

Die Sentinel-Lymphknoten-Biopsie beim Mammakarzinom – was haben wir in den letzten 20 Jahren gelernt?

Sentinel lymph node biopsy in breast cancer – what have we learned in the last 20 years?

Autorinnen/Autoren

Thorsten Kühn^{1,2}

Institute

- 1 Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Universitätsklinikum Ulm, Ulm, Deutschland
- 2 Gynäkologische Onkologie, Die Filderklinik, Filderstadt-Bonlanden, Deutschland

Schlüsselwörter

Brustkrebs, Operation, Lymphknoten, Lymph Nodes

Keywords

Breast Cancer, Surgery

Bibliografie

Senologie 2024; 21: 208–218

DOI 10.1055/a-2256-4201

ISSN 1611-6453

© 2024. Thieme. All rights reserved.

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

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Thorsten Kühn

Gynäkologische Onkologie, Die Filderklinik, Im Haberschlag 7, 70794 Filderstadt-Bonlanden, Deutschland
kuehn.thorsten@t-online.de

ZUSAMMENFASSUNG

Vor gut 20 Jahren wurde die Sentinel-Lymphknoten-Biopsie (SLNB) als Standardverfahren für das axilläre Staging beim invasiven Mammakarzinom eingeführt und ersetzte die über Jahrzehnte etablierte Axilladisektion (ALND), bei der alle Lymphknoten aus den Leveln 1 und 2 aus diagnostischer und/oder therapeutischer Indikation entfernt wurden. Dabei stellte die Implementierung der SLNB lediglich den ersten Schritt zu einer kontinuierlichen Deeskalation der Lymphknoten-Chirurgie dar. Diese Entwicklung begründete sich mit dem zunehmenden Ersatz prognostischer Faktoren durch prädiktive Marker für adjuvante Therapieentscheidungen, die Möglichkeit, das Tumorstadium durch eine vorgeschaltete Chemotherapie (NACT) herabzustufen sowie die Bestätigung älterer Studien, die bereits sehr frühzeitig den therapeutischen

Benefit einer ALND in Zweifel gezogen haben. Bei Patientinnen, die eine primäre Operation erhalten, werden zunehmend Kollektive identifiziert, bei denen gar keine SLNB mehr durchgeführt werden muss. Auch die therapeutische ALND ist bei Frauen mit einem positiven SLN nur noch in Ausnahmefällen erforderlich. Die Einführung der SLNB nach einer NACT bei Patientinnen mit primär unauffälligen Lymphknoten erlaubte nicht nur die verlässliche Beurteilung der Tumorresponse, sondern auch eine Reduktion der ALND-Rate durch die Konversion des Nodalstatus bei vielen Patientinnen. Bei nodalpositiven Frauen, die unter Chemotherapie zu einem klinisch unauffälligen Lymphknotenstatus konvertieren, setzt sich zunehmend die Targeted Axillary Dissection als neuer operativer Standard durch.

ABSTRACT

Twenty years ago, Sentinel Node Biopsy (SLNB) was introduced as a standard procedure for surgical staging of the axilla in invasive breast cancer and replaced full axilla lymph node dissection (ALND) with complete removal of all lymph nodes from level 1 and 2 which was performed over decades as surgical standard for diagnostic and/or therapeutic purposes. The implementation of SLNB was a first step in a continuous process to deescalate axillary surgery in recent years. This evolution was based on the replacement of prognostic factors by predictive markers for the decision making of adjuvant treatment, the option to downgrade the tumor stage by neoadjuvant chemotherapy (NACT) and the confirmation of early trials that doubted the therapeutic effect of ALND. In patients who undergo primary surgery increasing cohorts are identified in whom SLNB can be omitted at all. In addition, therapeutic ALND in SLN positive patients is only required in few patients. The introduction of SLNB after NACT in primarily unsuspecting nodes not only allowed the assessment of tumor response but also a reduction of the ALND rate for many patients – due to the conversion of the lymph node status. For node-positive patients, who convert under NACT from node-positive to node-negative, targeted axillary dissection is increasingly established as a surgical standard.

Nach Einführung der brusterhaltenden Therapie in den 1980er-Jahren war die klinische Implementierung der Sentinel-Node-Biopsie einer der wichtigsten Meilensteine für die Entwicklung der operativen Therapie des Mammakarzinoms. Über Jahrzehnte hinweg war die komplette Ausräumung der axillären Lymphknoten ein unumstrittener Eckpfeiler in der Therapie des invasiven Mammakarzinoms. Die Operation wurde zunächst mit einer therapeutischen Zielsetzung durchgeführt, um potenziell befallene Lymphknoten zu entfernen.

Die Ergebnisse der NSABP-04-Studie, deren 10-Jahres-Follow-up-Daten 1985 publiziert wurden, führten erstmals zu Zweifeln an dem therapeutischen Benefit einer radikalen Ausräumung der axillären Lymphknoten. In dieser randomisierten Studie wurden Patientinnen entweder mit einer radikalen Mastektomie, einschließlich Axilladissektion, einer Mastektomie und Bestrahlung der Thoraxwand und der regionären Lymphknoten, oder einer einfachen Brustentfernung ohne jede Therapie der Lymph-Abflussgebiete behandelt. Obwohl 38% der Frauen, die eine ALD erhalten hatten, einen positiven Lymphknotenstatus aufwiesen, entwickelten nur 17,8% der Frauen, bei denen keine Lymphknoten-Entfernung durchgeführt worden war, ein axilläres Rezidiv, das sich nach sekundärer Operation nicht auf das Überleben übertrug [1].

Mit der zunehmenden Bedeutung systemischer Therapieoptionen und einer risikoadaptierten Individualisierung der Behandlung trat bei klinisch nodalnegativen Patientinnen die diagnostische Bedeutung der Lymphknoten-Entfernung ab den 1980er-Jahren in den Vordergrund, um den Nodalstatus als wichtigsten Prognoseparameter zu bestimmen, sodass die ALD weiterhin ein integraler Bestandteil für die operative Therapie des invasiven Mammakarzinoms blieb.

Die hohe operationsbedingte Morbidität führte vor 25 Jahren dazu, dass intensiv nach schonenderen Alternativen für die Bestimmung des Nodalstatus gesucht wurde [2]. Dabei wurden bildgebende Verfahren ebenso untersucht wie alternative operative Techniken wie die endoskopische Axilladissektion oder die SLNB [3, 4].

Die Einführung des Lymphatic Mapping und die Möglichkeit, den erstdrainierenden Lymphknoten zu identifizieren und gezielt zu entfernen, zeigte sich bald als sichere und gut reproduzierbare Methode, um den Status der axillären Lymphknoten bei geringerer Morbidität zu untersuchen. Erste Daten zu dem Verfahren wurden 1993 publiziert [4]. Zahlreiche Feasibility-Studien bestätigten später eine geringe Falsch-negativ-Rate (FNR) von <10% für die Sentinel-Node-Biopsie (SLNB), ohne dass die klinischen Implikationen der FNR in Bezug auf Rezidivraten zunächst bekannt waren [5, 6]. Die erste (kleinere) randomisierte Studie wurde 2003 veröffentlicht [7]. Erst mit der NSABP-32-Studie (2010) wurde die Gleichwertigkeit der SLNB mit der ALD auf höchstem Evidenzniveau an 5611 Patientinnen bestätigt [8].

Um die Jahrtausendwende führte das zunehmend durchgeführte Mammografie-Screening zu einem starken Anstieg der kleinen, nodalnegativen Tumoren. Dadurch erhöhte sich die Notwendigkeit, die operationsbedingte Morbidität für die operative Therapie des Mammakarzinoms zu reduzieren, zumal nodalnegative Patientinnen weder einen diagnostischen noch einen therapeutischen Vorteil aus der axillären Operation ziehen. Daher wurde die SLNB auch ohne verfügbare Daten aus randomisierten Studien frühzeitig in der klinischen Routine implementiert.

Vor dem Hintergrund multipler offener Fragen im Zusammenhang mit dem neuen Verfahren legte die deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS) vor 20 Jahren mit einem interdisziplinär abgestimmten Konsensus den Grundstein für eine qualitätsgesicherte Implementierung der SLNB und standardisierte frühzeitig die Indikationsstellung, technische Durchführung, histopathologische Aufarbeitung sowie die klinischen Implikationen der verschiedenen Befundkonstellationen im Sentinel-Lymphknoten (SLN) für adjuvante und lokoregionäre Therapieentscheidungen. Diese Initiative, die 2005 im Fachmagazin „Cancer“ publiziert wurde, fand eine hohe internationale Beachtung und stellte noch vor den Empfehlungen der ASCO die erste interdisziplinäre Leitlinie dar, die zu einer flächendeckenden Einführung des Verfahrens in Deutschland führte, noch bevor Daten aus randomisierten Studien verfügbar waren [9]. Im Jahr 2008 wurde die SLNB erstmals in die deutsche S3-Leitlinie aufgenommen.

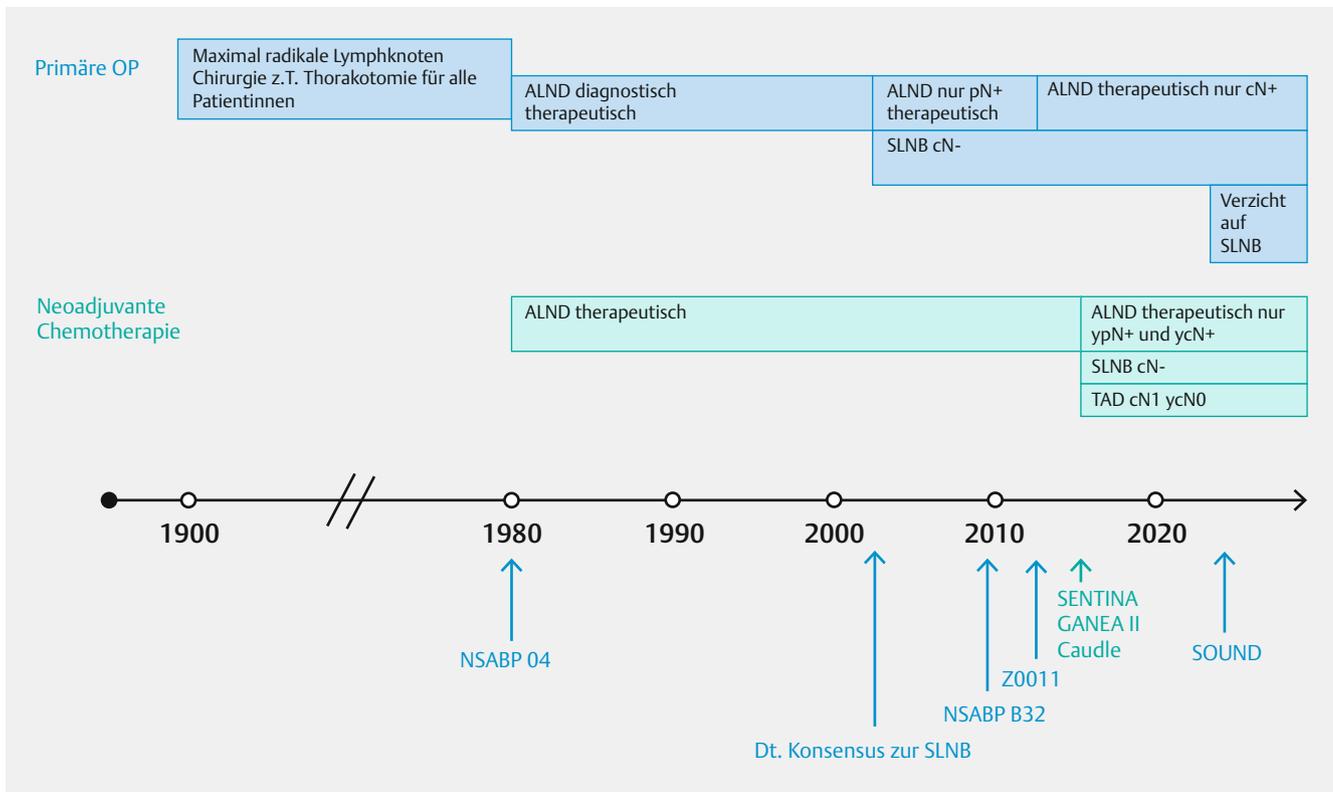
In den vergangenen 20 Jahren hat sich die Lymphknoten-Chirurgie kontinuierlich in Richtung einer weiteren Deeskalation entwickelt. Dies begründet sich einerseits mit dem Ersatz der klassischen prognostischen Parameter durch tumorbiologische und prädiktive Faktoren, sodass die diagnostische Bedeutung des pN-Status für die Therapieauswahl immer mehr in den Hintergrund tritt. Andererseits wurden zahlreiche Studien durchgeführt, die auch den therapeutischen Effekt einer chirurgischen Entfernung befallener Lymphknoten in Frage gestellt haben.

Die zunehmende Bedeutung neoadjuvanter Therapiekonzepte und postneoadjuvanter Behandlungsoptionen führte zu neuen Diskussionen über die Bedeutung des originären (prätherapeutischen) vs. des posttherapeutischen Lymphknotenstatus sowie zur Frage der diagnostischen und therapeutischen Bedeutung der Lymphknoten-Entfernung nach einer vorausgegangenen Chemotherapie. Dabei setzt sich die kontinuierliche Deeskalation der Lymphknoten-Chirurgie zunehmend fort: Sie könnte zukünftig bei vielen Patientinnen gänzlich entfallen.

Die Entwicklung der operativen Interventionen in der Axilla während der vergangenen 20 Jahre verdeutlicht die großen Errungenschaften systematischer und interdisziplinär ausgerichteter Forschungsprojekte für die Optimierung der Lebensqualität von Brustkrebspatientinnen – bei gleichzeitiger Verbesserung ihrer Prognose (► **Abb. 1**).

Funktionelle und technische Aspekte für das Lymphatic Mapping und die SLNB

Die Einführung der Sentinel-Lymphknoten-Biopsie basiert auf der Möglichkeit, die Dynamik der Lymphdrainage aus der Brust zu erfassen, und den (die) erstdrainierenden Lymphknoten darzustellen und gezielt zu entfernen (Lymphatic Mapping, LM). Dabei wurden durch die Einführung des LM wichtige Erkenntnisse über den funktionellen Lymphabfluss der Brust gewonnen. So konnte gezeigt werden, dass sowohl die gesamte Haut als auch alle Quadranten der Brust über den subareolären Sappeyschen Plexus drainiert werden. Eine (zusätzliche) Drainage über die internen Lymphknoten findet nur bei tiefer Injektion des Tracers über ein präpektoriales Lymph-Abflusssystem statt. Wegen des unverhältnismäßigen Aufwandes für die Entfernung interner SLN, dem ver-



► **Abb. 1** Entwicklung der Lymphknoten-Chirurgie beim Mammakarzinom.

gleichsowie seltenen Vorkommen sowie der geringen klinischen Relevanz wird in der Regel nicht nach internen SLNs gesucht. Die Lokalisation für die Injektion des Tracers wird daher an Fragen der Praktikabilität oder Besonderheiten des jeweiligen Tracers (z. B. Tätowierungen) ausgerichtet. Bei Radiokolloiden wird wegen der hohen Dichte an Lymphgefäßen in der Regel die intradermale periareoläre Injektion bevorzugt [10].

In den letzten Jahren wurde zunehmend nach Alternativen für die Verwendung von radioaktiven Tracern gesucht. Dies begründet sich einerseits mit dem organisatorischen Aufwand, der durch die Strahlenschutzverordnung vorgegeben ist. Andererseits kam es in den vergangenen Jahren immer wieder zu Lieferengpässen für Technetium-99. Mit dem Superparamagnetic Iron Oxide (SPIO) sowie dem Indocyanin-Grün sind heute 2 gleichwertige Alternativen zur radioaktiven SLN-Markierung verfügbar [11].

Die SLNB bei primärer Operation

Die SLNB stellt ein axilläres Stagingverfahren dar, um den pN-Status zu bestimmen. Wichtigstes Ziel ist die Nutzung der prognostischen Information für die Festlegung eines definitiven, operativen Behandlungskonzeptes oder einer individualisierten, adjuvanten System- oder Radiotherapie.

Dabei haben sich in den letzten Jahrzehnten erhebliche Veränderungen für die Festlegung der finalen Therapieplanung ergeben, die sich auf die Indikationsstellung und den Stellenwert der SLNB übertragen.

Einfluss des Nodalstatus auf die operative Therapie

Für Patientinnen, die einen positiven SLN aufweisen, galt bis 2009 die Regel, dass eine komplettierende ALD erforderlich ist. Nicht nur die Daten der NSABP-04-Studie, sondern auch verschiedene hochwertige Publikationen aus der Prä-SLN-Ära, in denen eine Axilladissektion mit dem Verzicht auf jegliche axilläre Intervention verglichen worden war [12], führten zu der Hypothese, dass die ALND auch bei einem befallenen SLN keinen therapeutischen Nutzen haben dürfte. Die ACOSOG-Z0011-Studie untersuchte diesen Gedanken in einem randomisierten Vergleich. Patientinnen mit ein bis 2 befallenen SLNs, die mit einer brusterhaltenden Operation und Bestrahlung der Brust behandelt worden waren, erhielten entweder eine komplettierende ALND oder keine weitere Operation in der Axilla. Die 5-Jahres-Ergebnisse wurden erstmals 2009 auf dem ASCO präsentiert und 2011 publiziert [13]. Dabei zeigte sich keinerlei Vorteil für die ALND im krankheitsfreien Überleben. Auch nach einem Follow-up von 10 Jahren gab es keine Unterschiede in Bezug auf alle Outcome-Parameter, einschließlich des Gesamtüberlebens.

Auf Grund der unzureichenden Rekrutierung der Z-11-Studie (nur 50% des Rekrutierungszieles wurde erreicht), des hohen Anteils an Mikrometastasen (> 35%) sowie unzureichender Standards für die Strahlentherapie wurden die Studienergebnisse nur sehr langsam in Leitlinien und die klinische Routine übernommen. Allerdings wurde der fehlende therapeutische Effekt der ALD durch zahlreiche retrospektive Auswertungen von Tumorregistern untermauert. Mit der IBCSG-1-23, der SINODAR-1-Studie und dem SENOMAC-Trial wurden in den letzten Jahren die Wissens-

und Evidenzlücken geschlossen, sodass für Patientinnen mit 1–2 befallenen Makrometastasen im SLN, die eine brusterhaltende Therapie oder eine Mastektomie mit Bestrahlung der Brust oder der Thoraxwand erhalten, kein Vorteil durch eine komplettierende ALD erwartet werden kann [14, 15, 16].

Einfluss des Nodalstatus auf die adjuvante systemische Therapie

Der Nodalstatus gilt weiterhin als wichtigster prognostischer Parameter. Allerdings werden die (neo-)adjuvanten Therapieentscheidungen heute weitgehend durch die Tumorbiologie determiniert. Primär systemische Behandlungskonzepte und die Möglichkeit der postneoadjuvanten Therapieoptimierung gewinnen vor allem bei triple-negativen und HER2-positiven Tumoren zunehmend an Bedeutung. Bei den luminalen Tumoren wird die Entscheidung für oder gegen eine Chemotherapie eher durch Gen-Expressionsprofile und die Möglichkeit der frühen endokrinen Response-Beurteilung als durch den Nodalstatus festgelegt.

Bei den triple-negativen oder HER2-positiven (bis 2 cm großen) Karzinomen besteht heute nur noch bei sehr kleinen Tumoren (TN < 1 cm, HER2+ < 2 cm) eine Indikation zur primären Operation. Für diese Patientinnen ergibt sich allerdings eine relevante Änderung der Systemtherapie durch einen unerwartet positiven Nodalstatus. Auch primär operierte, prämenopausale Patientinnen mit einem Luminal-B-Tumor profitieren bei einem positiven Nodalstatus von einer Chemotherapie, während postmenopausale Frauen mit einem Recurrence-Score < 30 auch bei 1–3 befallenen Lymphknoten keinen Vorteil durch eine zytotoxische Therapie haben [17].

Nach Einführung von CDK-4/6-Inhibitoren in der adjuvanten und postneoadjuvanten Situation könnte die prognostische Information des Nodalstatus bei luminalen Tumoren erneut an Bedeutung gewinnen. Nach den Ergebnissen der monarchE-Studie profitieren Patientinnen mit > 3 befallenen Lymphknoten durch die additive Gabe von Abemaciclib zur endokrinen Therapie um 6,4% nach 4 Jahren. In der NATALEE-Studie konnte eine Reduktion des Rückfallrisikos nach 3 Jahren um 3,3% für Patientinnen im Stadium IIa erzielt werden [18, 19].

Einfluss des Nodalstatus auf die adjuvante Radiotherapie

Während der Lymphknotenstatus als rein prognostischer Faktor für die Indikationsstellung zu einer Systemtherapie zunehmend an Bedeutung verliert, spielt der pN-Status (Nodalstatus) für die Indikation zu einer Thoraxwand-Bestrahlung nach Mastektomie oder die Radiotherapie der regionären Lymph-Abflussgebiete weiterhin eine wichtige Rolle. Allerdings sind die Vorteile bei einem pN1-Stadium (1–3 positive Lymphknoten) vergleichsweise gering. Dies gilt insbesondere bei Patientinnen mit einer günstigen Tumorbiologie. Nach den aktuellen AGO-Empfehlungen liegt daher ein hoher Empfehlungsgrad für eine Radiotherapie in den genannten Indikationen nur für Patientinnen mit mehr als 3 befallenen Lymphknoten vor [17].

Können wir zukünftig (bei bestimmten Kollektiven) auf eine SLNB verzichten?

Vor dem Hintergrund einer kontinuierlich abnehmenden Bedeutung des Nodalstatus für adjuvante Therapieentscheidungen liegt der Gedanke nahe, ob und gegebenenfalls bei welchem Kollektiv

überhaupt noch ein axilläres Staging erforderlich ist. In der „Choose wisely Campaign“ sowie den Empfehlungen der ASCO wurde bereits 2019 die Empfehlung ausgesprochen, bei Patientinnen > 70 Jahre mit einem Er-positiven, HER2-negativen T1-Tumor auf eine SLNB zu verzichten. Allerdings wurde in der Publikation ausdrücklich vermerkt, dass die wissenschaftliche Evidenz für die Empfehlung gering sei.

Zwei randomisierte Studien, der SOUND-Trial und die INSEMA-Studie, haben die Möglichkeit des Verzichtes auf eine SLNB untersucht. In der SOUND-Studie erhielten 1463 Patientinnen mit einem T1-Tumor und einem palpatorisch und sonografisch unauffälligen Nodalstatus entweder eine SLNB oder keine axilläre Intervention. Es wurden alle Altersgruppen und intrinsischen Subtypen eingeschlossen. Nach einem medianen Follow-up von 5,7 Jahren fand sich kein Unterschied im krankheitsfreien Intervall und im Gesamtüberleben. Allerdings war die mediane Tumorgöße mit 11 mm relativ klein. Auch die Zielvolumina der Strahlentherapie waren nicht definiert [20].

In die deutsche INSEMA-Studie wurden Patientinnen mit einem T1- oder T2-Tumor aufgenommen. In einer ersten Randomisierungsphase erhielten die Frauen entweder einen SLNB oder keine axilläre Intervention. Dabei wurden die Zielregionen für die Radiotherapie definiert und unterlagen einer Qualitätskontrolle. Daten zur Lebensqualität wurden begleitend erhoben. Patientinnen mit einem positiven Nodalstatus erhielten in einer 2. Randomisierung entweder eine ALND oder keine weitere axilläre Operation. Durch die 2-stufige Randomisierung konnten vergleichende Daten zum Einfluss der verschiedenen Operationen auf die Lebensqualität erhoben werden. Dabei zeigte sich sowohl ein signifikanter Einfluss auf die Armmorbidität zwischen ALND und SLNB, aber auch zwischen SLNB und keiner Intervention [21].

Bei welchen Patientinnen können wir zukünftig auf ein axilläres Staging verzichten? Der Einfluss des SOUND-Trials auf die klinische Routine

Nach dem Vorliegen der SOUND-Studie wird die Frage diskutiert, inwieweit die Ergebnisse in die klinische Routine übertragen werden können und bei welchen Patientinnen auf eine SLNB verzichtet werden kann. Grundsätzlich sollte dabei berücksichtigt werden, dass die SLNB ein diagnostisches Verfahren zur Bestimmung eines Prognoseparameters darstellt und keinen eigenen therapeutischen Stellenwert hat. Somit ist die Bestimmung nur dann erforderlich, wenn sie eine klinische Entscheidung potenziell determiniert. In der folgenden Abbildung sind klinische Entscheidungen aus der Radiotherapie zusammengestellt, die vom Nodalstatus beeinflusst werden könnten (► **Abb. 2**).

Bei der Entscheidung sollten aber auch die Gesamtprognose, die Lebenserwartung der Patientin, der relative und absolute Benefit einer Behandlung, deren Nebenwirkungsprofil sowie der Wunsch der Patientin berücksichtigt werden.

In Bezug auf die adjuvante Radiotherapie nach Verzicht auf eine SLNB besteht Einigkeit darüber, dass eine Erweiterung der Zielvolumina für die Radiotherapie auf die Lymph-Abflussgebiete nicht angestrebt werden sollte. Dies begründet sich u. a. mit den Erfahrungen der SLNB-Ära, die gezeigt hat, dass sich die Falsch-negativ-Rate einer SLNB von 5–10% (bezogen auf die ALND) nicht in eine erhöhte Rate an regionären Rezidiven überträgt. Da die

PMRT can be omitted LoE 3b B AGO +	PMRT to be discussed LoE 3b B AGO +/-	PMRT recommended LoE 3b B AGO +
<p>ER pos, G1 HER2 neg, pT1 (at least 3 criteria present)</p> <p>Kyndi et al. 2009</p>	<p>Patients, who don't fulfill the mentioned criteria for high or low risk</p>	<p>≥ 45 y. AND > 25 % pos. ax. Lnn in case of axillary dissection OR < 45 y. AND (ER neg. OR > 25 % pos. ax. Lnn in case of axillary dissection OR medial tumor location)</p> <p>Truong et al. 2005</p>
		<p>< 40 y. OR HER2 pos. OR lymphovascular invasion</p> <p>Shen H et al. 2015</p>
		<p>G3 OR lymphovascular invasion OR triple negative</p> <p>Different publications</p>
<p>Comment: In case of an indication for radiotherapy of regional lymph nodes, radiotherapy of the chest wall should also be administered</p>		
<p>► Abb.2 Indikationsstellung für die Strahlentherapie der Thoraxwand in Abhängigkeit vom Lymphknotenstatus.</p>		

Rate an belassenen Lymphknoten-Metastasen äußerst gering ist und die axillären Lymph-Abflussgebiete ohnehin weitgehend durch die Tangenten der Radiotherapie abgedeckt sind, besteht Einigkeit darüber, dass die Deeskalation der Operation nicht zu einer Eskalation der Bestrahlung führen sollte.

Revival der Axilladisektion als diagnostischer Eingriff?

Sowohl in der monarchE-Studie als auch der Olympia-Studie konnte gezeigt werden, dass Patientinnen mit prognostisch ungünstigen luminalen Tumoren von der Gabe des CDK-4/6-Inhibitors Abemaciclib und/oder bei einer BRCA-1- oder 2-Mutation von der Gabe des PARP-Inhibitors Olaparib profitieren. Das „hohe Risiko“ wurde jeweils (u. a.) durch den Befall von mindestens 4 Lymphknoten definiert. Daher stellt sich die Frage, ob bei Patientinnen mit einem positiven SLN eine ergänzende (diagnostische) Axilladisektion durchgeführt werden sollte, um Patientinnen zu identifizieren, die von einer zusätzlichen Systemtherapie profitieren könnten. In den großen Studien, die eine alleinige SLNB bei positivem SLN mit einer Axilladisektion verglichen haben, wurden Patientinnen mit einem N2/3-Stadium allerdings nur in etwas mehr als 10% identifiziert (Z0011: 13,7% [13], AMAROS: 12,9% [38], SENOMAC: 10,1% [16]). Aufgrund der hohen Morbidität der ALND und der relativ ungünstigen Number Needed to Treat, wird die ALND nur in Einzelfällen mit einem besonders ausgeprägten Risiko für einen hohen Nodalbefall empfohlen (z. B. lobuläres Karzinom, Lymphangiosis carcinomatosa, kapselüberschreitendes Wachstum).

SLNB nach neoadjuvanter Chemotherapie

Neoadjuvante Therapiekonzepte haben in den vergangenen Jahren zunehmend an Bedeutung gewonnen. Dies begründet sich

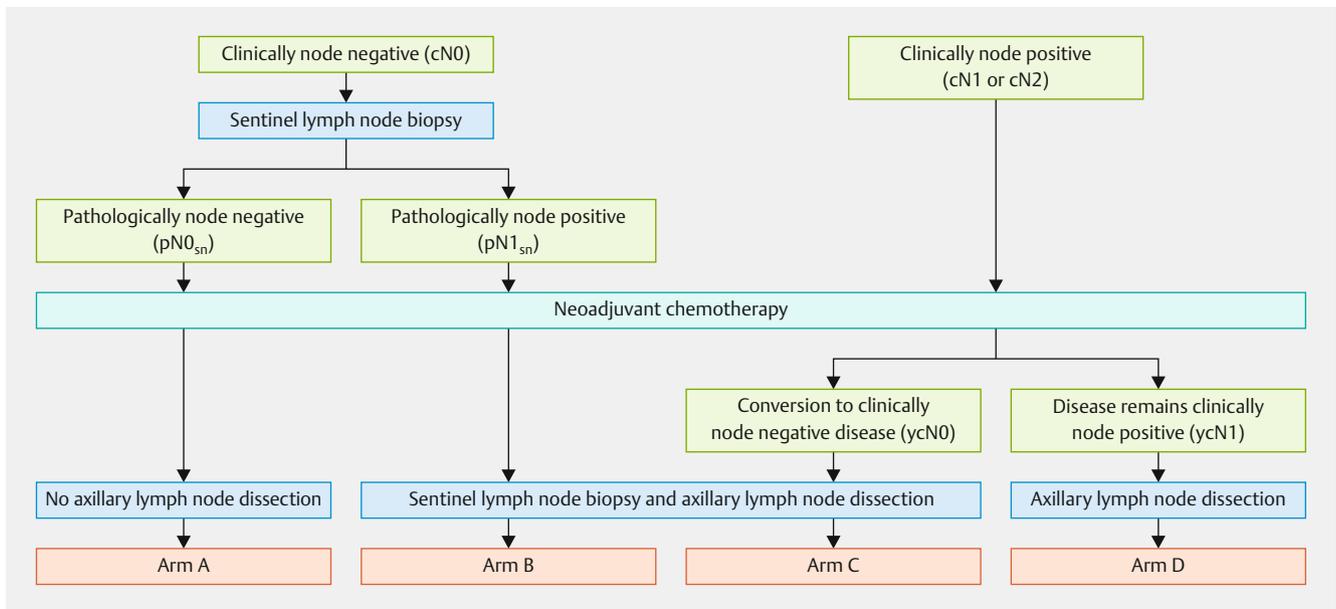
vor allem mit der Möglichkeit, die Behandlung durch Ausrichtung an der Response in einigen Subkollektiven zu individualisieren und dadurch Überlebensvorteile für Patientinnen mit erhöhtem Risiko zu ermöglichen, wie dies u. a. in der Katherine-Studie für HER2-positive Patientinnen gezeigt werden konnte. Andererseits lässt sich auch die operative Radikalität, sowohl in der Brust als auch in der Axilla, reduzieren.

Nach Einführung der SLNB vor 20 Jahren waren 2 Aspekte zunächst unklar:

1. Sollte die SLNB bei klinisch nodalnegativen Patientinnen vor oder nach einer NACT durchgeführt werden? Dabei wurde die Frage kontrovers diskutiert, ob die Kenntnis des prätherapeutischen Nodalstatus (als originärer Prognoseparameter) oder aber des postneoadjuvanten Lymphknotenstatus (als Indikator für die Tumorresponse) die größere Bedeutung für klinische Entscheidungsprozesse haben würde.
2. Wären die Durchführbarkeit sowie die Genauigkeit der SLNB nach einer vorangegangenen Chemotherapie, die zu Fibrosierungen und Gewebeeränderungen führen könnte, vergleichbar mit der SLNB bei primärer Operation?

Die zunehmende Erkenntnis über die prognostische Bedeutung einer histopathologischen Komplettremission (pCR) sowie neue Optionen postneoadjuvanter Behandlungsstrategien führten vor 10 Jahren zu dem breiten Konsensus, dass ein axilläres Staging im Rahmen neoadjuvanter Behandlungen nach der Systemtherapie durchgeführt werden sollte. Die Ergebnisse der GANEA-1- und -2-Studie bestätigten dann für nodalnegative Patientinnen die gute Auffindbarkeit des SLN nach einer NACT (Detektion), eine geringe FN-Rate sowie eine minimale axilläre Rezidivrate [23, 35].

In der deutschen prospektiven, multizentrischen SENTINA-Studie wurden 4 Kohorten untersucht:



► **Abb. 3** Studiendesign der SENTINA-Studie. Daten nach [22].

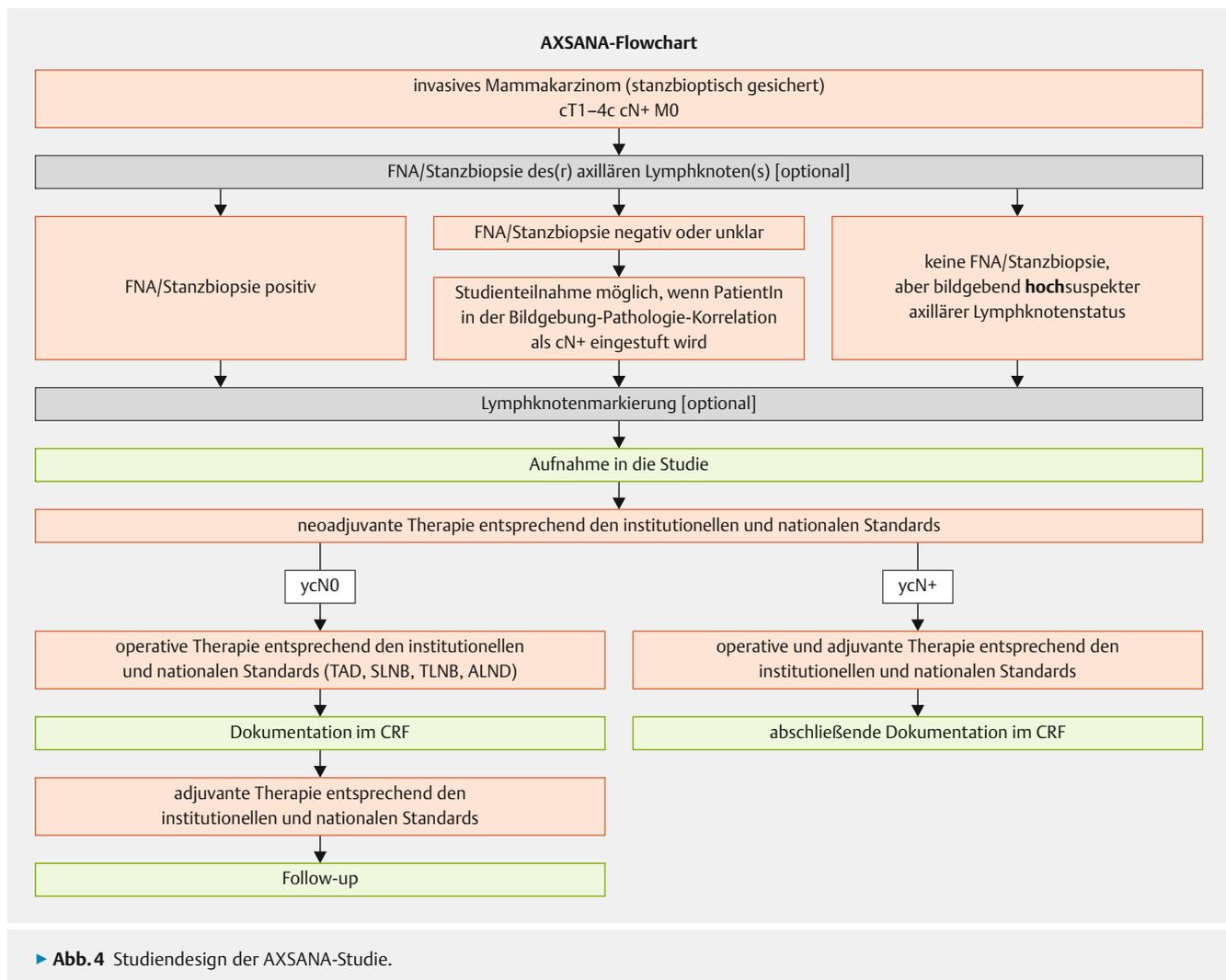
- nodalnegative Patientinnen, die eine SLNB vor der NACT erhielten,
- Frauen, die einen positiven SLN vor NACT aufwiesen und eine SLNB mit nachgeschalteter Axilladissektion erhielten,
- Frauen mit primär positivem Nodalstatus, bei denen eine SLNB und eine Axilladissektion nach NACT durchgeführt wurde, und
- Frauen mit einem klinisch positiven Nodalstatus, die eine Upfront-ALND erhielten.

Die SENTINA-Studie bestätigte die ausgezeichnete Reproduzierbarkeit der SLNB bei primär operierten Frauen. Bei 99,1% der Patientinnen wurde ein FLM vor der NACT detektiert (► **Abb. 3**). Das vorübergehend diskutierte Konzept einer Re-SLNB nach vorausgegangener SLNB (bei positivem Wächterlymphknoten) erwies sich in der SENTINA-Studie nicht als sinnvoll und wurde seitdem nicht weiterverfolgt. Die Detektionsrate betrug lediglich 60,8% und die Falsch-negativ-Rate (FNR) 51,6%. Bei Patientinnen, die primär einen positiven Lymphknoten aufwiesen und unter NACT zu einem ycN0-Stadium konvertierten, fand sich ebenfalls eine eingeschränkte Detektion für den SLN von 80,1%. Die FNR lag mit 14,2% deutlich über der allgemein akzeptierten Rate von 10%. Für Frauen, bei denen nur ein SLN detektiert worden war, betrug die FNR sogar 24,3% [22]. Die Ergebnisse der SENTINA-Studie wurden durch die Studie ACOSOG-Z1071 bestätigt. In dieser Studie konnte bei 80,9% der Patientinnen die Forderung nach mindestens 2 entfernten SLNs erfüllt werden. In diesem Kollektiv betrug die FNR 12,6% und lag damit ebenfalls über dem geforderten Cut-off von 10% [24].

Nach Veröffentlichung der SENTINA- und der ACOSOG-Z0011-Studie war zunächst klar, dass die SLNB nach NACT nicht ohne weiteres auf Patientinnen übertragen werden kann, die initial einen positiven Lymphknotenstatus aufweisen. Stattdessen wurden verschiedene Optionen diskutiert, die in retrospektiven Subgruppen-Analysen die FNR reduzieren konnten. Dazu gehörten die Entfernung von mindestens 3 SLNs, die Anwendung eines dualen Tra-

cers oder die systematische Suche nach Mikrometastasen bzw. isolierten Tumorzellen. Diese Optionen haben sich aber in der Breite nicht durchsetzen können. Dies liegt einerseits an der Tatsache, dass die Detektionsrate für den SLN per se eingeschränkt ist, sodass zahlreiche Patientinnen aus diesem Grunde eine ALND erhalten müssen. Andererseits konnte in der SENTINA-Studie der Vorteil des dualen Tracers nicht in der multivariaten Analyse bestätigt werden.

Ein anderes Konzept, bei dem der tumorbefallene Lymphknoten markiert und nach der NACT lokalisiert und gezielt entfernt werden kann, wurde erstmals von Donker et al. 2015 beschrieben [25]. Dabei wurde ein radioaktiver Seed für die Markierung eines befallenen Lymphknotens verwendet. Die FNR für dieses Verfahren (Marking Axillary Lymph Nodes with Radioactive Seeds; MARI) betrug 7%. Caudle et al. zeigten 2016 in der retrospektiven Auswertung einer prospektiv geführten Datenbank, dass die Kombination aus SLNB und der Entfernung eines Clip-markierten Lymphknotens (Target-Lymphknoten, TLN) die FNR auf 1,4% reduzieren konnte [26]. Dieses Verfahren wurde als Targeted Axillary Dissection (TAD) bezeichnet. In der prospektiven multizentrischen RISAS-Studie konnten diese Ergebnisse (bei Verwendung eines radioaktiven Seeds für die Markierung des Target-Lymphknotens) eindrucksvoll bestätigt werden. Bei einer hohen Detektionsrate von 94,1% betrug die FNR 2,5% für die TAD. Diese Ergebnisse führten in den vergangenen Jahren zu einer hohen Akzeptanz der TAD, wenngleich aussagefähige Daten zu onkologischen Endpunkten wie dem krankheitsfreien Überleben oder Gesamtüberleben noch nicht verfügbar waren. Erste Daten aus retrospektiven Kohorten konnten allerdings keine erhöhten Rezidivraten gegenüber der ALND feststellen [27, 28]. Die AXSANA-/EUBREAST-3-Studie ist die größte offene Studie, die in einem prospektiven, multizentrischen und kontrollierten Setting das onkologische Outcome nach verschiedenen operativen Stagingverfahren nach NACT im Kollektiv der nodalpositiven Patientinnen, ebenso wie die Lebensqualität und die Wirtschaftlichkeit, untersucht (► **Abb. 4**). Die Ergebnisse werden voraussichtlich 2025 verfügbar sein [29].



Wenngleich die TAD bei Patientinnen mit 1–3 klinisch auffälligen Lymphknoten zunehmende Akzeptanz findet, gibt es zahlreiche offene Fragen, die in der AXSANA-Studie überprüft werden:

1. Welcher Marker zeigt die besten Ergebnisse für die Lokalisation des TLN?
2. Wie viele suspekten Lymphknoten müssen markiert werden?
3. Können auch Patientinnen mit höherer axillärer Tumormast (cN2/3) eine TAD nach NACT erhalten?
4. Sollten Patientinnen mit einem cN1-ycN0-ypN1-Stadium eine Axilladissektion oder eine Radiotherapie der Lymph-Abflussgebiete erhalten?
5. Was ist das optimale Vorgehen bei isolierten Tumorzellen oder Mikrometastasen im SLN/TLN nach NACT?

Welcher Marker zeigt die beste klinische Performance?

Verschiedene Techniken kommen für die Markierung des Target-Lymphknotens zur Anwendung. Grundsätzlich stehen sich dabei Methoden der optischen Visualisierung (Verwendung von Kohlesuspensionen), der Verwendung von Clips oder Coils (die in der Regel eine bildgesteuerte Nadelmarkierung vor der Operation benötigen) und der Einsatz von sondengestützten Systemen für die Lokalisation von radioaktiven, magnetischen oder paramagnetischen

Seeds bzw. Radioreflektoren gegenüber. Die höchsten Detektionsraten im Rahmen prospektiver, multizentrischer Studien konnten bisher für die radioaktiven und die paramagnetischen Seeds gezeigt werden [30, 31]. Radioaktive Seeds sind dabei in Deutschland aufgrund der Strahlenschutz-Bestimmungen nicht zugelassen. In der klinischen Routine werden am häufigsten verschiedene Clips oder Coils verwendet, die nach der NACT in der Regel durch einen Draht markiert werden müssen. Die Detektionsraten variieren dabei in Abhängigkeit von der Erfahrung der Untersucher und möglicherweise auch des verwendeten Materials erheblich und liegen zwischen 70 und 98 %. ▶ **Tab. 1** fasst die Vor- und Nachteile verschiedener Markierungstechniken für den Target-Lymphknoten zusammen.

Wie viele Lymphknoten müssen markiert werden?

Die Frage, wie viele Lymphknoten bei einer TAD markiert werden müssen, falls mehrere suspekten Lymphknoten vorliegen, ist bis heute nicht eindeutig geklärt. Dabei besteht die Sorge, dass bei der Markierung nur eines Lymphknotens eine erhöhte FNR und möglicherweise mehr Rezidive bei uneinheitlicher Tumor-Response resultieren könnten. Allerdings zeigte die prospektive, multizentrische RISAS-Studie, in die Patientinnen mit einem cN1–3-Status inkludiert

► **Tab. 1** Vor- und Nachteile verschiedener Techniken für die Target-Lymphknoten-Markierung.

Technik	Kohle	Clip/Coil	Magnetischer Seed	Radar-Seed	Radioaktiver Seed
Detektionsrate	gut	moderat	sehr gut	sehr gut	sehr gut
Dislokation	nein	moderat	gering	gering	gering
Operatives Trauma	eher hoch	moderat	gering	gering	gering
Beeinträchtigung der Patientin	Hautverfärbung	Nadelmarkierung	gering	gering	gering
Logistischer Aufwand	gering	gering	gering	gering	gering
MRT-Artefakte	nein	nein	ja	ja	ja
Kosten	hoch	moderat	hoch	hoch	moderat

diert werden konnten, und in der lediglich der Lymphknoten mit der auffälligsten sonomorphologischen Veränderung markiert wurde, eine sehr geringe FNR im gesamten Kollektiv von 3,5% [32]. Somit setzt sich dieses Vorgehen in der klinischen Praxis zunehmend durch. Auch in der aktuell laufenden AXSANA-Studie liegt der Anteil an Frauen mit einem markierten Target-Lymphknoten bei 94%.

Kann auch bei Patientinnen mit einer höheren Tumorlast (cN2/3) eine TAD durchgeführt werden?

Nach den aktuellen Empfehlungen der AGO wird die TAD nur bei Patientinnen mit 1–3 befallenen Lymphknoten empfohlen (Empfehlungsgrad +), wohingegen bei Frauen mit >3 suspekten Lymphknoten keine aktive Empfehlung ausgesprochen wurde (Empfehlungsgrad +/-). Allerdings wurden in zahlreichen Validierungsstudien für die TAD auch Patientinnen mit >3 befallenen Lymphknoten eingeschlossen. Die Rate betrug bei Caudle et al. 28% [26], in der SENTA-Studie 25% [25] und in der RISAS-Studie 37,4% [32]. Darüber hinaus besteht ein sehr enger Zusammenhang zwischen dem Tumoransprechen in der Brust und der Axilla. In einer Metaanalyse von Kantor et al. war die pCR in der Brust der wichtigste Prädiktor für eine komplette Tumorremission in der Axilla (Hazard Ratio 20,37), sodass die klinische Gesamtsituation für diese Patientinnen-Selektion für eine deeskalierte Axillachirurgie nach NACT sinnvoll erscheint [33].

Sollte bei Patientinnen mit einem cN1-ycN0-ypN1-Stadium eine Axilladisektion oder eine Radiotherapie der Lymph-Abflussgebiete durchgeführt werden?

Diese Frage wird vor dem Hintergrund der Daten aus der AMAROS-Studie intensiv diskutiert. In dieser Studie erhielten primär operierte Patientinnen mit 1–3 positiven SLNs entweder eine ALND oder eine Radiotherapie der Lymph-Abflussgebiete. Nach 5 und 10 Jahren zeigte sich kein Unterschied im rückfallfreien Überleben und im Gesamtüberleben [34]. Patientinnen, die eine Radiotherapie der LAG erhalten hatten, wiesen aber eine signifikant geringere Ödemrate des Armes nach 5 Jahren auf. Die meisten internationalen Leitlinien halten derzeit an der ALND für nodalpositive Patientinnen nach einer NACT fest, da bisher ungeklärt ist, ob die Daten der AMAROS-Studie auf dieses Kollektiv und damit che-

moresistente Residuen im Lymphknoten übertragen werden kann. Die Alliance-Studie untersucht die Frage gezielt in einem prospektiv-randomisierten Design. Die Daten werden mit Spannung erwartet und könnten einen weiteren Schritt zu einer Deeskalation der Lymphknoten-Chirurgie einleiten.

Was ist das optimale Vorgehen bei isolierten Tumorzellen oder Mikrometastasen im SLN/TLN nach NACT?

Zahlreiche Studien aus den frühen Zeiten der SLNB konnten zeigen, dass bei primärer Operation und dem alleinigen Nachweis von isolierten Tumorzellen und/oder Mikrometastasen im SLN zwar eine Rate von 12–18% an weiteren Lymphknoten-Metastasen nachweisbar waren. Diese Ergebnisse übertrugen sich nach den Ergebnissen der Mirror-Studie jedoch nicht auf die Prognose, sodass keine klinische Konsequenz erforderlich war [33]. Unklar ist die Situation aber bis heute für Frauen, bei denen eine NACT durchgeführt wird und bei denen ein ypN0-i+- oder ein ypN1(mi)-Stadium ermittelt wird. Dabei sind folgende Fragen relevant:

1. Wie hoch ist der Anteil an weiteren Metastasen, falls isolierte Tumorzellen oder Mikrometastasen in einem SLN oder einem TLN nach NACT nachgewiesen werden?
2. Welche prognostische Bedeutung haben kleinvolumige Metastasen nach einer NACT?
3. Ist bei diesen Patientinnen eine ALND, eine RT oder keine weitere regionäre Therapie erforderlich?
4. Wie beeinflussen kleinvolumige Metastasen das postneoadjuvante Tumorstaging und mögliche postneoadjuvante systemische Therapieentscheidungen?

Wie hoch ist der Anteil an weiteren Metastasen, falls isolierte Tumorzellen oder Mikrometastasen in einem SLN oder einem TLN nach NACT nachgewiesen werden?

Zu dieser Frage liegen aktuell nur sehr begrenzte Daten vor. Moo et al. zeigten bei einer retrospektiven Auswertung von 702 Patientinnen, dass bei 1/6 Patientinnen (17%) mit isolierten Tumorzellen im SLN nach NACT und bei 28/44 (64%) Frauen mit einem ypN1(mi)-Stadium weitere befallene Lymphknoten im Axilladissektat nachweisbar waren [36]. Damit dürfte der Anteil an non-

► **Tab. 2** Empfehlungen der AGO 2024 zu axillären Operationen nach NACT (cN0).

cN-Status	pN-Status	ycN-Status	axilläre operative Intervention (nach NACT)	AGO	ypN-Status (nach NACT und Operation)	operative Folge aus histologischem Befund	Oxford		AGO
							LoE	GR	
cN0+	keine OP vor NACT	ycN0	SLNE	++	ypN0 (sn)	keine	2b	B	++
					ypN0 (i+) (sn)	ALND	2b	C	+/-
					ypN1 mi (sn)	ALND	2b	C	+
					ypN1 (sn)	ALND	2b	C	++

*Beteiligung an EUBREAST-01-Studie empfohlen

► **Tab. 3** Empfehlungen der AGO 2024 zu axillären Operationen nach NACT (cN+).

cN-Status	pN-Status	ycN-Status	axilläre operative Intervention (nach NACT)	AGO	ypN-Status (nach NACT und Operation)	operative Folge aus histologischem Befund	Oxford		AGO
							LoE	GR	
cN+*	pN+ _{CNB}	ycN0	ALND	+	ypN0/ypN+	keine	2b	B	++
			TAD	+	ypN0	keine	2b	B	+
					ypN0 (i+)	ALND	2b	B	+/-
					ypN+ inkl. ypN1mi	ALND	2b	B	+
			SLNE	+/-	ypN0	keine	2b	B	+/-
					ypN0 (i+)	ALND	2b	B	+/-
					ypN+ inkl. ypN1mi	ALND	2b	B	+
			TLNE	+/-	ypN0	keine	2b	B	+/-
		ypN0 (i+)			ALND	3b	B	+/-	
		ypN+ inkl. ypN1mi			ALND	3b	B	+	
		ycN+**	ALND	++	ypN0/ypN+	keine	2b	B	++

*Beteiligung an AXSANA-Studie empfohlen; **Cave: in 30,3% falsch-positive Befunde, ggf. CNB

SLN/TLN-Metastasen nach NACT deutlich höher als bei primär operierten Frauen liegen. Die Autoren folgerten aus diesen Daten, dass auch bei kleinvolumigen Metastasen nach NACT eine ALND zur Sicherung der regionären Kontrolle erforderlich sei. Allerdings ist das Patientinnenkollektiv in dieser Studie relativ klein, sodass weitere Daten abgewartet werden müssen, um das optimale Vorgehen bei einer kleinvolumigen Beteiligung im SLN/TLN nach NACT zu definieren.

Welche prognostische Bedeutung haben kleinvolumige Metastasen nach einer NACT?

Auch zu dieser Frage sind verfügbare Daten begrenzt. In einer retrospektiven Analyse von Wong et al. konnte gezeigt werden, dass von 967 Frauen, die eine NACT erhalten hatten, 27 Frauen (2,8%) isolierte Tumorzellen und 61 Patientinnen (6,3%) Mikrometastasen im SLN nach NACT aufwiesen. Patientinnen mit isolierten

Tumorzellen oder Mikrometastasen im SLN hatten jedoch ein 1,9- bzw 2,2-fach erhöhtes Mortalitätsrisiko [37].

Ist bei diesen Patientinnen eine ALND, eine RT oder keine weitere regionäre Therapie erforderlich?

Nach den aktuellen Empfehlungen der AGO wird für Patientinnen mit einem Stadium ypN1(mi) eine ALND empfohlen (Empfehlungsgrad +) (► **Tab. 2**). Für Patientinnen mit einem Stadium ypN0(i+) wird der Wert einer ALND als unklar eingestuft (Empfehlungsgrad +/-) (► **Tab. 3**). Erste Daten zum Stellenwert einer ALND bei diesen Patientinnen wurden durch die OPBC05/EUBREAST-14 R/ICARO-Studie auf dem SABCS 2023 (San Antonio Breast Cancer Symposium) vorgestellt. In einer multizentrischen retrospektiven Auswertung wurden 583 Patientinnen mit alleinigen isolierten Tumorzellen im SLN identifiziert, von denen 182 eine ALND und 401 keine ALND erhalten hatten. Dabei war bei 75% der Frauen ohne ALND und bei 82% der Patientinnen mit ALND

► **Tab. 4** Aktuell rekrutierende Studien zur Lymphknoten-Chirurgie beim Mammakarzinom.

Studie	Fragestellung	Design	Endpunkt	Erwartetes Ergebnis
AXSANA	Optimales Stagingverfahren (Vergleich ALND/SLNB/TAD) bei cN1/2 ycN0	prospektive multizentrische Kohorte	DFS ARR Lebensqualität	2026
EUBREAST 1	Verzicht auf SLNB bei ypT0 (TN/HER2 pos.)	prospektive multizentrische Kohorte	Axillary Recurrence free survival	2028
TAXIS	ALND vs. TAD+ Radiotherapie bei cN+	prospektiv-randomisiert	DFS	2036
Alliance A 11202	ALND vs. Radiotherapie der Axilla nach NACT bei ypN+	prospektiv-randomisiert	Invasive DFS	2025
OBSERB	RT vs. SLNB nach NACT bei cN1ycN0	prospektiv-randomisiert	DFS	2025

eine regionäre RT durchgeführt worden. Die axilläre Rezidivrate betrug 1,1% ohne ALND und 1,7% für Frauen, die eine ALND erhalten hatten. Das krankheitsfreie Überleben betrug 19 vs. 16% und war nicht signifikant (SABCS 2023).

Zusammenfassung

Nach Einführung der SLNB vor 20 Jahren hat sich die Radikalität der axillären Operationen beim Mammakarzinom kontinuierlich weiter reduziert. Dabei hat sich immer mehr bestätigt, dass bei klinisch nodalnegativen Patientinnen die Lymphknotenchirurgie ausschließlich eine diagnostische Maßnahme darstellt, um den pN-Status als prognostischen Parameter zu erfassen und eine risikoadaptierte adjuvante Therapieentscheidung festzulegen. Demzufolge wird ein axilläres Staging nur bei Patientinnen erforderlich sein, für die eine potenzielle Therapieentscheidung resultieren würde. Nach den Ergebnissen der SOUND-Studie wird die Frage zunehmend diskutiert, bei welchen Patientinnen auf eine SLNB verzichtet werden kann. Diese Frage sollte prätherapeutisch im Rahmen der interdisziplinären Fallplanung diskutiert und entschieden werden. Jüngste Diskussionen um ein Revival der ALND zur Identifikation eines pN2-Stadiums muss kritisch gesehen werden und zeigt die Notwendigkeit auf, neue Parameter zu entwickeln, um Risikokollektive durch eine schonendere Diagnostik zu erfassen. Dabei wäre es durchaus denkbar, dass neue Verfahren wie die Liquid biopsy zukünftig an Bedeutung gewinnen und die prognostische Bedeutung des Nodalstatus bzw. eines operativen Stagings ersetzen könnten. Zahlreiche Studien stehen kurz vor der Vollendung und werden mit hoher Wahrscheinlichkeit zu einer weiteren erheblichen Deeskalation der axillären Chirurgie nach NACT führen (► **Tab. 4**).

Interessenkonflikt

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

Literatur

- [1] Fisher B, Redmond C et al. Ten-year results of a randomized clinical trial comparing radical mastectomy and total mastectomy with and without radiation *N Engl J Med* 1985; 312: 674–681
- [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] Kühn T, Santjohanser C, Grab D et al. Endoscopic axillary surgery in breast cancer. *Brit J Surg* 2001; 88: 698–703
- [4] Krag DN, Weaver DJ et al. Surgical Resection and radiolocalisation of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe. *Surg Oncol* 1993; 2: 335–339
- [5] Krag D, Weaver D et al. The sentinel node in breast cancer – a multicenter validation study. *N Engl J Med* 1998; 339: 941–946. doi:10.1056/NEJM199810013391401
- [6] Kuehn T, Vogl FD, Helms G et al. Sentinel-Node-Biopsy is a reliable method for axillary staging in Breast Cancer: Results from a large Prospective German Multi-Institutional Trial. *Eur J Surg Oncol* 2004; 30: 252–259
- [7] Veronesi U, Paganelli C et al. A randomized comparison of sentinel node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 546–553
- [8] Krag DN, Anderson SJ 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 randomized phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2010; 11: 927–933
- [9] Kuehn T, Bembek A, Decker T. Consensus Committee of the German Society of Senology et al. A concept for the clinical implementation of sentinel lymph node biopsy (SLNB) in breast cancer patients with special regard to quality assurance. *Cancer* 2005; 103: 451–461
- [10] Klimberg VS, Rubio IT et al. Subareolar versus peritumoral injection for localization of the sentinel node. *Ann Surg* 1999; 229: 860–864
- [11] Rocco N, Velotti N. New techniques versus standard mapping for sentinel lymph node biopsy in breast cancer: a systematic review and metaanalysis. *Updates in Surgery* 2023; 75: 1699–1710. doi:10.1007/s13304-023-01560-1
- [12] Rudenstam CM et al. Randomized trial comparing axillary clearance versus no axillary clearance in older patients with breast cancer: first results of International Breast Cancer Study Group trial 10–93. *J Clin Oncol* 2006; 24: 337–344

- [13] Giuliano AE et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis. A randomized trial. *JAMA* 2011; 305: 569–575
- [14] Galimberti V et al. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with micrometastases (IBCSG 1–23) a phase 3 randomized trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 297–305
- [15] Tinterri C et al. Preservation of axillary lymph nodes compared with complete dissection in T1/T2 breast cancer patients presenting 1 or 2 metastatic sentinel lymph nodes: The SINODAR-ONE multicenter randomized trial. *Ann Surg Oncol* 2022; 29: 5732–5744. doi:10.1245/s10434-022-11866-w
- [16] De Boniface J et al. Omitting axillary dissection in breast cancer with sentinel-node metastases *N Engl J Med* 2024; 390: 1163–1175
- [17] Park-Simon TW et al. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie Recommendations for the diagnosis and treatment of patients with early breast cancer: Update 2023. *Breast Care* 2023; 18: 289–305
- [18] Harbeck N, Rastogi P, Martin M et al. MonarchE Committee Members. Adjuvant Abemaciclib combined with endocrine therapy for high-risk early breast cancer: updated efficacy and Ki-67 analysis from the monarchE study. *Ann Oncol* 2021; 32: 1571–1581
- [19] Slamon D, Lipatov O, Nowecki Z et al. Ribociclib plus endocrine therapy in early breast cancer. *New Engl J Med* 2024; 390: 1080–1091. doi:10.1056/NEJMoa2305488
- [20] Gentilini OD et al. Sentinel Lymph Node Biopsy vs no axillary surgery in patients with small breast cancer and negative results on ultrasonography of axillary lymph nodes – The SOUND randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2023. doi:10.1001/jamaoncol.2023.3759
- [21] Reimer T et al. Patient-reported outcomes for the intergroup Sentinel Mamma study (INSEMA): A randomized trial with persistent impact on axillary surgery on arm and breast symptoms in patients with early breast cancer. *eClinicalMedicine* 2022; 55: 101756
- [22] Kuehn T, Bauerfeind I, Fehm T et al. Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): a prospective, multicentre cohort study. *Lancet Oncol* 2013; 14: 609–618
- [23] Classe JM 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; *Breast Cancer Res Treat* 2019; 173: 343–352. doi:10.1007/s10549-018-4944-2
- [24] Boughey JC et al. Sentinel Lymph Node Biopsy after neoadjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer: The ACOSOG Z1071 (Alliance) clinical trial. *JAMA* 2013; 310: 1455–1461
- [25] Donker M et al. Marking axillary lymph nodes with radioactive iodine seeds for axillary staging after neoadjuvant systemic treatment in breast cancer patients: the MARI procedure. *Ann Surg* 2015; 261: 378–382
- [26] Caudle AS, Yang WT, Krishnamurthy S et al. Improved Axillary Evaluation Following Neoadjuvant Therapy for Patients With Node-Positive Breast Cancer Using Selective Evaluation of Clipped Nodes: Implementation of Targeted Axillary Dissection. *J Clin Oncol* 2016; 34: 1072–1078
- [27] Kümmler S et al. A prospective, multicenter registry study to evaluate the clinical feasibility of targeted axillary dissection (TAD) in node-positive breast cancer patients. *Ann Surg* 2022; 276: e553–e562
- [28] Montagna G et al. Omission of Axillary Dissection Following Nodal Downstaging With Neoadjuvant Chemotherapy. *JAMA Oncol* 2024. doi:10.1001/jamaoncol.2024.0578
- [29] Banys-Paluchowski M et al. Surgical Management of the Axilla in Clinically Node-Positive Breast Cancer Patients Converting to Clinical Node Negativity through Neoadjuvant Chemotherapy: Current Status, Knowledge Gaps and Rationale for the EUBREAST-03 AXSANA Study. *Cancers* 2021; 13: 1565
- [30] Simons J et al. Diagnostic Accuracy of Radioactive Iodine Seed Placement in the Axilla with Sentinel Lymph Node Biopsy After neoadjuvant Chemotherapy in Node-Positive Breast Cancer. *JAMA Surg* 2022; 57: 991–999
- [31] Hartmann S. Applicability of magnetic seeds for target lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in initially node-positive breast cancer patients: data from the AXSANA study. *Breast Cancer Res Treat* 2023. doi:10.1007/s10549-023-07100-0
- [32] Kantor O, Sipsy LM, Yao K et al. A Predictive Model for Axillary Node Pathologic Complete Response after Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer. *Annals of surgical oncology* 2018; 25: 1304–1311. doi:10.1245/s10434-018-6345-5
- [33] Sanne AL et al. Radiotherapy or Surgery of the Axilla After a Positive Sentinel Node in Breast Cancer: 10-Year Results of the Randomized Controlled EORTC 10981–22023 AMAROS Trial. *J Clin Oncol* 2022; 41: 2159–2165
- [34] De Boer M et al. Micrometastases or Isolated Tumor Cells and the Outcome of Breast Cancer. *New Engl J Med* 2009; 361: 653–63. doi:10.1056/NEJMoa0904832
- [35] Classe JM et al. Sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy for advanced breast cancer: results of Ganglion Sentinelle et Chimiothérapie Néoadjuvante, a French prospective multicentric study. *J Clin Oncol* 2009; 27: 726–732. doi:10.1200/JCO.2008.18.3228
- [36] Moo TA 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. doi:10.1245/s10434-018-6429-2
- [37] Wong S et al. Prognostic Significance of Residual Axillary Nodal Micrometastases and Isolated Tumor Cells After Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer. *Ann Surg Oncol* 2019; 26: 3502–3509. doi:10.1245/s10434-019-07517-2
- [38] Bartels SAL, Donker M, Poncet C et al. Radiotherapy or Surgery of the Axilla After a Positive Sentinel Node in Breast Cancer: 10-Year Results of the Randomized Controlled EORTC 10981-22023 AMAROS Trial. *J Clin Oncol* 2023; 41: 2159–2165. doi:10.1200/JCO.22.01565