiktiven Faktoren für FN-Fälle in unserer Studie nur für die Gruppe mit Nichterfüllung der Z0011-Kriterien durchgeführt, da in der Gruppe, die die Z0011-Kriterien erfüllte, nach Berücksichtigung von  $\leq 2$  vs.  $> 2$  positiven Wächterlymphknoten, was wie bereits erläutert als prädiktiver Faktor berücksichtigt werden sollte, kein FN-Fall mehr vorlag. Weitere allgemeine Faktoren, die für die FN-Raten relevant sind, sind technische Beschränkungen, institutionelle Erfahrung, Fehler bei der Probennahme und Verlust von Gewebe [24, 25]. Allerdings spricht eine Metastase, die so klein ist, dass sie durch die Gefrierschnittanalyse bereits ausgeschöpft ist, für eine so geringe nodale Tumormetastase, dass ihre klinische Signifikanz fraglich erscheint.

## Schlussfolgerung

Das Management der Axilla bei Brustkrebskrankungen befindet sich noch in der Entwicklung, und die Gefrierschnittanalyse kann Orientierung bei der Deeskalation des Vorgehens geben. In unserer Studie zeigte die Gefrierschnittanalyse hohe Sensitivität für Makrometastasen sowohl bei Patientinnen, die die ACOSOG-Z0011-Kriterien erfüllten, als auch bei denen, die sie nicht erfüllten. Hingegen war in beiden Gruppen die Sensitivität für Mikro-

metastasen niedrig. In der Gruppe, die die ACOSOG-Z0011-Kriterien nicht erfüllte, waren mehrere klinisch-pathologische Faktoren mit einer erhöhten Rate an falsch-negativen Ergebnissen assoziiert. Insbesondere zeigte in der Gruppe, die die Z0011-Kriterien erfüllte, die Analyse der Untergruppen mit  $\leq 2$  versus  $> 2$  positiven Wächterlymphknoten eine Spezifität und Sensitivität von 100 %, was den Patientinnen eine Zweitoperation zur Axilladisektion erspart. Darüber hinaus ergab unsere Studie, dass bei ausgewählten Patientinnen (mit Erfüllung der ACOSOG-Z0011-Kriterien und ohne Hochrisikomerkmale für eine erhöhte Neigung zu Metastasen in den axillären Lymphknoten) die intraoperative Beurteilung der Wächterlymphknoten mittels Gefrierschnittanalyse unnötig sein könnte, während sie bei Patientinnen, die die ACOSOG-Z0011-Kriterien nicht erfüllen, weiterhin von großem Nutzen ist, um eine Zweitoperation zur Axilladisektion zu vermeiden.

## Erklärungen

### **Genehmigung durch Ethikkommission und Einwilligung zur Teilnahme:**

Die Studie wurde gemäß den Richtlinien der Guten Klinischen Praxis durchgeführt und von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf genehmigt (Ref.-Nr. 4409). Von den Patientinnen wurde die schriftliche Einwilligung nach Aufklärung eingeholt.

### **Zustimmung zur Veröffentlichung:**

Nicht zutreffend.

### **Verfügbarkeit von Daten und Materialien:**

Die in dieser Arbeit verwendeten und/oder analysierten Datensätze sind auf begründete Anfrage unter der Korrespondenzadresse erhältlich.

### **Finanzierung:**

Keine.

### **Beiträge der einzelnen Autoren:**

F. R. und S. M. waren für Konzeption und Entwurf der Studie verantwortlich. A. F. erhob die Daten. F. R. führte die primäre Datenanalyse durch und erarbeitete eine erste Auswertung der Daten. F. R. verfasste den Manuskriptentwurf und erstellte die Abbildungen und Tabellen. A. F., F. B., P. K., I. E., K. M.-G., M. D., V. F., N. K., T. K., J. H., E. R., T. F., K. R. und S. M. gaben Rückmeldungen zur Überarbeitung des Manuskripts. Alle Autoren haben die finale Fassung des Manuskripts gelesen und freigegeben.

### **Danksagung:**

Nicht zutreffend.

### **Interessenkonflikt**

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

## Literatur

- [1] Canavese G, Catturich A, Vecchio C et al. Sentinel node biopsy compared with complete axillary dissection for staging early breast cancer with clinically negative lymph nodes: results of randomized trial. *Ann Oncol* 2009; 20: 1001–1007. doi:10.1093/annonc/mdn746
- [2] 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. doi:10.1016/S1470-2045(10)70207-2
- [3] Mansel RE, Fallowfield L, Kissin M et al. Randomized multicenter trial of sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in operable breast cancer: the ALMANAC Trial. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98: 599–609. doi:10.1093/jnci/djj158
- [4] Veronesi U, Paganelli G, Viale G et al. A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 546–553. doi:10.1056/NEJMoa012782
- [5] Veronesi U, Viale G, Paganelli G et al. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: ten-year results of a randomized controlled study. *Ann Surg* 2010; 251: 595–600. doi:10.1097/SLA.0b013e3181c0e92a
- [6] Zavagno G, De Salvo GL, Scalco G et al. A Randomized clinical trial on sentinel lymph node biopsy versus axillary lymph node dissection in breast cancer: results of the Sentinella/GIVOM trial. *Ann Surg* 2008; 247: 207–213. doi:10.1097/SLA.0b013e31812e6a73
- [7] Galimberti V, Cole BF, Viale G et al. 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; 19: 1385–1393. doi:10.1016/S1470-2045(18)30380-2
- [8] Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV et al. Axillary dissection vs. no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *JAMA* 2011; 305: 569–575. doi:10.1001/jama.2011.90
- [9] Jorns JM, Kidwell KM. Sentinel Lymph Node Frozen-Section Utilization Declines After Publication of American College of Surgeons Oncology Group Z0011 Trial Results With No Change in Subsequent Surgery for Axillary Lymph Node Dissection. *Am J Clin Pathol* 2016; 146: 57–66. doi:10.1093/ajcp/aqw078
- [10] Weber WP, Barry M, Stempel MM et al. A 10-year trend analysis of sentinel lymph node frozen section and completion axillary dissection for breast cancer: are these procedures becoming obsolete? *Ann Surg Oncol* 2012; 19: 225–232. doi:10.1245/s10434-011-1823-z
- [11] Liu LC, Lang JE, Lu Y et al. Intraoperative frozen section analysis of sentinel lymph nodes in breast cancer patients: a meta-analysis and single-institution experience. *Cancer* 2011; 117: 250–258. doi:10.1002/cncr.25606
- [12] Fillion MM, Glass KE, Hayek J et al. Healthcare Costs Reduced After Incorporating the Results of the American College of Surgeons Oncology Group Z0011 Trial into Clinical Practice. *Breast J* 2017; 23: 275–281. doi:10.1111/tbj.12728
- [13] Lester SC, Bose S, Chen YY et al. Protocol for the examination of specimens from patients with invasive carcinoma of the breast. *Arch Pathol Lab Med* 2009; 133: 1515–1538. doi:10.1043/1543-2165-133.10.1515
- [14] Tew K, Irwig L, Matthews A et al. Meta-analysis of sentinel node imprint cytology in breast cancer. *Br J Surg* 2005; 92: 1068–1080. doi:10.1002/bjs.5139
- [15] Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR et al. American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 7703–7720. doi:10.1200/JCO.2005.08.001
- [16] Layfield DM, Agrawal A, Roche H et al. Intraoperative assessment of sentinel lymph nodes in breast cancer. *Br J Surg* 2011; 98: 4–17. doi:10.1002/bjs.7229
- [17] Veronesi U, Paganelli G, Viale G et al. Sentinel lymph node biopsy and axillary dissection in breast cancer: results in a large series. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 368–373. doi:10.1093/jnci/91.4.368
- [18] Cipolla C, Graceffa G, Cabibi D et al. Current Role of Intraoperative Frozen Section Examination of Sentinel Lymph Node in Early Breast Cancer. *Anticancer Res* 2020; 40: 1711–1717. doi:10.21873/anticancer.14124
- [19] Wada N, Imoto S, Hasebe T et al. Evaluation of intraoperative frozen section diagnosis of sentinel lymph nodes in breast cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2004; 34: 113–117. doi:10.1093/jjco/hyh023
- [20] Lu Q, Tan EY, Ho B et al. Achieving breast cancer surgery in a single setting with intraoperative frozen section analysis of the sentinel lymph node. *Clin Breast Cancer* 2013; 13: 140–145. doi:10.1016/j.clbc.2012.11.005
- [21] Takei H, Kurosumi M, Yoshida T et al. Axillary lymph node dissection can be avoided in women with breast cancer with intraoperative, false-negative sentinel lymph node biopsies. *Breast Cancer* 2010; 17: 9–16. doi:10.1007/s12282-009-0154-4
- [22] Qiao G, Cong Y, Zou H et al. False-negative Frozen Section of Sentinel Lymph Node Biopsy in a Chinese Population with Breast Cancer. *Anticancer Res* 2016; 36: 1331–1337
- [23] Yoon KH, Park S, Kim JY et al. Is the frozen section examination for sentinel lymph node necessary in early breast cancer patients? *Ann Surg Treat Res* 2019; 97: 49–57. doi:10.4174/astr.2019.97.2.49
- [24] Barakat FH, Sulaiman I, Sughayer MA. Reliability of frozen section in breast sentinel lymph node examination. *Breast Cancer* 2014; 21: 576–582. doi:10.1007/s12282-012-0431-5
- [25] Sams SB, Wisell JA. Discordance Between Intraoperative Consultation by Frozen Section and Final Diagnosis. *Int J Surg Pathol* 2017; 25: 41–50. doi:10.1177/1066896916662152