

Axillastaging nach neoadjuvanter Chemotherapie bei initial nodal positivem Mammakarzinom in Deutschland

Erste Daten aus der AXSANA-Studie

Axillary Staging after Neoadjuvant Chemotherapy for Initially Node-Positive Breast Carcinoma in Germany

Initial Data from the AXSANA study



Autoren

Steffi Hartmann¹, Thorsten Kühn², Michael Hauptmann³, Elmar Stickeler⁴, Marc Thill⁵, Michael P. Lux⁶, Sarah Fröhlich¹, Franziska Ruf⁷, Sibylle Loibl^{8,9}, Jens-Uwe Blohmer¹⁰, Hans-Christian Kolberg¹¹, Elisabeth Thiemann¹², Michael Weigel¹³, Christine Solbach¹⁴, Gabriele Kaltenecker¹⁵, Peter Paluchowski¹⁶, Michael G. Schrauder¹⁷, Stefan Paepke¹⁸, Dirk Watermann¹⁹, Markus Hahn²⁰, Maria Hufnagel²¹, Jutta Lefarth²², Michael Untch²³, Maggie Banys-Paluchowski^{7,24}, Die AXSANA-Studiengruppe

Institute

- | | |
|--|--|
| 1 Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, Universitätsklinikum Rostock, Rostock | 18 Klinikum rechts der Isar, interdisziplinäres Brustzentrum, Technische Universität München, München |
| 2 Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Klinikum Esslingen, Esslingen | 19 Evangelisches Diakoniekrankenhaus, Brustzentrum Südbaden, Freiburg im Breisgau |
| 3 Medizinische Hochschule Brandenburg Theodor Fontane, Neuruppin | 20 Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, Universitätsklinikum Tübingen, Tübingen |
| 4 Klinik für Gynäkologie und Geburtsmedizin, Universitätsklinikum Aachen, Aachen | 21 Brustzentrum Sana Klinikum Lichtenberg, Berlin |
| 5 Klinik für Gynäkologie und Gynäkologische Onkologie, AGAPLESION MARKUS KRANKENHAUS, Frankfurt am Main | 22 Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, Klinikum Memmingen, Memmingen |
| 6 Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, Frauenklinik St. Louise, Paderborn, St. Josefs-Krankenhaus, Salzkotten, St. Vincenz Krankenhaus GmbH, Paderborn | 23 Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, interdisziplinäres Brustzentrum, HELIOS Klinikum Berlin Buch, Berlin |
| 7 Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, Lübeck | 24 Medizinische Fakultät, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Düsseldorf |
| 8 German Breast Group Forschungs GmbH, Neu-Isenburg | |
| 9 Centrum für Hämatologie und Onkologie Bethanien, Frankfurt am Main | |
| 10 Gynäkologie mit Brustzentrum, Charité – Universitätsmedizin, Berlin | |
| 11 Marienhospital, Bottrop | |
| 12 Brustzentrum Osnabrück – Niels-Stensen-Kliniken, Osnabrück | |
| 13 Brustzentrum Schweinfurt-Mainfranken, Leopoldina-Krankenhaus, Schweinfurt | |
| 14 Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, Universität Frankfurt, Brustzentrum, Frankfurt am Main | |
| 15 Frauenklinik, Städtisches Klinikum Karlsruhe, Karlsruhe | |
| 16 Regio Klinikum Pinneberg, Pinneberg | |
| 17 Klinikum Aschaffenburg-Alzenau, Aschaffenburg | |

Key words

breast carcinoma, neoadjuvant chemotherapy, AXSANA, targeted axillary dissection, target lymph nodes

Schlüsselwörter

Mammakarzinom, neoadjuvante Chemotherapie, AXSANA, Targeted Axillary Dissection, Target-Lymphknoten

eingereicht 15. 11. 2021

angenommen nach Revision 30. 6. 2022

Bibliografie

Geburtsh Frauenheilk 2022; 82: 932–941

DOI 10.1055/a-1889-7883

ISSN 0016-5751

© 2022. The Author(s).

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

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

Korrespondenzadresse


Prof. Dr. med. Thorsten Kühn

Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe,

Klinikum Esslingen

Hirschlandstraße 97, 73730 Esslingen a.N., Deutschland

t.kuehn@klinikum-esslingen.de

 Zusätzliches Material finden Sie unter
<https://doi.org/10.1055/a-1889-7883>

ZUSAMMENFASSUNG

Einleitung Das optimale axilläre Stagingverfahren für initial nodal positive MammakarzinompatientInnen nach neoadjuvanter Chemotherapie (NACT) ist bislang unklar. Die AXSANA-Studie wird mit dem Ziel durchgeführt, die verschiedenen operativen Stagingtechniken hinsichtlich ihres onkologischen Outcomes und der Lebensqualität prospektiv miteinander zu vergleichen. Über die aktuelle klinische Praxis in Deutschland ist wenig bekannt.

Material und Methoden Die Daten der von Juni 2020 bis März 2022 an deutschen Studienzentren in die AXSANA-Studie aufgenommenen PatientInnen wurden analysiert.

Ergebnisse Im Untersuchungszeitraum wurden 1135 PatientInnen an 143 Studienstandorten rekrutiert. Bei 22% der PatientInnen fanden sich initial mehr als 3 suspekten Lymphknoten. In 64% der Fälle wurde der Target-Lymphknoten (TLN) markiert. Dabei erfolgte die Markierung bei 83% der PatientInnen mit Clips/Coils, bei je 8% mit magnetischen Seeds oder Kohlenstoffsuspension und bei 1% mit einem Radarmarker. Bei jeweils 48% der PatientInnen wurde nach NACT eine Targeted Axillary Dissection (TAD) oder eine axilläre Lymphonodektomie (ALND) geplant, bei 2% eine alleinige Sentinel-Lymphknoten-Biopsie (SLNB). Klinisch wurde der Nodalstatus nach NACT in 65% der Fälle als unauffällig beurteilt. Bei 65%

der Frauen wurde der histologische Lymphknotenstatus durch die Palpation und bei 69% der PatientInnen durch die Sonografie korrekt erfasst.

Schlussfolgerung An den deutschen AXSANA-Studienzentren werden derzeit die TAD und die ALND als häufigste operative Stagingverfahren nach NACT bei primär nodal positiven MammakarzinompatientInnen durchgeführt, wobei die Markierung des TLN vor NACT mit verschiedenen Markern erfolgt. Aufgrund der ungenügenden Genauigkeit der klinischen Beurteilung des axillären Lymphknotenstatus nach NACT sollte kritisch hinterfragt werden, ob eine Axilladissektion nach NACT auf der Grundlage einer alleinigen klinischen Bewertung des Nodalstatus erfolgen sollte.

ABSTRACT

Introduction To date, the optimal axillary staging procedure for initially node-positive breast carcinoma patients after neoadjuvant chemotherapy (NACT) has been unclear. The aim of the AXSANA study is to prospectively compare different surgical staging techniques with respect to the oncological outcome and quality of life for the patients. Little is known about current clinical practice in Germany.

Material and Methods In this paper we analyzed data from patients enrolled in the AXSANA study at German study sites from June 2020 to March 2022.

Results During the period under investigation, 1135 patients were recruited at 143 study sites. More than three suspicious lymph nodes were initially found in 22% of patients. The target lymph node (TLN) was marked in 64% of cases. This was done with clips/coils in 83% of patients, with magnetic seeds or carbon suspension in 8% each, and with a radar marker in 1% of patients. After NACT, targeted axillary dissection (TAD) or axillary lymphadenectomy (ALND) were each planned in 48% of patients, and sentinel lymph node biopsy alone (SLNB) in 2%. Clinically, the nodal status after NACT was found to be unremarkable in 65% of cases. Histological lymph node status was correctly assessed by palpation in 65% of patients and by sonography in 69% of patients.

Conclusion At the German AXSANA study sites, TAD and ALND are currently used as the most common surgical staging procedures after NACT in initially node-positive breast cancer patients. The TLN is marked with various markers prior to NACT. Given the inadequate accuracy of clinical assessment of axillary lymph node status after NACT, it should be questioned whether axillary dissection after NACT should be performed based on clinical assessment of nodal status alone.

Einleitung

In Deutschland wird eine Chemotherapie beim Mammakarzinom, die aufgrund der Tumorbiologie und des Tumorstadiums indiziert ist, zunehmend als neoadjuvante Therapie durchgeführt [1]. Welche axilläre Operation nach neoadjuvanter Chemotherapie (NACT) empfohlen wird, hängt dabei vom initialen axillären Lymphknotenstatus ab. Bei Frauen mit initial unauffälligem

Lymphknotenstatus (cN0) entsprechen die Detektionsraten (DR) und Falsch-Negativ-Raten (FNR) der Sentinel-Lymphknoten-Biopsie (SLNB) nach einer NACT den Erfolgsraten bei primär operierten PatientInnen (DR > 90%, FNR < 10%) [2]. Daher wird bei diesen PatientInnen die SLNB als axilläres Stagingverfahren sowohl in der aktuellen deutschen S3-Leitlinie [3] als auch von der Kommission Mamma der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (AGO) [4] empfohlen.

In der PatientInnengruppe mit initial klinisch suspekten axillären Lymphknoten (cN+) wurden in einer aktuellen Metaanalyse eine DR von lediglich 89% und eine FNR von 17% für die SLNB ermittelt [5]. Da die Detektierbarkeit des Sentinel-Lymphknotens (SLN) eingeschränkt ist und die FNR deutlich über dem allgemein akzeptierten Cut-off von 10% liegt, wird die SLNB als alleinige axilläre Stagingmethode in Deutschland für diese PatientInnen derzeit nicht empfohlen [3,4]. Wird zusätzlich zum SLN ein initial suspekter axillärer Lymphknoten, der sogenannte Target-Lymphknoten (TLN), entfernt, sinkt die FNR auf 2–4% [6–8]. Die Kombination aus SLNB und Target Lymph Node Biopsy (TLNB) wird als Targeted Axillary Dissection (TAD) bezeichnet und wurde erstmals 2016 von Caudle et al. beschrieben [6]. Durch die TAD könnte bei den bis zu 60% der PatientInnen, die trotz initialer Lymphknotenmetastasierung nach NACT keine Tumorzellen mehr in den Lymphknoten aufweisen [9], die radikalere axilläre Lymphonodektomie (ALND) vermieden werden.

Um den TLN im Rahmen der TAD gezielt entfernen zu können, muss dieser vor der NACT markiert werden. Hierzu werden verschiedene Marker in klinischen Studien untersucht. Nicht alle der verfügbaren Marker sind dabei für die Lokalisation von axillären Lymphknoten in Deutschland zugelassen. Die AGO empfiehlt die Markierung des TLN vor NACT seit 2016 [10] und stuft die TAD seit 2019 für PatientInnen mit axillärem Ansprechen nach NACT (ycN0) als gleichwertige Alternative zur ALND ein [11]. Bleiben die Lymphknoten auch nach NACT klinisch suspekt (ycN+) oder sind trotz ycN0 histologisch noch Lymphknotenmetastasen nachweisbar, empfiehlt die AGO die ALND [4]. In der 2021 aktualisierten S3-Leitlinie wird die ALND unabhängig vom axillären Ansprechen auf die NACT empfohlen und die TAD als mögliche Option noch nicht erwähnt [3].

Da bisher keine prospektiven Daten zu den verschiedenen axillären Operationsverfahren (SLNB, TLNB, TAD, ALND) in Bezug auf das onkologische Outcome, Komplikationen und Lebensqualität verfügbar sind, wurde die AXSANA-Studie als prospektive, internationale nicht interventionelle Registerstudie initiiert, um das optimale operative axilläre Stagingverfahren für neoadjuvant behandelte PatientInnen mit initial positivem Nodalstatus zu ermit-

teln. Mit der Rekrutierung an deutschen Studienzentren wurde im Juni 2020 begonnen.

Bisher liegen keine prospektiven Daten über das axilläre Management initial nodal positiver MammakarzinompatientInnen nach NACT im klinischen Alltag in Deutschland vor. Daher sollen in dieser Arbeit nach 21 Monaten AXSANA-Rekrutierung neben der Charakterisierung des PatientInnenkollektivs die Häufigkeit und Art der Markierung des TLN beschrieben werden und das axilläre operative Vorgehen abhängig von der klinischen und pathologischen Beurteilung des Nodalstatus nach NACT an den deutschen Studienzentren dargestellt werden.

Material und Methoden

AXSANA-Studie

Die AXSANA-Studie ist eine prospektive, internationale Registerstudie (NCT04373655; axsana.eubreast.com). Sie wurde von der Studiengruppe EUBREAST (European Breast Cancer Research Association of Surgical Trialists) initiiert. Die 3 primären Studienziele sind:

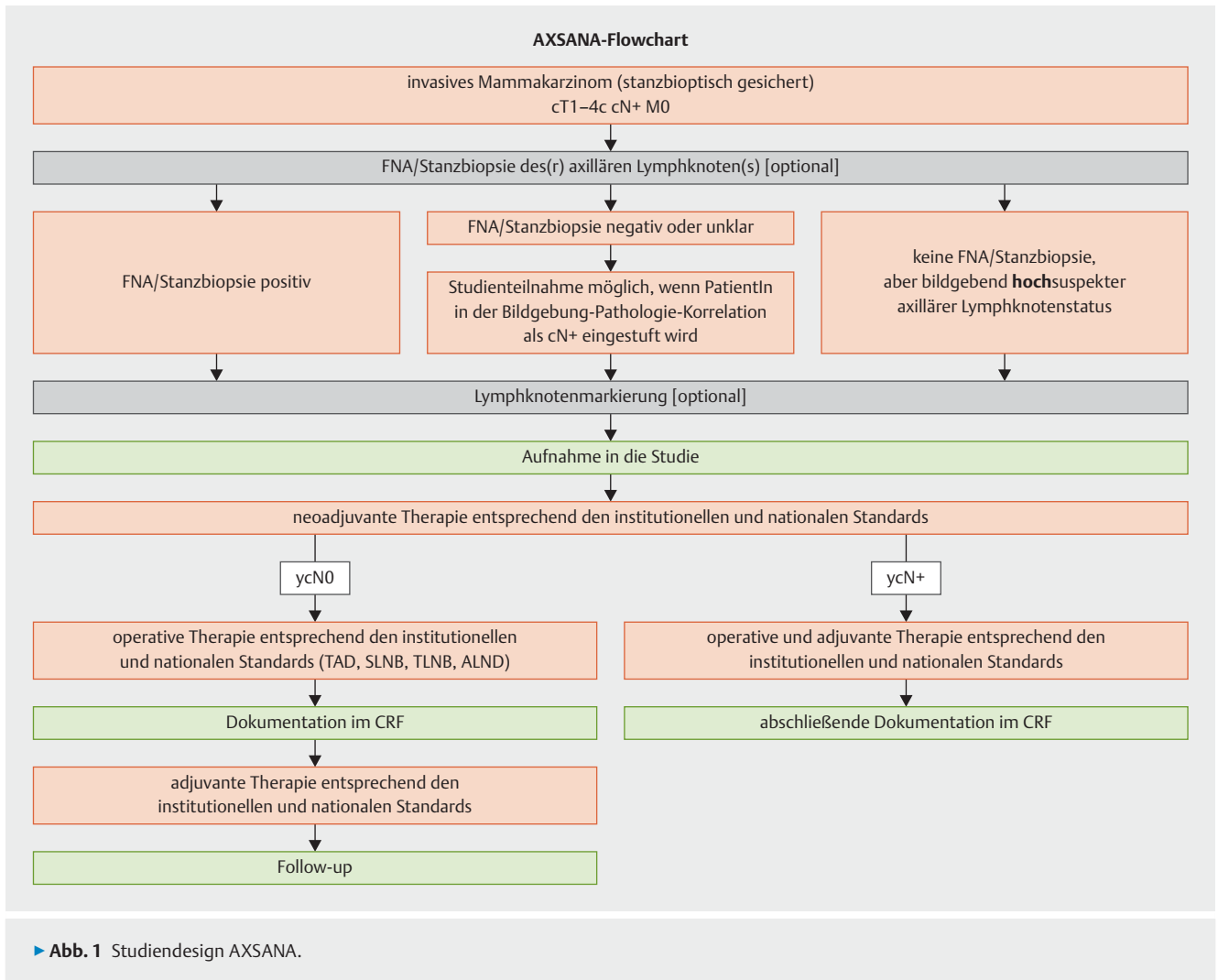
1. invasives krankheitsfreies Überleben,
2. axilläre Rezidivrate und
3. Lebensqualität und Armmorbidität

in Abhängigkeit von der axillären Operationstechnik (SLNB, TLNB, TAD, ALND) bei PatientInnen mit initial nodal positivem Mammakarzinom und klinischer Konversion zu ycN0 nach NACT [12].

Da die AXSANA-Studie eine nicht interventionelle Registerstudie ist, sollte die Studienteilnahme keinen Einfluss auf die Therapie der PatientInnen haben, sondern diese nach institutionellen und nationalen Standards durchgeführt werden. Die Markierung des TLN vor NACT ist keine Voraussetzung für eine Studienteilnahme (► **Abb. 1**). Alle zur Verfügung stehenden Markierungs- und Lokalisationstechniken für den TLN sind erlaubt, die Anzahl der markierten TLN ist nicht begrenzt. Die Ein- und Ausschlusskriterien für die AXSANA-Studie sind in ► **Tab. 1** zusammengefasst. Ziel ist die internationale, multizentrische Rekrutierung von insgesamt 3000 PatientInnen. Die Auswertung der primären Studienziele ist

► **Tab. 1** Ein- und Ausschlusskriterien AXSANA-Studie laut Protokoll Version 5.1.

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
<ul style="list-style-type: none"> ▪ schriftliche Einwilligungserklärung ▪ stanziobiotisch gesichertes primäres invasives Mammakarzinom ▪ cN+ (gesichert mittels Stanziobiopsie/FNA oder Vorhandensein von bildgebend hochsuspekten axillären Lymphknoten) ▪ Ist eine minimalinvasive Biopsie des/der axillären Lymphknoten(s) erfolgt und erbrachte ein negatives oder unklares Ergebnis, ist Studienteilnahme möglich, wenn der Lymphknotenstatus in der finalen Bildgebung-Pathologie-Korrelation als cN+ eingestuft wird. ▪ cT1–cT4 ▪ geplante neoadjuvante Systemtherapie ▪ weibliche/männliche Patienten im Alter von ≥ 18 Jahren 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ fernmetastasiertes Mammakarzinom ▪ lokoregionäres Rezidiv ▪ inflammatorisches Mammakarzinom ▪ extramammäres Mammakarzinom ▪ bilaterales Mammakarzinom ▪ invasives Mammakarzinom, DCIS oder ein invasives Malignom in der Eigenanamnese ▪ nachgewiesene oder vermutete supraklavikuläre Lymphknotenmetastasierung ▪ nachgewiesene oder vermutete parasternale Lymphknotenmetastasierung ▪ axilläre Operation vor der NACT (z. B. SLNB oder Lymphknoten-sampling) ▪ Schwangerschaft zum Zeitpunkt der Studienaufnahme ▪ weniger als 4 Zyklen der NACT appliziert ▪ fehlende Operationsfähigkeit



für 2030 geplant [13]. Derzeit sind 28 Länder an der AXSANA-Studie beteiligt. Ziel der aktuellen Arbeit ist ausdrücklich nicht die Auswertung der primären und sekundären Studienziele.

PatientInnenkollektiv

In der vorliegenden Arbeit wurden die Ergebnisse aller PatientInnen zusammengefasst, die an deutschen Studienzentren vom 20. Juni 2020 bis zum 20. März 2022 in die AXSANA-Studie eingeschlossen wurden. Alle Daten wurden online durch die Studienzentren dokumentiert und anschließend über ein Remote-Monitoring überprüft. In die aktuelle Analyse gingen ausschließlich Daten ein, die nach dem Remote-Monitoring als vollständig und plausibel bewertet wurden. Da bis zum 20. März 2022 noch nicht alle rekrutierten PatientInnen die NACT abgeschlossen hatten bzw. operiert waren, standen für die Auswertung der Fragestellungen „Charakterisierung des Studienkollektivs“ und „Markierungstechniken des TLN vor NACT“ 665 Datensätze (Gesamtkohorte Deutschland) und für das operative Vorgehen und die Beurteilung des axillären Lymphknotenstatus nach NACT 313 (Teilkohorte OP+) Datensätze zur Verfügung (▶ **Abb. 2**).

Statistische Datenanalyse

Die Dokumentation durch die Studienzentren erfolgte im eCRF-Dokumentationssystem der AXSANA-Studie unter Verwendung der REDCap-Software (Department of Biomedical Informatics, Vanderbilt University, Nashville, TN, USA). Die statistische Auswertung erfolgte mit der SAS Software (SAS Institute, Cary, NC, USA). Für die deskriptive Analyse mit dem Ziel, das Studienkollektiv und die Markierungstechniken des TLN zu charakterisieren sowie das axilläre Management nach NACT abhängig vom klinischen und pathologischen Lymphknotenstatus auszuwerten, erfolgte die Angabe von absoluten und relativen Häufigkeiten für qualitative und von Mittelwerten ± Standardabweichungen (SD) für quantitative Parameter. Die diagnostische Aussagekraft von Palpation und Sonografie bezüglich des axillären Lymphknotenstatus nach NACT wurde mittels Sensitivität, Spezifität, positivem prädiktivem Wert (PPV), negativem prädiktivem Wert (NPV) und Anteil korrekt klassifizierter Fälle (Genauigkeit) angegeben.

Ergebnisse

Charakterisierung PatientInnenkollektiv

Im Untersuchungszeitraum wurden insgesamt 1763 PatientInnen in die AXSANA-Studie eingeschlossen, davon 1135 (64,4%) in Deutschland (► **Abb. 2**) an 143 Studienzentren (darunter 13 Universitätskliniken) (Zusatzmaterial, online). An 39 dieser Studienzentren konnten > 10 PatientInnen rekrutiert werden. Abschließend geprüfte Daten zu den Charakteristika der rekrutierten deutschen StudienteilnehmerInnen lagen für 665 PatientInnen vor. Von diesen waren 660 (99,2%) weiblich, 5 (0,8%) männlich. Die klinisch-pathologischen Parameter sowohl für die Gesamtkohorte Deutschland als auch für die Teilkohorten mit (OP+, n = 313) und ohne (OP-, n = 352) abgeschlossene OP-Dokumentation nach NACT sind in ► **Tab. 2** dargestellt. Die Verteilung der einzelnen Charakteristika in den Teilkohorten stimmen weitgehend mit denen der Gesamtkohorte überein.

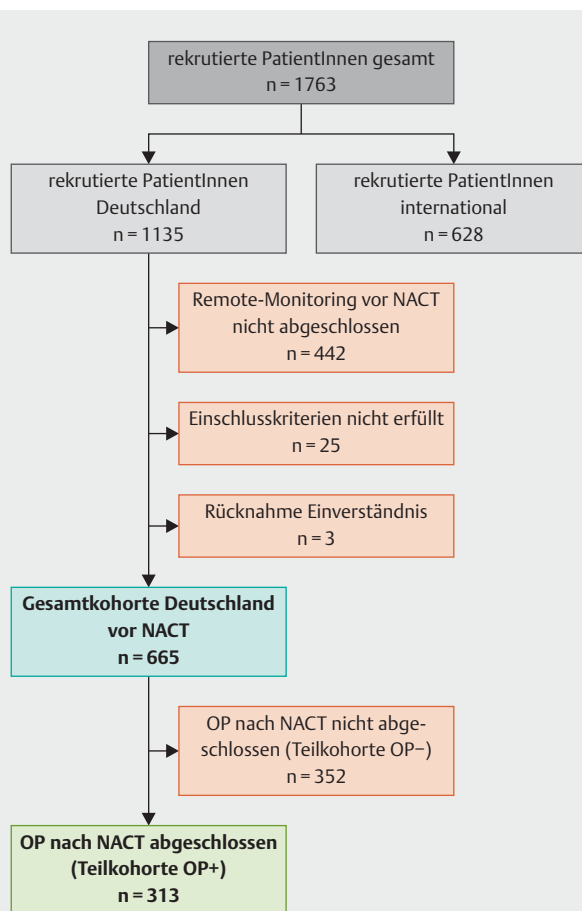
Minimalinvasive Biopsie und Markierung des TLN vor NACT (Gesamtkohorte Deutschland vor NACT)

Eine minimalinvasive Biopsie von klinisch suspekten Lymphknoten vor der NACT wurde in 619 von 665 Fällen (93,1%) durchgeführt, 546-mal (88,2%) in Form einer Stanzbiopsie und 73-mal (11,8%) als Feinnadelaspiration. In 600 Fällen (96,9%) wurde hierdurch der Verdacht auf eine Lymphknotenmetastasierung bestätigt. Die Teilnahme an der Studie ist allerdings auch bei negativer oder unklarer Histologie/Zytologie, aber bildgebend hochgradigem Verdacht auf Vorliegen einer Lymphknotenmetastasierung möglich, vorausgesetzt der Lymphknotenstatus wird interdisziplinär als cN+ eingestuft. Bei 581 PatientInnen (93,9%) wurde 1 Lymphknoten, bei 38 PatientInnen (6,1%) mehr als 1 Lymphknoten punktiert.

In 428 von 665 Fällen (64,4%) wurden suspekta axilläre Lymphknoten vor der NACT markiert. Dies erfolgte zu 83,2% mit Metallclips/-coils (n = 356) (► **Tab. 3**), davon 5-mal (1,2%) in Kombination mit einer Kohlenstoffmarkierung. Bei 8,2% der StudienteilnehmerInnen (n = 35) wurden magnetische Seeds und bei 7,7% (n = 33) die alleinige Kohlenstofftätowierung verwendet. In 4 Fällen (0,9%) wurde ein Radarmarker eingesetzt, radioaktive Seeds und Radiofrequenzsysteme wurden nicht genutzt. Bei 398 von 428 Fällen (93,0%) mit Markierung wurde 1 suspekter Lymphknoten markiert, in 28 Fällen (6,5%) 2 und bei 2 PatientInnen (0,5%) 3 oder mehr Lymphknoten. Die Lymphknotenmarkierung erfolgte in 234 Fällen (54,7%) erst nach Vorliegen des Ergebnisses der minimalinvasiven Biopsie. Die mittlere Größe des markierten Lymphknotens war 18,6 ± 9,2 mm.

Beurteilung des ycN-Status und geplantes axilläres Staging nach NACT (Teilkohorte OP+)

Eine klinische Konversion des axillären Lymphknotenstatus zu ycN0 (basierend auf Palpation und Sonografie nach NACT) wurde für 203 der 313 StudienteilnehmerInnen (64,9%) mit dokumentiert, während bei 109 PatientInnen (34,8%) weiterhin klinisch suspekta axilläre Lymphknoten nach NACT beschrieben wurden. In 149 Fällen (47,6%) wurde eine TAD geplant, in 151 Fällen (48,2%) eine ALND. Eine alleinige SLNB wurde in 7 Fällen (2,2%) geplant, eine alleinige TLNB in 2 Fällen (0,7%). Die Art der geplanten Ope-



► **Abb. 2** Flussdiagramm AXSANA-Rekrutierungsstand 20.03.2022 und aktuelle Studienkohorten.

ration in Abhängigkeit vom klinischen Nodalstatus nach NACT ist in ► **Tab. 4** aufgeführt.

Bei den 243 PatientInnen mit initial maximal 1–3 suspekten Lymphknoten wurde in 52,3% der Fälle eine TAD und in 44,9% der Fälle eine ALND geplant. Waren initial mehr als 3 Lymphknoten (n = 67) suspekt, wurde bei 62,7% der StudienteilnehmerInnen eine ALND und bei 28,4% eine TAD geplant.

ypN-Status und axilläres Staging nach NACT (Teilkohorte OP+)

Bei 55,0% (n = 172 von 313) der PatientInnen waren keine axillären Lymphknotenmetastasen mehr nachweisbar (ypN0). In 140 Fällen (44,7%) wurden histologisch noch Tumorzellen in den axillären Lymphknoten detektiert. Ausschließlich Mikrometastasen lagen bei 14 von 313 PatientInnen (4,5%) vor, Makrometastasen bei 126 von 313 PatientInnen (40,2%). In 1 Fall (0,3%) war keine Bestimmung des ypN-Status möglich, da im TAD-Präparat histologisch keine Lymphknoten nachweisbar waren und keine weitere axilläre Operation durchgeführt wurde. War kein Tumorrest mehr in der Brust nachweisbar (n = 138), so lag der Anteil an ypN0-PatientInnen bei 88,4% (n = 122). Die Korrelation zwischen klinischem Lymphknotenstatus ermittelt anhand von Palpation

► **Tab. 2** Klinisch-pathologische Tumorcharakteristika für die Teilkohorten mit (OP+) und ohne (OP-) OP-Daten nach NACT und die Gesamtkohorte Deutschland vor NACT.

Parameter	Subkohorte OP+	Subkohorte OP-	Gesamtkohorte
Anzahl PatientInnen, n (%)	313 (47,1)	352 (52,9)	665 (100)
mittleres Alter, Jahre (± SD)	52,7 (± 11,8)	51,9 (± 11,1)	52,3 (± 11,5)
mittlerer BMI, kg/m ² (± SD)	26,4 (± 5,5)	27,3 (± 8,6)	26,9 (± 7,3)
cT-Stadium vor NACT, n (%)			
▪ 1	80 (25,6)	97 (27,6)	177 (26,6)
▪ 2	186 (59,4)	213 (60,5)	399 (60,0)
▪ 3	35 (11,2)	37 (10,5)	72 (10,8)
▪ 4	12 (3,8)	5 (1,4)	17 (2,6)
Anzahl suspekter LK vor NACT, n (%)			
▪ 1–3	243 (77,6)	275 (78,1)	518 (77,9)
▪ > 3	67 (21,4)	77 (21,9)	144 (21,7)
▪ keine Angabe	3 (1,0)	0 (0)	3 (0,4)
Tumortyp, n (%)			
▪ invasiv-duktral	290 (92,6)	317 (90,0)	607 (91,3)
▪ invasiv-lobulär	11 (3,5)	18 (5,1)	29 (4,4)
▪ gemischt invasiv-duktral/-lobulär	3 (1,0)	3 (0,9)	6 (0,9)
▪ andere	9 (2,9)	13 (3,7)	22 (3,3)
▪ keine Angabe	0 (0)	1 (0,3)	1 (0,1)
Grading, n (%)			
▪ 1	5 (1,6)	8 (2,3)	13 (1,9)
▪ 2	115 (36,8)	133 (37,8)	248 (37,3)
▪ 3	192 (61,3)	211 (59,9)	403 (60,6)
▪ 4	1 (0,3)	0 (0)	1 (0,2)
Tumorbiologie, n(%)			
▪ HR+/HER2-	135 (43,1)	174 (49,4)	309 (46,5)
▪ HR+/HER2+	71 (22,7)	74 (21,0)	145 (21,8)
▪ HR-/HER2+	48 (15,3)	40 (11,4)	88 (13,2)
▪ HR-/HER2-	59 (18,9)	64 (18,2)	123 (18,5)
Multizentrität, n (%)			
▪ ja	58 (18,5)	54 (15,3)	112 (16,8)
▪ nein	255 (81,5)	298 (84,7)	553 (83,2)

OP = Operation; SD = Standardabweichung; BMI = Body-Mass-Index; NACT = neoadjuvante Chemotherapie; LK = Lymphknoten; HR = Hormonrezeptor; HER2 = Human epidermal Growth Factor Receptor 2

und Bildgebung und pathologischem Lymphknotenstatus nach NACT ist in ► **Tab. 5** dargestellt. Eine Diskrepanz (ycN0/ypN+ oder ycN+/ypN0) lag bei 97 von 313 PatientInnen (31,0%) vor.

Für die Palpation nach NACT zur Dignitätseinschätzung der axillären Lymphknoten wurden eine Sensitivität von 27,9% (95%-KI 20,4–35,3%), eine Spezifität von 95,4% (95%-KI 92,3–98,5%), ein PPV von 83,0% (95%-KI 72,2–93,7%), ein NPV von 62,0% (95%-KI 56,2–67,9%) und eine Genauigkeit von 65,2% (95%-KI 59,6–70,5%) ermittelt. Für die Prädiktion des histologischen Nodalstatus nach NACT durch die Axillasonografie wurden eine Sensitivität von 52,8% (95%-KI 44,1–61,6%), eine Spezifität von 81,1% (95%-KI 75,1–87,2%), ein PPV von 68,8% (95%-KI 59,5–78,0%), ein NPV von 68,6% (95%-KI 62,0–75,3%) und eine Genauigkeit von 68,7% (95%-KI 62,9–74,0%) ermittelt.

Bei der retrospektiven Auswertung des operativen Vorgehens in Abhängigkeit vom endgültigen histologischen Nodalstatus wurde eine ALND bei 50,6% (87 von 172) der PatientInnen mit einem ypN0-Status durchgeführt und bei 87,9% (123 von 140 Fällen) der PatientInnen mit ypN+-Status. In 17 Fällen (12,9%) wurde trotz ypN+ keine ALND durchgeführt, wobei bei 9 dieser 17 PatientInnen (52,9%) eine Bestrahlung der Axilla geplant wurde.

Diskussion

Die vorliegende Arbeit präsentiert erstmals prospektiv erhobene Daten zur Durchführung des axillären Stagings nach NACT bei MammakarzinompatientInnen mit initial suspekten axillären Lymphknoten an einem deutschen Studienkollektiv. Innerhalb der ersten 21 Monate konnten allein in Deutschland mehr als ein

► **Tab. 3** Verwendete Marker zur Markierung suspekter axillärer Lymphknoten vor NACT.

Marker	Anzahl PatientInnen (%)
Metallclip/-coil	356 (83,2)
davon:	
▪ Tumark Vision (Somatex)	130
▪ BIP-O-Twist-Marker (BIP Biomed. Instrumente & Produkte GmbH)	110
▪ HydroMark (Mammotome)	54
▪ Tumark Professional (Somatex)	23
▪ KliniMark Clip (KLINIKA Medical GmbH)	19
▪ UltraClipII (Bard)	5
▪ andere	15
magnetischer Seed	35 (8,2)
Kohlenstoffsuspension	33 (7,7)
Radarmarker	4 (0,9)
gesamt	428 (100)

NACT = neoadjuvante Chemotherapie

Drittel der geplanten 3000 AXSANA-StudienteilnehmerInnen rekrutiert werden. Die Rekrutierung außerhalb Deutschlands hat im Januar 2021 begonnen, sodass das Erreichen des geplanten Rekrutierungszieles bis Ende 2025 realistisch erscheint [13].

Die hier präsentierten Daten deutscher StudienteilnehmerInnen belegen, dass die ALND und die TAD im klinischen Alltag entsprechend der Empfehlung der AGO die favorisierten Operationsverfahren in Deutschland sind. Mehr als ein Fünftel der PatientInnen hatte initial mehr als 3 suspekten axillären Lymphknoten. In den bisher publizierten Machbarkeitsstudien zur TAD ist die Gesamtzahl an PatientInnen mit höherer axillärer Tumorlast eher gering. In der SenTa-Studie, der mit 473 Fällen bisher größten prospektiven Multicenterstudie zur TAD nach NACT, lag der Anteil an PatientInnen mit mindestens 3 suspekten Lymphknoten vor NACT bei 28,8% (n = 136). Dabei konnte der TLN nach initialer Clipmarkierung im Vergleich zur Gruppe mit initial weniger als 3 suspekten Lymphknoten signifikant seltener erfolgreich entfernt werden. Eine FNR wurde für diese Subgruppe nicht angegeben [7]. Auch in die Studie von Caudle et al., in welcher der TLN präoperativ zusätzlich mit einem radioaktiven Jodseed markiert wurde, waren mit n = 58 (28%) PatientInnen mit mindestens 3 suspekten Lymphknoten eingeschlossen worden [6]. In den niederländischen Studien mit ausschließlicher Jodseedmarkierung des TLN, was in Deutschland strahlenschutzrechtlich nicht erlaubt ist, war diese PatientInnengruppe ebenfalls zugelassen. Bei Donker et al. betrug die Anzahl n = 41 (40%) [14]. Für die auf dem San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS) 2020 präsentierte RISAS-Studie mit insgesamt 227 Fällen liegen bisher keine Daten zu DR oder FNR in dieser Subgruppe vor [8]. Allein an den deutschen AXSANA-Studienzentren konnten für den Auswertungszeitraum von 21 Monaten bereits 144 PatientInnen mit mehr als 3 suspekten Lymphknoten in die Studie eingebracht werden. In diesen Fällen wurde mit 62,7% häufiger als in der Gruppe mit initial 1–3 suspek-

► **Tab. 4** Geplante axilläre Operation nach NACT abhängig vom ycN-Status (Subkohorte OP+, n = 313).

geplante Operation	Anzahl ycN+ (%)	Anzahl ycN0 (%)	Anzahl keine Angabe ycN (%)	Anzahl gesamt (%)
ALND	76 (69,7)	75 (36,9)	0 (0)	151 (48,2)
SLNB	2 (1,8)	5 (2,5)	0 (0)	7 (2,2)
TLNB	1 (1,0)	1 (0,5)	0 (0)	2 (0,7)
TAD	28 (25,7)	120 (59,1)	1 (100)	149 (47,6)
andere	2 (1,8)	2 (1,0)	0 (0)	4 (1,3)
gesamt	109 (100,0)	203 (100,0)	1 (100)	313 (100)

ALND = axilläre Lymphonodektomie; SLNB = Sentinel Lymph Node Biopsy; TLNB = Target Lymph Node Biopsy; TAD = Targeted Axillary Dissection

► **Tab. 5** Korrelation zwischen klinischem und pathologischem Lymphknotenstatus nach NACT (Subkohorte OP+, n = 313).

LK-Status nach NACT	Anzahl ypN0 (%)	Anzahl ypN+ (%)	Anzahl keine Angabe ypN (%)	Anzahl gesamt (%)
ycN0	138 (68,0)	64 (31,5)	1 (0,5)	203 (100)
ycN+	33 (30,3)	76 (69,7)	0 (0)	109 (100)
ycN keine Angabe	1 (100)	0 (0)	0 (0)	1 (100)

NACT = neoadjuvante Chemotherapie; LK = Lymphknoten

ten Lymphknoten (44,9%) eine ALND geplant, zu 28,4% jedoch eine TAD. Aufgrund der hohen TeilnehmerInnenzahl wird die AXSANA-Studie für PatientInnen mit hoher initialer axillärer Tumormass daher die dringend benötigten Daten sowohl zur Detektion als auch zur onkologischen Sicherheit (Rezidivraten) nach alleiniger TAD generieren.

Ob das klinische Ansprechen der axillären Lymphknoten nach NACT wie von der AGO empfohlen [4] ausschlaggebend für die Entscheidung für oder gegen eine operative Deeskalation sein sollte, ist aufgrund der hier präsentierten Daten kritisch zu diskutieren. Bei 31,0% der PatientInnen konnte eine Diskrepanz zwischen der klinischen Einschätzung und dem endgültigen histologischen Lymphknotenstatus beobachtet werden. Bei annähernd jeder 3. StudienteilnehmerIn wurden trotz ycN0 histopathologisch Lymphknotenmetastasen nachgewiesen oder aber eine axilläre pathologische Komplettremission erreicht, obwohl die Lymphknoten klinisch als suspekt eingeschätzt wurden. Die Sensitivität der Axillasonografie in unserem Kollektiv lag mit 52,8% niedriger als in einer kürzlich publizierten Metaanalyse mit 65% [15]. Durch die Sonografie konnte lediglich bei zwei Drittel der StudienteilnehmerInnen der pathologische Lymphknotenstatus korrekt eingeschätzt werden und damit nicht häufiger als mit der Palpation. Dies deckt sich mit bisher publizierten Studien [16].

Die alleinige SLNB wird bei initial nodal positivem Mammakarzinom aufgrund der in prospektiven, multizentrischen Studien nachgewiesenen FNR von > 10% [17, 18] weder von der AGO [4, 19] noch in der aktuellen S3-Leitlinie [3] nach NACT als axilläre Stagingmethode empfohlen und wurde auch an den deutschen AXSANA-Studienzentren nur bei 2,2% der PatientInnen geplant. Im Gegensatz dazu wird in mehreren internationalen Leitlinien die alleinige SLNB und nicht die TAD oder ALND als Standard empfohlen, wenn mehr als 2 SLN entfernt wurden und/oder eine Markierung mit Farbstoff und Technetium erfolgt ist [20]. Jedoch sollte bei der Planung einer alleinigen SLNB bedacht werden, dass der Anteil an PatientInnen, bei denen mindestens 3 SLN nach NACT detektierbar sind, in der multizentrischen deutschen SENTINA-Studie bei lediglich 34% lag [17].

Mit dem Ziel, nach NACT eine TLNB oder TAD durchzuführen, wurde bei 64,4% der deutschen AXSANA-PatientInnen der TLN markiert. Dies erfolgte in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle (83,4%) mit einem Metallclip. Im Gegensatz zur SenTa-Studie, in welcher zu 71% der Tumark Vision Clip verwendet wurde [7], wurden in der AXSANA-Studie in 63,5% der Fälle andere Clips platziert. Durch die genaue Dokumentation der verwendeten Clipfabrikate soll es nach Rekrutierungsende möglich sein, den Clip mit der besten Detektierbarkeit in der Axilla nach NACT zu identifizieren. Außer der Clipmarkierung wurden auch magnetische Seeds und Kohlenstoffsuspension in relevantem Umfang verwendet. Für die Tätowierung des TLN mit Kohlenstoff liegen Daten aus mehreren prospektiven Studien vor, welche hohe Detektionsraten von einheitlich über 90% belegen [21]. In der größten dieser Studien, der multizentrischen TATTOO-Studie, wurde für 110 Fälle eine DR für den TLN von 93,6% ermittelt. Die FNR lag mit 9,1%

[22] zwar höher als in der SenTa-Studie nach Clipmarkierung (4,3%) [7] und in der RISAS-Studie nach radioaktiver Jodseedmarkierung mit 3,5% [8], aber dennoch innerhalb des akzeptierten Cut-offs von 10%. Zur TLN-Markierung mit magnetischen Seeds vor NACT sind bisher keine prospektiven Daten als Volltextpublikation verfügbar. In der AXSANA-Studie werden darüber hinaus vielversprechende, radar- und radiofrequenzbasierte Systeme (Savi Scout, LOCALIZER) in Bezug auf ihre Erfolgsraten untersucht. Dadurch wird die AXSANA-Studie erstmals prospektive und multizentrisch erhobene Daten zum Vergleich aller verfügbaren Markierungstechniken für axilläre Lymphknoten liefern.

Durch das multizentrische, nicht interventionelle Studiendesign der AXSANA-Studie mit mehr als 100 rekrutierenden Zentren und Einbeziehung von Daten, welche durch ein Remote-Monitoring geprüft wurden, konnten in dieser Arbeit bereits 21 Monate nach Studienbeginn qualitativ hochwertige, repräsentative Daten zum Axillastaging nach NACT in Deutschland ermittelt werden. Nachteil des hier verwendeten Studiendesigns ist, dass durch die ausschließliche Auswertung monitorierter Datensätze zu einem Erhebungszeitpunkt bei noch nicht abgeschlossener Studie für die einzelnen untersuchten Fragestellungen ein jeweils unterschiedlich großer Datensatz analysiert wurde. Dadurch konnten zwar aktuell geprüfte Daten einer größtmöglichen Anzahl an PatientInnen für die jeweiligen Fragestellungen untersucht werden, jedoch muss die Auswertung nach Studienende für endgültige Aussagen abgewartet werden.

Schlussfolgerung

Die vorliegende Arbeit liefert erstmals repräsentative Daten zum axillären Staging nach NACT bei initial nodal positiven MammakarzinompatientInnen in Deutschland. Die Auswertung zeigt, dass die TAD neben der ALND in der klinischen Routine die häufigste Operation in diesem Kollektiv darstellt. Zur Markierung und Entfernung des TLN werden unterschiedliche Techniken angewendet. Die hier präsentierten Daten legen nahe, dass die klinische Einschätzung durch Palpation und Sonografie keine genaue Vorhersage des pathologischen Lymphknotenstatus nach NACT ermöglicht. Bei einem relevanten Anteil der PatientInnen, welche nach NACT keine Tumorzellen mehr in den Lymphknoten aufweisen, wird unnötigerweise eine ALND durchgeführt.

Die weitere konsequente internationale Rekrutierung in die AXSANA-Studie wird die Grundlage schaffen, um die verschiedenen operativen Stagingverfahren in der Axilla (ALND, SLNB, TAD, TLNB) erstmals mit einer ausreichenden Fallzahl hinsichtlich des onkologischen Outcomes, der Komplikationsraten und der Lebensqualität miteinander zu vergleichen. Die AGO empfiehlt daher ausdrücklich die Teilnahme an der AXSANA-Studie [4]. Die Endauswertung der AXSANA-Studie ist für 2030 geplant.

Supplement

Supplement 1: Die deutsche AXSANA-Studiengruppe.

Danksagung

Die Autoren danken Angelika Jursik, Jana Shabbir, Marina Mangold und Markus Höing für die umfangreiche und exzellente Koordination der AXSANA-Studie. Weiterhin gilt unser Dank allen MitarbeiterInnen an den Studienzentren, die aktiv an der AXSANA-Studie teilnehmen. Die AXSANA-Studie wird unterstützt durch die AGO Studiengruppe Mamma (AGO-B), die Claudia von Schilling Foundation for Breast Cancer Research, die Ehmman-Stiftung Savognin, die Arbeitsgemeinschaft für ästhetische, plastische und wiederherstellende Operationsverfahren in der Gynäkologie e. V. (AWOGyn), EndoMag, Merit Medical GmbH, Mammotome, die German Breast Group Forschungs GmbH (GBG) und die Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (NOGGO e.V.).

Interessenkonflikt

T. K. erhielt Honorare für Vorträge und beratende Tätigkeiten von Pfizer, Roche und NeoDynamics.

M. T. war beratend tätig für Amgen, AstraZeneca, Aurikamed, Becton & Dickinson, Biom'Up, Celgene, ClearCut, Clovis, Daiichi Sankyo, Eisai, Exact Sciences, Gilead Science, Lilly, MSD, Norgine, Neodynamics, Novartis, Onkowissen, Pfizer, pfm Medical, Pierre Fabre, Roche, RTI Surgical, Seagen und Sysmex. Er erhielt Manuskriptunterstützung von Amgen, Celgene, ClearCut, pfm medical, Roche, und Servier, Reisekosten von Amgen, Art Temp, AstraZeneca, Celgene, Cleracut, Clovis, Connect Medica, Daiichi Sankyo, Eisai, Exact Sciences, Hexal, I-Med-Institute, Lilly, MCI, Medtronic, MSD, Norgine, Novartis, Omniamed, Pfizer, pfm Medical, Roche und RTI Surgical, Kongresskostenübernahmen von Amgen, AstraZeneca, Celgene, Daiichi Sankyo, Hexal, Novartis, Pfizer und Roche, Vortragshonorare von Amgen, Art Temp, AstraZeneca, Celgene, Clovis, Connect Medica, Eisai, Genomic Health, Gilead Science, Hexal, I-Med-Institute, Jörg Eickeler, Lilly, MCI, Medtronic, MSD, Novartis, Omniamed, Pfizer, pfm Medical, Roche, RTI Surgical, Seagen, Sysmex und Vifor und Studienunterstützung von Endomag und Exact Sciences.

M. P. L. war beratend für Lilly, AstraZeneca, MSD, Novartis, Pfizer, Eisai, Gilead, Exact Sciences, Daiichi Sankyo, Grünenthal, Pierre Fabre, PharmaMar, Samantree, Sysmex und Roche tätig. Er hielt Vorträge für Lilly, Roche, MSD, Novartis, Pfizer, Exact Sciences, Daiichi Sankyo, Gilead, Grünenthal, AstraZeneca, pfm, Samantree und Eisai, erhielt Reisekosten von Roche und Pfizer und ist im Editorial Board bei medac.

S. L. erhielt Honorare bzw. Forschungsunterstützung von Abbvie, AstraZeneca, Celgene, Daiichi Sankyo, Gilead, Novartis, Pfizer, Pierre Fabre, Prime/Medscape, Roche und Samsung. Weiterhin ist sie beratend tätig für Abbvie, Amgen, AstraZeneca, Bayer, BMS, Celgene, Daiichi Sankyo, Eirgenix, GlaxoSmithKline, Gilead, Lilly, Merck, Novartis, Pfizer, Pierre Fabre, Prime/Medscape, Puma, Roche und Seagen und ist Mitglied der GBG Forschungs GmbH.

H.-C. K. hat Honorare und Reisekostenunterstützung erhalten von Carl Zeiss meditec, Theraclion, Novartis, Amgen, AstraZeneca, Pfizer, Roche, Daiichi Sankyo, Tesaro, MSD, Onkowissen, Eli Lilly, SurgVision, Exact Sciences und Genomic Health und hält Anteile von Theraclion und Phaon Scientific.

M. W. hat Honorare erhalten für Vorträge und beratende Tätigkeiten von Pfizer, Roche, Novartis, Lilly, GlaxoSmithKline und AstraZeneca.

S. P. erhielt Honorare für beratende Tätigkeiten von Becton & Dickinson, Grünenthal, Sysmex Deutschland, Sysmex Europe, Endomag, pfm medical AG, NeoNavia, NeoDynamics und Triconmed sowie Unterstützungen für Fortbildungen von Roche und für Reisetätigkeiten von Motiva.

D. W. hat Honorare für Vorträge und beratende Tätigkeiten von Roche und Pfizer erhalten.

M. H. hat Vortragshonorare von Roche und Novartis erhalten.

M. U. erhielt Honorare für Vorträge und beratende Tätigkeiten von Abbvie, Amgen, AstraZeneca, BMS, Celgene, Daiichi Sankyo, Eisai, Gilead, GlaxoSmithKline, Lilly, Molecular Health, MSD Merck, Mundipharma,

Mylan, Myriad Genetics, Novartis, Pierre Fabre, Pfizer, Roche, Sanofi Aventis und Saegen.

M. B.-P. erhielt Honorare für Vorträge und beratende Tätigkeiten von Roche, Novartis, Pfizer, Eli Lilly, Eisai, GlaxoSmithKline, Seagen, Daiichi Sankyo, pfm medical AG und AstraZeneca, und Studienunterstützung von Exact Sciences.

Die AXSANA-Studie wird finanziell von der AGO-B, der Claudia von Schilling Foundation for Breast Cancer Research, der Ehmman-Stiftung Savognin, der AWOGyn, EndoMag, der Merit Medical GmbH und Mammotome unterstützt. Die Sponsoren der Studie hatten weder auf das Protokoll noch auf die Studiendurchführung Einfluss.

Literatur

- [1] Riedel F, Hoffmann AS, Moderow M et al. Time trends of neoadjuvant chemotherapy for early breast cancer. *Int J Cancer* 2020; 147: 3049–3058
- [2] Morrow M, Khan AJ. Locoregional Management After Neoadjuvant Chemotherapy. *J Clin Oncol* 2020; 38: 2281–2289
- [3] Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF). Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. Online (Stand: 20.03.2022): https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Mammakarzinom_4_0/Version_4.4/LL_Mammakarzinom_Langversion_4.4.pdf
- [4] Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. Kommission Mamma. Online (Stand: 30.05.2022): https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/_leitlinien/kommission_mamma/2022/Einzeldateien/AGO_2022D_08_Operative_Therapie_des_MaCa_onkl_Aspekte.pdf
- [5] Simons JM, van Nijnatten TJA, van der Pol CC et al. Diagnostic Accuracy of Different Surgical Procedures for Axillary Staging After Neoadjuvant Systemic Therapy in Node-positive Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Surg* 2019; 269: 432–442
- [6] 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
- [7] Kuemmel S, Heil J, Rueland A et al. A Prospective, Multicenter Registry Study to Evaluate the Clinical Feasibility of Targeted Axillary Dissection (TAD) in Node-Positive Breast Cancer Patients. *Ann Surg* 2020. doi:10.1097/sla.0000000000004572
- [8] Simons J, v Nijnatten TJA, Koppert LB et al. Abstract GS1-10: Radioactive Iodine Seed placement in the Axilla with Sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: Results of the prospective multicenter RISAS trial. *Cancer Res* 2021; 81 (4_Supplement): GS1-10. doi:10.1158/1538-7445.SABCS20-GS1-10
- [9] Samiei S, Simons JM, Engelen SME et al. Axillary Pathologic Complete Response After Neoadjuvant Systemic Therapy by Breast Cancer Subtype in Patients With Initially Clinically Node-Positive Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Surg* 2021. doi:10.1001/jamasurg.2021.0891
- [10] Liedtke C, Thill M. AGO Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Patients with Early Breast Cancer: Update 2016. *Breast Care (Basel)* 2016; 11: 204–214
- [11] Ditsch N, Untch M, Thill M et al. AGO Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Patients with Early Breast Cancer: Update 2019. *Breast Care (Basel)* 2019; 14: 224–245
- [12] Kuehn T, de Boniface J, Gentilini O et al. AXSANA-Protokoll Version 5.1, 07.01.2021. Online (Stand: 20.03.2022): https://www.eubrest.com/userfiles/downloads/axsana/AXSANA_Protokoll_Deutsch_Version_5.1.pdf
- [13] ClinicalTrials.gov. AXillary Surgery After NeoAdjuvant Treatment (AXSANA). Online (Stand: 20.03.2022): <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04373655>

- [14] Donker M, Straver ME, Wesseling J 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
- [15] Samiei S, de Mooij CM, Lobbes MBI et al. Diagnostic Performance of Noninvasive Imaging for Assessment of Axillary Response After Neoadjuvant Systemic Therapy in Clinically Node-positive Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Surg* 2021; 273: 694–700
- [16] Banys-Paluchowski M, Gruber IV, Hartkopf A et al. Axillary ultrasound for prediction of response to neoadjuvant therapy in the context of surgical strategies to axillary dissection in primary breast cancer: a systematic review of the current literature. *Arch Gynecol Obstet* 2020; 301: 341–353. doi:10.1007/s00404-019-05428-x
- [17] 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
- [18] Boughey JC, Suman VJ, Mittendorf EA et al. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer: the ACOSOG Z1071 (Alliance) clinical trial. *JAMA* 2013; 310: 1455–1461
- [19] Friedrich M, Kuehn T, Janni W et al. AGO recommendations for the surgical therapy of the axilla after neoadjuvant chemotherapy: 2021 Update. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2021; 81: 1112–1120
- [20] Banys-Paluchowski M, Gasparri ML, de Boniface J et al.; The Axsana Study Group. Surgical Management of the Axilla in Clinically Node-Positive Breast Cancer Patients Converting to Clinical Node Negativity through Neoadjuvant Chemotherapy: Current Status, Knowledge Gaps, and Rationale for the EUBREAST-03 AXSANA Study. *Cancers (Basel)* 2021; 13: 1565. doi:10.3390/cancers13071565
- [21] Hartmann S, Stachs A, Kühn T et al. Targeted Removal of Axillary Lymph Nodes After Carbon Marking in Patients with Breast Cancer Treated with Primary Chemotherapy. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2021; 81: 1121–1127
- [22] Hartmann S, Kühn T, de Boniface J et al. Carbon tattooing for targeted lymph node biopsy after primary systemic therapy in breast cancer: prospective multicentre TATTOO trial. *Br J Surg* 2021; 108: 302–307