

Aus der Universitätsfrauenklinik Rostock am Klinikum Südstadt Rostock
Direktor: Prof. Dr. med. habil. Bernd Gerber

**Axillachirurgie nach neoadjuvanter Chemotherapie beim
initial nodal-positiven Mammakarzinom in Deutschland –
Daten aus der AXSANA-Studie**

Inauguraldissertation
zur
Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin
der Universitätsmedizin Rostock

vorgelegt von

Sarah Fröhlich, geb. am 16.12.1988 in Rostock

Rostock, den 14.10.2024

Gutachter:

PD Dr. med. habil. Steffi Hartmann

Oberärztin Mammadiagnostik der Universitätsfrauenklinik am
Klinikum Südstadt Rostock

PD Dr. med. habil. Natalia Krawczyk

Ltd. Oberärztin der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe am
Universitätsklinikum Düsseldorf

Prof. Dr. med. Guido Hildebrandt

Direktor der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie –
Universitätsmedizin Rostock

Jahr der Einreichung: 2024

Jahr der Verteidigung: 2025

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	6
1.1. Entwicklung der Axillachirurgie beim Mammakarzinom – von der Therapie zum Staging	6
1.2. Bedeutung der Deeskalation in der Axillachirurgie beim Mammakarzinom.....	8
1.2.1. Aktuelle Empfehlung bei cN0 und primärer operativer Therapie.....	9
1.2.2. Aktuelle Empfehlung bei pN+ und primärer operativer Therapie	9
1.3. Operatives Axilla-Management nach NACT	10
1.3.1. Empfehlung bei cN0 vor NACT	10
1.3.2. Empfehlung bei cN+ vor NACT	11
1.3.2.1. TLN - Markierung und operative Entfernung	12
1.4. Zielsetzung der Arbeit.....	14
2. Material und Methoden	15
2.1. AXSANA – Studie	15
2.2. Patientinnenkollektiv	18
2.3. Statistische Methoden	19
3. Resultate	20
3.1. Beschreibung des Studienkollektivs.....	20
3.2. TLN - Markierungstechnik.....	22
3.3. Geplantes axilläres Stagingverfahren nach NACT (Kohorte Deutschland)	24
3.4. Detektionsrate des TLN abhängig von klinisch-pathologischen Parametern (Kohorte Deutschland).....	28
3.5. Lost-Marker-Rate (Kohorte Deutschland)	36
3.6. Detektionsrate clipmarkierter TLN abhängig von klinisch-pathologischen Parametern (Kohorte Deutschland)	37
4. Diskussion	42
5. Methodenkritik.....	54
6. Zusammenfassung	55

7. Thesen	57
8. Anhang	59
8.1. Literaturverzeichnis.....	59
8.2. Abbildungsverzeichnis	69
8.3. Tabellenverzeichnis	70
8.4. Abkürzungsverzeichnis	71
8.6. Curriculum vitae.....	74
8.7. Eidesstattliche Erklärung	78
8.8. Danksagung	79

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird auf die durchgehende Verwendung männlicher, weiblicher und diverser Sprachformen verzichtet. Sämtliche männliche oder weibliche Personenbezeichnungen gelten für jegliches Geschlecht.

1. Einleitung

1.1. Entwicklung der Axillachirurgie beim Mammakarzinom – von der Therapie zum Staging

Aus welchem Grund erhält eine Mammakarzinompatientin die operative Entfernung von axillären Lymphknoten?

Im 18. Jahrhundert postulierte der französische Chirurg Henri-Francois LeDran, dass die Prognose der Patientin besser war, wenn die Brust und die axillären Lymphknoten entfernt wurden [1].

William Stewart Halsted führte 1894 die erste radikale Mastektomie durch. Hierbei werden neben dem Brustdrüsenkörper (Mastektomie), die axillären Lymphknoten (axilläre Lymphonodektomie) und der Musculus pectoralis major entfernt [1, 2]. Bis Mitte des 20. Jahrhunderts gehörte diese Operation (OP) zum Routinerepertoire der operativen Senologie – als Goldstandard der radikalen Therapie, um alle Tumorzellen operativ zu entfernen.

Fisher et al. konnten 1993 publizieren, dass der axilläre Nodalstatus der wichtigste klassische Prognosefaktor beim frühen, nicht metastasierten Mammakarzinom war [3].

Bei der axillären Lymphonodektomie (ALND) wird die Entfernung von mindestens 10 Lymphknoten des Level I und II der Axilla angestrebt [4]. Dies kann einhergehen mit Komplikationen und Spätfolgen. Lymphödem oder Erysipel des Armes, Serombildung, Einschränkungen in der Armbeweglichkeit, axillary web syndrome (postoperativer druckdolenter subkutaner Bindegewebsstrang) oder Sensibilitätsausfälle am Oberarm sind hierbei exemplarisch zu nennen [5, 6].

War bis dato die Entfernung der Lymphknoten per ALND die alleinige Chance den Nodalstatus zu definieren, wurde mit der Entwicklung der Sentinel-Lymphknoten-Biopsie (SLNB) ein neuer Meilenstein in der Axilla-Chirurgie etabliert. 2001 wurde die alleinige SLNB bei klinischer und pathologischer Nodalnegativität (cN0/ pN0) und primärer Operation in den klinischen Alltag eingeführt. Dieser zielgerichtete, gewebeschonende Eingriff senkte die Komplikationsrate bei der cN0-Patientin:

- Schmerzen/ Sensibilitätsausfälle des Armes: 31% (ALND) vs. 11% (SLNB)
- Reduktion der Lebensqualität: 35% (ALND) vs. 23% (SLNB)
- Lymphödem des Armes: 10-20% (ALND) vs. 5-7% (SLNB)

Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass die ALND keinen Überlebensvorteil gegenüber der SLNB bietet [4, 7, 8].

Die meisten Mammakarzinome werden heute in frühen Stadien diagnostiziert. 81% der Screeningpatientinnen waren 2021 nodal-negativ [9]. Um die Therapie festzulegen ist die Tumorbiologie entscheidend und der Nodalstatus rückte weiter in den Hintergrund.

Dennoch wird der Nodalstatus in folgenden klinischen Situationen zur Festlegung der optimalen Therapie benötigt:

Nodalstatus	empfohlene Therapie
ab pN2a	Indikation zur Radiatio des Lymphabflussgebietes [10]
pN ^a und Luminal-B Tumore	Indikation zur Chemotherapie [11]
pN+, HR ^b und hohes Rezidivrisiko	erweiterte antihormonelle Therapie für 6.-10. Jahr und Beginn der antihormonellen Therapie mit einem Aromataseinhibitor [12]
pN+ und HER2 ^c	Indikation zur adjuvanten dualen HER2-targeted-Therapie (Trastuzumab und Pertuzumab) [11]
pN+, HR+ und HER2 ^d	adjuvante Therapie mit Abemaciclib [11]
pN+ und gBRCA ^e , TNBC ^f oder HR+/ HER2-	postneoadjuvant PARP ^g -Inhibitor [11]

^ahistologisch nodal-positiv, ^bHormonrezeptor-positiv, ^cHuman epidermal growth factor receptor 2-positiv, ^dHuman epidermal growth factor receptor 2-negativ, ^egermline Breast Cancer, ^ftriplenegatives Mammakarzinom, ^gPoly(ADP-Ribose)-Polymerasen

Tabelle 1: Therapieempfehlungen abhängig vom Nodalstatus (Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. Kommission Mamma (AGO))

Zusammenfassend dient die Entfernung axillärer Lymphknoten beim Mammakarzinom heutzutage nicht zur Therapie, sondern als Stagingverfahren.

1.2. Bedeutung der Deeskalation in der Axillachirurgie beim Mammakarzinom

Seit 1977 wurde das Konzept der SLNB als Alternative zur ALND beim Mammakarzinom untersucht [13]. Hierbei wird der erste „Wächter“ – Lymphknoten des Lymphabstroms der Mamma markiert. Aktuell wird die Markierung des Sentinellymphknotens (SLN) mit unterschiedlichen Substanzen durchgeführt. Dazu gehören ^{99m}Tc-Technetium Kolloid, Indocyaningrün (ICG), Superparamagnetic Iron Oxide (SPIO) und eine Farbmarkierung (Patentblau/ Methylblau) [14].

Mit einer Falsch-negativ-Rate (FNR) unter 10% und einer Detektionsrate (DR) über 90% gilt die SLNB als sichere Methode zum Staging in der Axilla und hat keine Auswirkungen auf das krankheitsfreie Überleben (disease-free survival, DFS) oder das Gesamtüberleben (overall survival, OS) [15].

Laut Empfehlung der S3-Leitlinie und der AGO sollte die SLNB bei klinisch unauffälligen Lymphknoten durchgeführt werden, um den histologischen Nodalstatus in der Axilla zu bestimmen [14, 16]. So können gezielt pN+-Patientinnen identifiziert werden, die ein höheres Risiko für ein Lokalrezidiv oder eine Fernmetastasierung haben. Im Vergleich zur ALND konnte durch *Lyman et al.* gezeigt werden, dass die Schulter-Arm-Morbidität bei der SLNB deutlich reduziert ist [17].

Mit der Publikation der Daten aus der *ACOSOG-Z0011*-Studie konnte ein nächster Schritt der Deeskalation in der Axillachirurgie eingeleitet werden. Patientinnen mit brusterhaltender Therapie und anschließender Bestrahlung der Brust hatten bei ein- oder zwei befallenen Lymphknoten in der SLNB nicht den Vorteil einer Risikoreduktion eines axillären Rezidivs, wenn sie eine komplettierende Axilladisektion (cALND) erhielten. Das 10-Jahres-Gesamtüberleben lag in der SLNB-Gruppe bei 86,3% und in der ALND-Gruppe bei 83,6% [18, 19].

Aktuell sollte laut S3-Leitlinie „das axilläre Staging [...] Bestandteil der operativen Therapie des invasiven Mammakarzinoms sein“ [16]. Doch kann bei günstiger Prognose auch auf die SLNB verzichtet werden?

Um diese Fragestellung zu beantworten, wurden Patientinnen mit einem frühen, klinisch nodal-negativen Mammakarzinom in die *SOUND-* (cT1) und die *INSEMA-* (cT1 und cT2) Studie eingeschlossen [20, 21].

Erste Ergebnisse der *INSEMA* zeigen, dass die Patientinnen im no-SLNB-Arm signifikant weniger Arm- und Brustsymptome bis 18 Monate postoperativ haben [22]. Die onkologische Endauswertung (primary outcome = invasive disease-free survival,

iDFS) der *INSEMA* wird für Ende 2024 erwartet. In der *SOUND*-Studie (pT1-Tumor, brusterhaltende Therapie) wurde das 5-Jahres distant-disease-free-survival (DDFS) als primärer Endpunkt festgelegt. Diese lag im SLN-Arm bei 97,7% und in der no-axillary-surgery-group bei 98% (p=0,665) [21].

1.2.1. Aktuelle Empfehlung bei cN0 und primärer operativer Therapie

Sind die Lymphknoten palpatorisch und bildgebend unauffällig, so empfiehlt die S3-Leitlinie (S3) (2021) das axilläre Staging mittels SLNB (S3 starker Konsens). Patientinnen mit einem pT1 oder pT2 nach BET und SLNB mit ein – zwei befallenen SLN und geplanter Radiatio sollten keine cALND (S3 Konsens). Auch bei Mikrometastasen im SLN wird bei geplanter Radiatio keine cALND empfohlen (S3 starker Konsens) [16].

Die Arbeitsgemeinschaft gynäkologische Onkologie Kommission Mamma empfiehlt 2024 ebenfalls bei cN0 und primärer Operation die SLNB (AGO ++). Konträr zur S3-Leitlinie ist laut AGO aber auch in bestimmten Fällen der Verzicht auf eine axilläre Operation möglich. Bei cT1 – 2 kann auf eine SLNB analog der *SOUND*-Studie verzichtet werden (AGO +). Auf die SLNB sollte bei einer Mastektomie nicht verzichtet werden. Des Weiteren wird bei befallenem SLN und erfolgter Ablatio mammae die cALND empfohlen [23], da im Gegensatz zur brusterhaltenden Operation nach einer Mastektomie nicht immer bestrahlt wird.

Lediglich wenn die Patientin ≥ 70 Jahre alt ist, begleitende Komorbiditäten hat und der Tumor HR+/ HER2- und ≤ 20 mm (pT1) ist, kann auf das operative axilläre Staging unabhängig davon, ob eine brusterhaltende Operation oder eine Mastektomie durchgeführt wurde, verzichtet werden (AGO +).

1.2.2. Aktuelle Empfehlung bei pN+ und primärer operativer Therapie

Bei klinisch suspekten Lymphknoten wird sowohl von der AGO, als auch von der S3-Leitlinie empfohlen die ALND zur lokoregionären Tumorkontrolle durchzuführen (AGO +, S3: starker Konsens) [14].

1.3. Operatives Axilla-Management nach NACT

Die Empfehlungen zum Ausmaß der axillären Chirurgie bei primär operativ behandeltem Mammakarzinom können nicht ohne Weiteres auf die Situation nach neoadjuvanter Chemotherapie (NACT) übertragen werden. So haben nach NACT in situ nachweisbare axilläre Lymphknotenmetastasen eine andere prognostische Bedeutung, da es sich um chemotherapieresistente Tumorzellen handelt [24]. Zusätzlich ist die Rate an weiteren befallenen axillären Lymphknoten bei Patientinnen mit metastatisch befallenen SLN höher als bei primär operierten Patientinnen [25].

Shirzadi et al. haben in einer Metaanalyse von 2019 die SLNB in Bezug auf FNR und DR nach NACT bei cN0 und cN+ untersucht. In dieser Metaanalyse sind auch multizentrische, prospektive Studien ausgewertet worden (*SENTINA* [26] , *ACOSOG Z1071* [27]). Bei cN0 wurde eine FNR von 7% und eine DR von 94% für den SLN ermittelt. Somit sind die „sicheren“ cut-off-Grenzen (FNR <10%, DR >90%) hier erreicht.

Bei den klinisch nodal-positiven (cN+) Patientinnen wurden diese nicht erreicht (FNR 13%, DR 89%) [28]. Dies kann an fibrotischen Veränderungen der Lymphbahnen durch die NACT liegen [26, 27, 29, 30].

1.3.1. Empfehlung bei cN0 vor NACT

Die S3-Leitlinie Mammakarzinom empfiehlt bei cN0 nach erfolgter NACT die SLNB (S3 Konsens) [16].

Die AGO empfiehlt bei cN0 nach erfolgter NACT ebenfalls die SLNB (AGO ++). Bei Mikrometastasierung des SLN (ypN1mi(sn)) und bei ypN1(sn) wird durch die AGO die komplettierende ALND empfohlen (AGO + bzw. ++). Bei ypN0(i+)(sn) gibt es keine Empfehlung zur cALND (AGO +/-) [23].

Für die SLNB nach NACT bei initial nodal-negativer Patientin sind die Detektionsrate und die Falsch-Negativ-Rate mit denen der primär operierten Patientin vergleichbar [28, 31]. Mit der *Ganea-2 Studie* konnte auch gezeigt werden, dass die axilläre Rezidivrate nach SLNB bei cN0 und erhaltener NACT im Vergleich zur ALND nicht erhöht ist. Das 3-Jahres-OS lag in der cN0-Gruppe mit alleiniger SLNB bei 97,2%, das 3-Jahres-DFS bei 97,8% [32].

1.3.2. Empfehlung bei cN+ vor NACT

Nach erhaltener NACT konvertieren abhängig vom Rezeptorstatus bis zu 60% (HER2+, HR-) der Patientinnen von cN+ zu ycN0 (klinisch nodal-negativ nach NACT) [33, 34].

Initial nodal-positive Mammakarzinome mit abgeschlossener NACT sollten, so die S3-Leitlinie (Stand Juni 2021), die ALND erhalten (S3 Konsens). Dabei ist es unbedeutend, ob es eine Konversion zu ycN0 gab oder nicht.

Die AGO gibt drei Empfehlungen zum Procedere nach NACT (**Abbildung 1**). Bei ycN+ (klinisch nodal-positiv nach NACT) sollte die ALND durchgeführt werden (AGO ++). Bei ycN0 kann die ALND durchgeführt werden (AGO +). Doch ebenso ist bei zuvor markiertem Target Lymph Node (TLN) und initial maximal 1-3 suspekten Lymphknoten nach NACT auch die Targeted Axillary Dissection (TAD) durchführbar (AGO +).

Eine alleinige SLNB ist nicht der empfohlene Standard (AGO +/-) aufgrund der DR < 90% und FNR > 10% [28].

Sind nach erfolgter Operation die Lymphknoten befallen (ypN+) bzw. sind Mikrometastasen nachweisbar (ypN1mi) sollte eine cALND erfolgen (AGO +). Bei isolierten Tumorzellen im SLN oder TLN (ypN0i+) ist dies nicht eindeutig empfohlen (AGO +/-) [23].

Axilläre operative Interventionen bei NACT (cN+)							Oxford				
							LoE	GR	AGO		
cN-Status (vor NACT)	pN-Status (vor NACT)	ycN-Status (nach NACT)	Axilläre operative Intervention (nach NACT)	AGO	ypN-Status (nach NACT und Operation)	Operative Konsequenz aus Histobefund					
cN+*	pN+cN*	ycN0	ALND	+	ypN0 / ypN+	Keine	2b	B	++		
			TAD	+	ypN0	Keine	2b	B	+		
					ypN0 (+)	ALND	2b	B	+/-		
					ypN+ inkl. ypN1mi	ALND	2b	B	+		
			SLNE	+/-	ypN0	Keine	2b	B	+/-		
					ypN0 (+)	ALND	2b	B	+/-		
				ypN+ inkl. ypN1mi	ALND	2b	B	+			
		TLNE	+/-	ypN0	keine	2b	B	+/-			
				ypN0 (+)	ALND	3b	B	+/-			
				ypN+ inkl. ypN1mi	ALND	3b	B	+			
				ycN+**	ALND	++	ypN0 / ypN+	Keine	2b	B	++

* Studienbeteiligung an AXSANA empfohlen; **Cave: In 30,3% falsch-positive Befunde, ggf. CNB

Abbildung 1: Empfehlung der AGO zu axillären operativen Interventionen bei NACT (cN+) (2024) [23]

1.3.2.1. TLN - Markierung und operative Entfernung

Als TLN wird der initial suspektteste axilläre Lymphknoten, welcher vor NACT markiert wurde, bezeichnet. Die Markierung wird vor Beginn der NACT durchgeführt, mit der Prämisse, gezielt diesen Lymphknoten nach Beendigung der NACT entfernen zu können und so die residuale axilläre Tumorlast zu bestimmen. Diese gezielte Entfernung wird als Target Lymph Node Biopsy (TLNB) bezeichnet.

Die AGO empfiehlt die Kombination aus SLNB und TLNB – die TAD. Abhängig von dem verwendeten Marker ist eine prä- und/ oder intraoperative Lokalisation des TLN nötig. Aktuell gibt es in Deutschland die Möglichkeit den Lymphknoten mit einem Clip/Coil, mit Kohlelösung, mit einem magnetischen Seed, mit einem Radarmarker oder mit einem Radiofrequenzmarker (RFID) zu markieren [23]. Es gibt keine Daten aus klinischen Studien, die die Detektierbarkeit der verschiedenen Marker nach NACT, direkt miteinander vergleichen. In allen Studien wurden bis dato immer nur einzelne Markierungsverfahren untersucht. Daher wird keine der Markierungsmethoden für den TLN von der AGO zurzeit als zu bevorzugender Standard empfohlen. International ist auch eine Markierung mit einem radioaktiven Seed zugelassen. Dies ist in Deutschland aus strahlenschutzrechtlichen Gründen nicht erlaubt [23, 35].

Caudle et al. beschrieb 2015 die TAD das erste Mal mit einer kleinen Patientinnenzahl (n=12) [36]. In einer weiteren Arbeit 2016 wurden von ebendieser 208 Patientinnen eingeschlossen. Es wurde eine FNR des SLN von 10,1% beschrieben. Die FNR des TLN lag bei 4,6%. Die FNR für die TAD betrug 2,0% [37].

Die bis dato größte Patientinnengruppe (n=473) zur klinischen Durchführbarkeit und Sicherheit der TAD hatte *Kümmel et al.* in der *SenTa*-Studie rekrutiert. Hier war in 64,8% der TLN = SLN. Die FNR lag in diesem Fall für die TAD bei 4,3% (FNR TLNB 7,3%) [38, 39]. In einer Metaanalyse von *Swarnkar et al.* aus 2021 konnte für die TAD mit unterschiedlichen Markierungstechniken eine FNR von 5,2% beschrieben werden [40].

Dux et al. hatte retrospektiv 292 Patientinnen mit cN+ und NACT in 2 OP-Gruppen aufgeteilt: 75% erhielten die ALND, 25% die TAD. Dabei zeigte sich, dass die ALND das Auftreten des axillären Rezidivs nicht reduzierte oder die Gesamtüberlebenszeit nicht verlängerte [41].

In der *OMA*-Studie von *Montagna et. al* wurde retrospektiv das onkologische Outcome zwischen SLNB und TAD verglichen. Die 3-Jahres-Rate der axillären

Rezidive lag bei 0,8% (SLNB) vs. 0,5% (TAD) ($p=0,55$), die 3-Jahres-Rezidiv-Rate bei 7,3% vs. 7,8% ($p=0,60$) [42].

Um das optimale operative axilläre Staging bei initial nodal-positiven Mammakarzinompatientinnen bestimmen zu können, empfehlen sowohl die S3-Leitlinie [16], als auch die AGO [23] die Einbindung der Patientinnen in klinische Studien – wie die AXSANA-Studie. Denn bis dato gibt es keine prospektiven Daten aus Studien, die die verschiedenen axillären Eingriffe für dieses Patientinnenklientel hinsichtlich onkologischen Outcomes vergleichen. Zudem wurden in allen bisher zur TAD durchgeführten Studien lediglich einzelne Markierungsverfahren hinsichtlich ihrer Durchführbarkeit untersucht, die verschiedenen Techniken aber nicht innerhalb einer Studie miteinander verglichen.

1.4. Zielsetzung der Arbeit

Ziel der Arbeit war es zu untersuchen, wie die aktuellen Empfehlungen der S3-Leitlinie und der AGO zum operativen axillären Staging bei initial nodal-positivem Mammakarzinom bei Konversion zu ycN0 im klinischen Alltag an deutschen Brustzentren umgesetzt werden.

Auch die verschiedenen Markierungstechniken des TLN bezüglich ihrer Detektionsrate und Rate der lost-Marker sollten direkt miteinander verglichen werden. Zusätzlich sollte ermittelt werden, ob einzelne klinisch-pathologische Parameter die Detektierbarkeit des TLN signifikant beeinflussen.

Da in Deutschland am häufigsten Clips zur Markierung des TLN vor NACT eingesetzt werden [43], sollte für Patientinnen mit clipmarkiertem TLN erstmals ein Vergleich der Detektierbarkeit hinsichtlich verwendetem Clipfabrikat und Lokalisationstechnik erfolgen.

2. Material und Methoden

2.1. AXSANA – Studie

In dieser Arbeit wurden Daten von Patientinnen aus der AXSANA-Studie (AXillary Surgery After NeoAdjuvant Treatment/ EUBREAST-03/ NCT04373655) ausgewertet. Die AXSANA-Studie ist eine internationale, prospektive, nicht-interventionelle, multizentrische Registerstudie zur Bewertung verschiedener leitlinienkonformer Operationsverfahren in der Axilla (SLNB, TLNB, TAD, ALND) nach NACT bei initial nodal-positiven Mammakarzinompatientinnen mit Konversion zu ycN0. Die Studie wurde von der EUBREAST (European Breast Cancer Research Association of Surgical Trialists) – Studiengruppe initiiert.

Die Rekrutierung wurde im Juni 2020 begonnen und ist aktuell noch nicht abgeschlossen. Die federführende Ethikkommission hat Ihren Sitz an der medizinischen Fakultät der Rheinisch-Westfälischen Technischen Hochschule Aachen und erteilte ein positives Votum.

Folgende Einschlusskriterien wurden im Studienprotokoll festgelegt:

- schriftliche Einwilligungserklärung
- stanzbioptisch gesichertes primäres, invasives Mammakarzinom
- cN+ (gesichert mittels Stanzbiopsie/ Feinnadelaspiration oder Vorhandensein von bildgebend hochsuspekten axillären Lymphknoten)
- cT1-cT4c und geplante neoadjuvante Systemtherapie
- weibliche/ männliche Patienten im Alter von ≥ 18 Jahren

Folgende Ausschlusskriterien wurden definiert: fernmetastasiertes Mammakarzinom, lokoregionäres Rezidiv eines Mammakarzinoms, inflammatorisches Mammakarzinom, extramammäres Mammakarzinom, bilaterales Mammakarzinom, Zustand nach Mammakarzinom, DCIS oder anderweitigem invasivem Malignom, nachgewiesene oder vermutete supraklavikuläre oder parasternale Lymphknotenmetastasierung, axilläre Operation vor der NACT (z.B. SLNB oder Lymphknotensampling), Schwangerschaft zum Zeitpunkt der Studienaufnahme, weniger als 4 Zyklen der NACT appliziert, fehlende Operationsfähigkeit [44].

Die Art des axillären operativen Eingriffs nach NACT wird von den Studienzentren entsprechend den jeweils geltenden nationalen und internationalen Standards festgelegt.

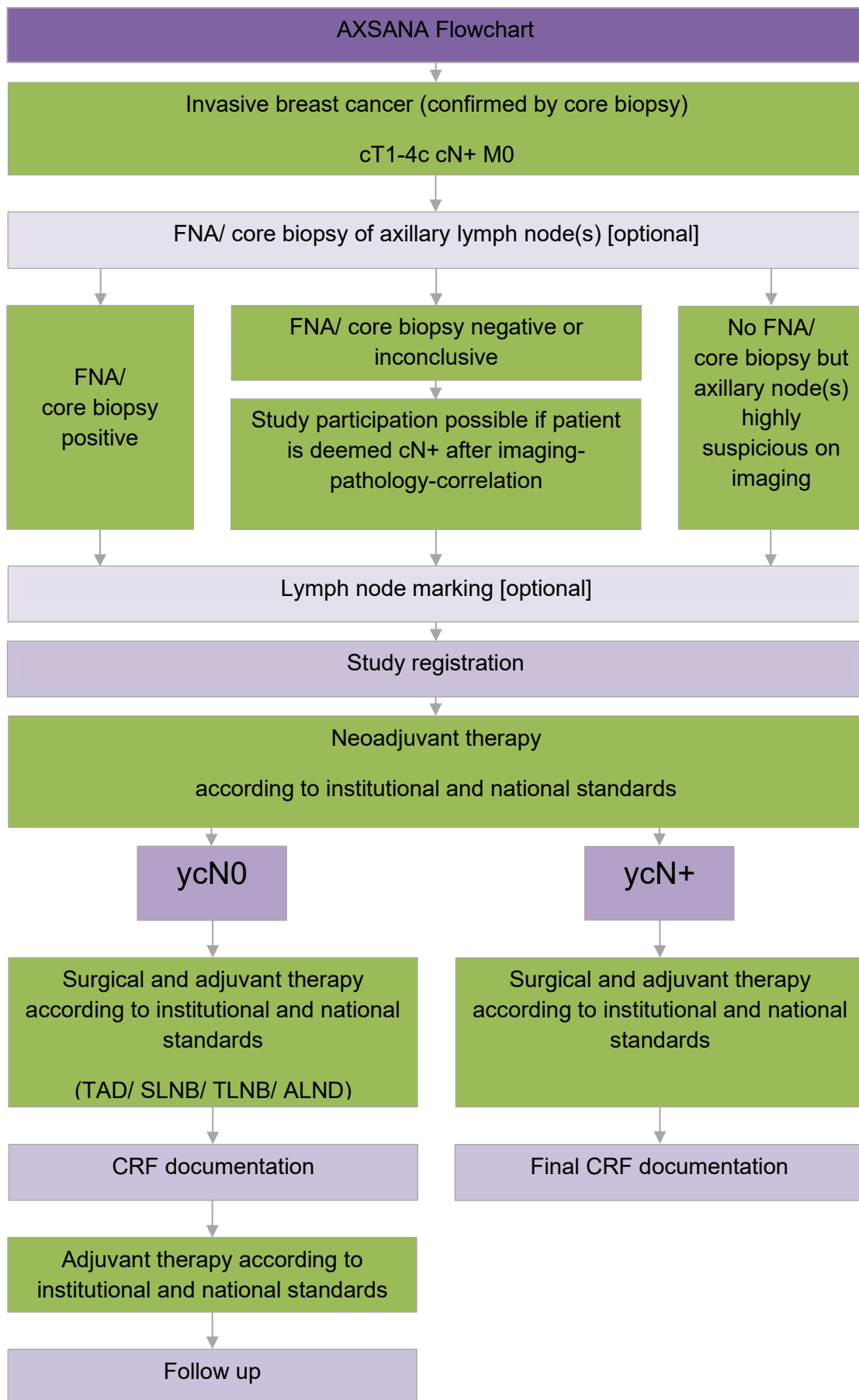


Abbildung 2: AXSANA Flowchart [45]

In **Abbildung 2** wurde der Studienablauf der AXSANA-Studie dargestellt.

Nach erreichtem Rekrutierungsziel wurde die AXSANA-Studie seit dem 01.02.2024 als offenes Register (AXSANA Plus) nach Einholung eines zustimmenden Votums der Ethikkommission der Universität Lübeck fortgeführt. Hier sollte es die Möglichkeit geben, weitere wichtige Fragestellungen in verschiedenen Subgruppen zu analysieren.

Die primären Studienziele der AXSANA-Studie waren:

- Erfassung des 5-Jahres invasiv-krankheitsfreien Überlebens für die verschiedenen OP-Techniken (SLNB, TLNB, TAD, ALND) im Kollektiv cN+ mit Konversion zu ycN0
- 3-Jahres Rate von axillären Rezidiven
- Lebensqualität und Armmorbidität.

Zu den sekundären Studienzielen gehörte unter anderem die Ermittlung der optimalen Markierungstechnik des TLN.

2.2. Patientinnenkollektiv

Für diese Arbeit wurden die Daten der Patientinnen, die vom 20.06.2020 bis einschließlich 31.01.2024 in die AXSANA-Studie eingeschlossen wurden, ausgewertet.

Die Daten wurden in elektronischen Prüfbögen durch die Zentren online eingegeben und durch ein Remote-Monitoring auf Plausibilität und Vollständigkeit kontrolliert.

In die Auswertung dieser Arbeit wurden die Patienten eingeschlossen, bei denen die Prüfbögen vom Einschluss in die Studie bis zur postoperativen Histologie vollständig, plausibel waren und das Monitoring abgeschlossen war.

Da die Rekrutierung der Patientinnen bereits vor der NACT/ Operation erfolgen konnte und die AXSANA-Studie fortlaufend rekrutiert, wurden die Patientinnen mit noch nicht abschließend dokumentierter Operation einschließlich histologischem Ergebnis der Axillaoperation nicht in die aktuelle Auswertung eingeschlossen.

2.3. Statistische Methoden

Zur Erfassung der Patientinnendaten durch die Prüfzentren wurde die REDCap Software (Research Electronic Data Capture Software - Department of Biomedical, Vanderbilt University, Nashville, TN, USA) genutzt.

Die statistische Analyse wurde mit SPSS/ PC Software Package, Version 29 (IBM, Armonk, NY, USA) durchgeführt.

Zur Beschreibung des Patientinnenkollektivs hinsichtlich klinisch-pathologischer Parameter wurden in der deskriptiven Analyse relative und absolute Häufigkeiten für die qualitativen Parameter ermittelt. Für die quantitativen Parameter wurden für die stetigen Variablen die Mittelwerte \pm Standardabweichungen (SD) angegeben.

Die Signifikanztests wurden entsprechend des jeweiligen Skalenniveaus der Variablen gewählt: Chi-Quadrat-Test für nominale Variablen, Linear-by-Linear für ordinale Variablen.

Bei hinreichend großen Stichprobengrößen wurde mittels asymptotischer Signifikanz getestet, bei erwarteten Zellenausprägungen von < 5 mittels exakter Signifikanz. Entsprechend der ungerichteten Hypothesen wurde jeweils zweiseitig getestet.

Die Prüfung auf Assoziationen klinisch-pathologischer Parameter mit der Detektierbarkeit des TLN erfolgte zunächst mittels univariater Analyse. Für die univariate Analyse erfolgte die Berechnung mittels binärer logistischer Regression. Es erfolgte die Berechnung von Odds Ratios (OR), 95% Konfidenzintervallen (95%CI) und p-Werten. Die Odds Ratios wurden mittels Likelihood Ratio Test getestet. Wenn $p < 0,05$ war es signifikant. Die multivariate Analyse erfolgte für die Variablen, die in der univariaten Analyse eine Signifikanz zeigten.

Zuvor fehlende Werte wurden bei den Berechnungen ausgeschlossen. Alle p-Werte $< 0,05$ wurden als statistisch signifikant angesehen.

3. Resultate

3.1. Beschreibung des Studienkollektivs

Im Untersuchungszeitraum wurden 5240 Patientinnen in die AXSANA-Studie rekrutiert. Bei 3759 (71,7%) dieser Patientinnen war die operative Therapie nach NACT zum Auswertungszeitpunkt bereits abgeschlossen und einschließlich histologischem Ergebnis vollständig dokumentiert (Gesamtkohorte). Insgesamt rekrutierten zum Auswertungszeitpunkt 290 Studienzentren in 27 Ländern Patientinnen in die AXSANA-Studie. Zu den Top-Rekrutierern gehörten neben Deutschland (n=2870) die Türkei (n=465) und Italien (n=304).

Die analysierte Kohorte aus den deutschen Studienzentren (Kohorte Deutschland) umfasste 2008 Studienteilnehmerinnen (**Abbildung 3**) aus 163 Studienzentren, darunter 18 Universitätsfrauenkliniken. An 94 deutschen Studienzentren wurden mehr als 10 Patientinnen rekrutiert, davon 8 Zentren mit ≥ 50 eingeschlossenen Patientinnen.

Insgesamt waren in der deutschen Kohorte 99,4% (n=1995) weibliche und 0,6% (n=13) männliche Studienteilnehmer.

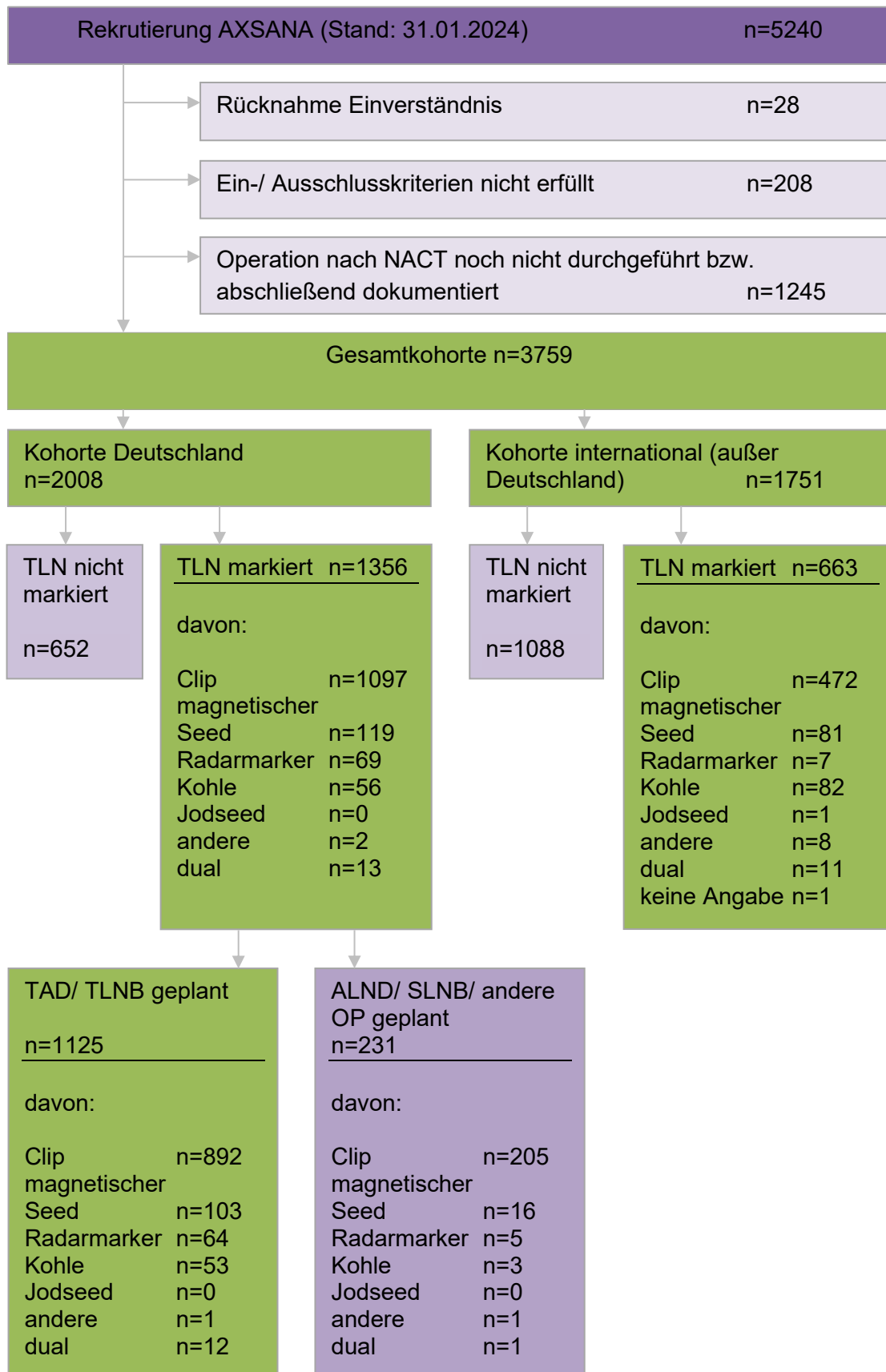


Abbildung 3: Flussdiagramm AXSANA-Rekrutierung und Kohortenbeschreibung dieser Arbeit

3.2. TLN - Markierungstechnik

Insgesamt wurde bei 2019 Patientinnen ein TLN vor NACT markiert. Dies erfolgte in der deutschen Studienkohorte bei 67,4% (n=1356) und in den internationalen Studienzentren bei 37,9% (n=663) der StudienteilnehmerInnen (**Abbildung 3**).

In der Gesamtkohorte wurde zur Markierung eines TLN am häufigsten ein Clip (n=1569, 77,7%) verwendet. Dem folgten die magnetischen Seeds (n=200, 9,9%) sowie die Kohlemarkierung (n=138, 6,8%).

In der deutschen Kohorte war diese Reihenfolge etwas verändert: hier standen an dritter Stelle die Radarmarker (n=69, 5,1%). International wurde am zweithäufigsten mit Kohle markiert (n=82, 12,4%) und am dritthäufigsten mit einem magnetischen Seed (n=81, 12,2%) (**Tabelle 2**).

In 13 Fällen wurde an den deutschen Studienzentren dual markiert: mit Kohle- und Clipmarkierung (n=9), mit magnetischem Seed und Clipmarkierung (n=3) und mit Radarmarker und Clipmarkierung (n=1).

International wurde 11-mal dual markiert: mit magnetischem Seed und Kohle (n=6), mit Kohle- und Clipmarkierung (n=2), mit magnetischem Seed und Clipmarkierung (n=2) und mit Radarmarker und Clipmarkierung (n=1).

Parameter	Anzahl, n (%)		
	gesamt n=2019	Deutschland n=1356	international n=663
Clip	1569 (77,7)	1097 (80,9)	472 (71,2)
magnetischer Seed	200 (9,9)	119 (8,8)	81 (12,2)
Radarmarker	76 (3,8)	69 (5,1)	7 (1,1)
Kohle	138 (6,8)	56 (4,1)	82 (12,4)
Jodseed	1 (0,1)	0 (0,0)	1 (0,2)
andere	10 (0,4)	2 (0,1)	8 (1,2)
dual	24 (1,2)	13 (1,0)	11 (1,7)
k. A. ^h	1 (0,1)	0 (0,0)	1 (0,2)

^hkeine Angabe

Tabelle 2: Vergleich der Markierungstechnik des TLN in der AXSANA-Studie (Kohorte Deutschland und international)

In 1267 Fällen (93,4%) der deutschen Kohorte wurde vor NACT ein Lymphknoten markiert, 78-mal (5,8%) zwei Lymphknoten und bei 11 (0,8%) Patientinnen drei Lymphknoten. Waren in der deutschen Gesamtkohorte initial mehr als 3 Lymphknoten suspekt (n=455), wurde in 180 Fällen (39,6%) ein TLN markiert. 140-mal (30,8%) wurde nach Ende der NACT keine ALND geplant.

3.3. Geplantes axilläres Stagingverfahren nach NACT (Kohorte Deutschland)

Am häufigsten wurde zur Einschätzung des Nodalstatus nach NACT die Palpation (99,5%) sowie die Sonographie durchgeführt (74,4%) (**Tabelle. 3**).

Parameter	Anzahl, n (%)				
Untersuchungs- methode	suspekte axilläre Lymphknoten nach NACT				
	ja	nein	unklar	nicht durchgeführt	k. A.
Palpation	251 (12,5)	1747 (87,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	10 (0,5)
Sonographie	634 (31,6)	1227 (61,1)	95 (4,7)	51 (2,5)	1 (0,1)
MRT ⁱ	114 (5,7)	201 (10,0)	27 (1,3)	1599 (79,6)	67 (3,3)
¹⁸ F-FDG-PET/ CT ^j	3 (0,1)	28 (1,4)	4 (0,2)	1907 (95,0)	66 (3,3)

ⁱMagnetresonanztomographie, ^jFluor-18-Fludeoxyglucose-Positronen-Emissions-Tomographie/Computertomographie

Tabelle 3: Vergleich der Untersuchungsmethoden zur Erfassung des axillären Lymphknotenstatus nach NACT (Kohorte Deutschland)

Bei 1125 von 1356 (83,0%) deutschen Patientinnen mit vor der NACT markiertem TLN wurde nach der NACT dessen gezielte Entfernung im Rahmen einer TAD oder TLNB geplant (**Abbildung 3**).

Im deutschen Gesamtstudienkollektiv ist in 64,5% (n=1296) die Konversion von initial cN+ zu ycN0 nach NACT beschrieben, in 35,4% (n=710) wurde klinisch noch ein suspekter Lymphknotenstatus nach NACT dokumentiert. Bei ycN0 wurde am häufigsten die TAD geplant (n=862, 66,5%).

Bei ycN+ war die ALND die häufigste geplante Operation (n=416, 58,6%). Die weiteren Verteilungen sind der **Tabelle 4** zu entnehmen.

Parameter	Anzahl, n (%)			
	gesamt	ycN0	ycN+	k. A. zu ycN
	n=2008	n=1296	n=710	n=2
TAD	1110 (55,3)	862 (66,5)	247 (34,8)	1 (50,0)
ALND	787 (39,2)	370 (28,6)	416 (58,6)	1 (50,0)
SLNB	55 (2,7)	38 (2,9)	17 (2,4)	0 (0,0)
TLNB	15 (0,7)	7 (0,5)	8 (1,1)	0 (0,0)
andere OP	39 (1,9)	17 (1,3)	22 (3,1)	0 (0,0)
SLNB mit Radiographie	2 (0,1)	2 (0,2)	0 (0,0)	0 (0,0)

Tabelle 4: geplantes operatives Lymphknotenstaging abhängig vom klinischen Nodalstatus (ycN) nach NACT (Kohorte Deutschland)

Der Vergleich der geplanten ALND mit den vermeintlich weniger radikalen OP-Techniken (TAD/ TLNB/ SLNB/ andere OP/ SLNB mit Radiographie) an deutschen Studienzentren zeigte, dass bei Konversion zu ycN0 nach NACT signifikant seltener eine ALND geplant wurde als bei ycN+-Situation (28,5% vs. 58,6%). In 28,5% (n=370) wurde trotz ycN0 die ALND geplant (**Tabelle 5**). Davon wurde in 69 Fällen (n=18,6%) eine TLN-Markierung vor NACT durchgeführt. Folglich hatten 301 von 370 Patientinnen keine TLN-Markierung (81,4%) und wurden aufgrund dessen für eine ALND geplant. In der abschließenden Histologie wurden bei 217 dieser 301 Fälle (72,1%) keine Tumorzellen mehr in den entfernten Lymphknoten gefunden (ypN0). Dazu kommen 12 Patientinnen (4,0%) mit einer nachgewiesenen Mikrometastasierung (ypN1mi), sowie ein Fall (0,3%) mit isolierten Tumorzellen (ypN0(i+)). Eine Makrometastasierung wurde in 23,6% (n=71) in der abschließenden Histologie nachgewiesen.

Es wurde signifikant öfter die radikalere Axilla-OP (ALND) bei ycN+ geplant. Bei 294 von 710 Patientinnen (41,4%) wurde trotz ycN+ keine ALND, sondern eine weniger radikale Axillaoperation indiziert (**Tabelle 5**). Hier konnten in der abschließenden Histologie in 106 Fällen (36,1%) keine Tumorzellen in den entfernten Lymphknoten mehr nachgewiesen werden, bei 13 Patientinnen (4,4%) wurde noch eine Mikrometastasierung festgestellt, bei 175 Patientinnen eine Makrometastasierung (59,5%).

Parameter	Anzahl, n(%)			p-Wert
	gesamt	ALND geplant	TAD/ TLNB/ SLNB/ andere OP/ SLNB mit Radio-graphie geplant	
	n=2008	n=787	n=1221	
ycN0	1296 (100)	370 (28,5)	926 (71,5)	<,001 ^k
ycN+	710 (100)	416 (58,6)	294 (41,4)	
k. A.	2 (100)	1 (50,0)	1 (50,0)	

^kChi-Quadrat-Test nach Pearson unter Ausschluss fehlender Werte

Tabelle 5: Vergleich der geplanten Axillaoperation abhängig vom ycN-Status (Kohorte Deutschland)

Nach Abschluss der NACT wurde bei 140 von 455 Patientinnen (30,8%) mit initial mehr als 3 suspekten axillären Lymphknoten keine ALND, sondern eine weniger radikale Axillaoperation geplant.

Letztlich wurde bei 1240 von 2008 Patientinnen (61,8%) in deutschen Studienzentren eine ALND durchgeführt. Nach geplanter TAD erhielten 410 Patientinnen (36,4%) eine axilläre Dissektion, davon 276-mal (24,5%) während der ersten Operation und 134-mal (11,9%) als sekundäre Axilladissektion. 64,6% (n=265) der Patientinnen waren zuvor als ycN0 eingestuft worden und 35,4% (n=145) als ycN+.

Bei 1120 von 2008 Fällen (55,8%) wurden keine Tumorzellen mehr in der abschließenden Histologie nachgewiesen (ypN0). Davon erhielten 44,9% (n=503) eine ALND. Bei 11 Patientinnen wurden noch isolierte Tumorzellen beschrieben (ypN0(i+)), hier wurde in 3 Fällen (27,3%) eine ALND durchgeführt. 82-mal wurde eine Mikrometastasierung festgestellt (ypN1mi). Hiervon erhielten 55 Patientinnen (67,1%) eine ALND.

Bei 794 Patientinnen wurde nach NACT noch eine Makrometastasierung in der abschließenden Histologie nachgewiesen. Bei 115 Patientinnen (14,5%) erfolgte keine ALND.

Nach erfolgter TAD wurden in 467 Fällen (41,5%) noch Lymphknotenmetastasen nachgewiesen. In 0,9 % lagen noch isolierte Tumorzellen vor (n=10), bei 54

Patientinnen wurden noch Mikrometastasen nachgewiesen (4,8%) und in 36,8% wurden Makrometastasen festgestellt (n=413). In 327 Fällen (71,6%) erfolgte die ALND. In 28,4% (n=130) erfolgte keine Komplettierung.

3.4. Detektionsrate des TLN abhängig von klinisch-pathologischen Parametern

(Kohorte Deutschland)

Bei 987 von 1125 Patientinnen (87,7%, 95% CI: 85,7 - 89,6) an deutschen Studienzentren mit geplanter TAD oder TLNB konnte der TLN detektiert werden (**Tabelle 6**). Bei geplanter TAD (n=1110) konnte in 1027 Fällen auch ein SLN detektiert werden (92,5%, 95% CI: 90,8 – 94,0).

Die klinisch-pathologischen Parameter der deutschen Studienteilnehmerinnen mit geplanter Entfernung des TLN wurden in **Tabelle 6** für die Subgruppen mit detektiertem TLN und nicht detektiertem TLN aufgeführt.

Das mittlere Alter lag in dieser Kohorte bei 51,7 Jahren (SD \pm 11,8), der mittlere Body-Mass-Index (BMI) bei 26,3 kg/m² (SD \pm 6,5).

Am häufigsten wurde bei Erstdiagnose des Mammakarzinoms ein cT2-Stadium (Tumorgröße 21-50 mm) festgestellt (n=685, 60,9%). Invasiv-duktales Mammakarzinome (n=1034, 91,9%), G3-Karzinome (n=662, 58,8%) und HR+/ HER2-Tumore (n=501, 44,5%) waren jeweils die größte Subgruppe. Am häufigsten lagen ein – drei suspekte Lymphknoten (n=999, 88,8%) vor.

In der Gruppe der deutschen Studienteilnehmerinnen mit TLN-Markierung und geplanter TAD/ TLNB (n=1125) wurde in 77,2% (n=869) eine Konversion von cN+ zu ycN0 beschrieben.

Von diesen konnte in 57,6% (n=648) diese Einschätzung auch postoperativ histologisch bestätigt (ypN0) werden. In 460 Fällen (40,9%) konnte histologisch auch eine pathologische Komplettremission (pCR = ypT0 oder ypTis und ypN0) erreicht werden.

In 51,9% (n=584) der geplanten TAD/ TLNB mit dem jeweilig verwendeten Marker lag eine OP-Erfahrung von \geq 30 dieser Operationen im entsprechenden Studienzentrum vor (**Tabelle 6**).

Parameter	Gesamtkohorte TLN markiert, TAD oder TLNB geplant	TLN detektiert	TLN nicht detektiert
	n=1125 (100%)	n=1001 (89,0%)	n=124 (11,0%)
mittleres Alter, Jahre (± SD)	51,7 (±11,8)	51,6 (±12,0)	51,9 (±10,4)
mittlerer BMI, kg/ m ² (±SD)	26,3 (±6,5)	26,3 (±6,6)	26,4 (±5,6)
mittlere bildgebende TumorgroÙe vor NACT, mm (±SD)	28,8 (±15)	28,8 (±15,0)	28,9 (±15,1)
cT-Stadium vor NACT, n (%)			
cT1	339 (30,1)	296 (29,6)	43 (34,7)
cT2	685 (60,9)	618 (61,7)	67 (54,0)
cT3	90 (8,0)	80 (8,0)	10 (8,1)
cT4	11 (1,0)	7 (0,7)	4 (3,2)
Anzahl suspekter Lymphknoten vor NACT, n (%)			
1-3	999 (88,8)	890 (88,9)	109 (87,9)
> 3	121 (10,8)	107 (10,7)	14 (11,3)
k. A.	5 (0,4)	4 (0,4)	1 (0,8)
Tumorbiologie, n (%)			
HR+/ HER2+	255 (22,7)	222 (22,2)	33 (26,6)
HR+/ HER2-	501 (44,5)	443 (44,2)	58 (46,8)
HR-/ HER2+	127 (11,3)	116 (11,6)	11 (8,9)
HR-/ HER2-	242 (21,5)	220 (22,0)	22 (17,7)
Tumortyp, n (%)			
duktal	1034 (91,9)	919 (91,8)	115 (92,8)
lobulär	54 (4,8)	49 (4,9)	5 (4,0)
gemischt	9 (0,8)	8 (0,8)	1 (0,8)
andere	27 (2,4)	24 (2,4)	3 (2,4)
k. A.	1 (0,1)	1 (0,1)	0 (0,0)
Grading, n (%)			
G1	21 (1,9)	19 (1,9)	2 (1,6)
G2	439 (39,0)	383 (38,3)	56 (45,2)
G3	662 (58,8)	596 (59,7)	66 (53,2)

G4	1 (0,1)	1 (0,1)	0 (0,0)
k. A.	2 (0,2)	2(0,2)	0 (0,0)
Multizentrität, n (%)			
nein	980 (87,1)	875 (87,4)	105 (84,7)
ja	145 (12,9)	126 (12,6)	19 (15,3)
TLN-Markierung, n (%)			
Clip	892 (79,2)	776 (77,5)	116 (93,6)
magnetischer Seed	103 (9,2)	99 (9,9)	4 (3,2)
Radarmarker	64 (5,7)	60 (6,0)	4 (3,2)
Kohle	53 (4,7)	53 (5,3)	0 (0,0)
andere	1 (0,1)	1 (0,1)	0 (0,0)
duale Markierung	12 (1,2)	12 (1,2)	0 (0,0)
klinischer Lymphknotenstatus nach NACT, n (%)			
ycN0	869 (77,2)	783 (78,2)	86 (69,4)
ycN+	255 (22,7)	217 (21,7)	38 (30,6)
k. A.	1 (0,1)	1 (0,1)	0 (0,0)
Erfahrung Studienzentrum: Anzahl TAD/ TLNB mit jeweiligem Marker, n (%)			
<30	513 (45,6)	450 (45,0)	63 (50,8)
≥30	584 (51,9)	535 (53,4)	49 (39,5)
k. A.	28 (2,5)	16 (1,6)	12 (9,7)
pathologischer Lymphknotenstatus nach NACT, n (%)			
ypN0	648 (57,6)	587 (58,6)	61 (49,2)
ypN+	467 (41,5)	408 (40,8)	59 (47,6)
k. A.	10 (0,9)	6 (0,6)	4 (3,2)
Mamma-OP, n (%)			
BET	822 (73,1)	740 (73,9)	82 (66,1)
Mastektomie	294 (26,1)	261 (26,1)	33 (26,6)
k.A.	9 (0,8)	0 (0,0)	9 (7,3)
ypT-Stadium, n (%)			
ypT0	462 (41,1)	413 (41,3)	49 (39,5)
ypTis	68 (6)	59 (5,9)	9 (7,3)
ypT1mi	13 (1,2)	11 (1,1)	2 (1,6)
ypT1	376 (33,4)	336 (33,6)	40 (32,3)
ypT2	161 (14,3)	144 (14,4)	17 (13,7)
ypT3	41 (3,6)	36 (3,6)	5 (4,0)
ypT4	4 (0,4)	2 (0,2)	2 (1,6)

pCR (ypT0 oder ypTis/ ypN0) nach NACT, n (%)			
ja	460 (40,9)	416 (41,6)	44 (35,5)
nein	655 (58,2)	579 (57,8)	76 (61,3)
k. A.	10 (0,9)	6 (0,6)	4 (3,2)

Tabelle 6: klinisch-pathologische Parameter bei markiertem TLN und geplanter TAD/TLNB (Kohorte Deutschland)

Es gab insgesamt 119 Zentren, die die TLN mit einem Clip markiert haben. Davon hatten 91 Zentren (76,5%) 1-10 Patientinnen und 28 Zentren (23,5%) hatten mehr als 10 Patientinnen eingeschlossen, bei denen der TLN mit einem Clip markiert wurde. Die weiteren Verteilungen sind **Tabelle 7** zu entnehmen.

Parameter	Anzahl Zentren mit TLN	Anzahl der eingeschlossenen PatientInnen	
		1-10 Patienten n (%)	≥ 10 Patienten n (%)
TLN-Markierung	markiert & TAD/TLNB geplant n (%)		
Clip	119 (100)	91 (76,5)	28 (23,5)
Kohle	2 (100)	1 (50)	1 (50)
magnetischer Seed	14 (100)	11 (78,6)	3 (21,4)
Radarmarker	7 (100)	4 (57,1)	3 (42,9)

Tabelle 7: Anzahl der TLN-Markierung pro Zentrum (Kohorte Deutschland)

In **Tabelle 8** sind die Ergebnisse der uni- und multivariaten Analyse vergleichend für die klinisch-pathologischen Parameter der deutschen Kohorte mit geplanter TAD/TLNB für die Subgruppen TLN detektiert/ nicht detektiert dargestellt. Die univariate Analyse zeigte signifikante Unterschiede für die Detektierbarkeit des TLN hinsichtlich des verwendeten Markers, ycN-Status und Erfahrung des Zentrums.

In der multivariaten Analyse dieser Parameter blieb lediglich die Art der TLN-Markierung signifikant im Hinblick auf die Detektionsrate des TLN: wird ein Clip eingelegt, so ist die Detektierbarkeit schlechter im Vergleich zum magnetischen Seed, zum Radarmarker und zur Kohlemarkierung.

Parameter	TLN markiert, TAD/ TLNB geplant	TLN detektiert	TLN nicht detektiert	Univariate Analyse OR (95%CI)	Multi-variate Analyse OR (95%CI)
	n=1125	n=1001	n=124		
BMI (kg/ m ²), n (%)					
<18,5	17 (1,5)	16 (94,1)	1 (5,9)	0,489 (0,064-3,751)	
18,5-24,9	534 (47,5)	476 (89,1)	58 (10,9)	0,954 (0,654-1,390)	
≥25,0	565 (50,2)	501 (88,7)	64 (11,3)	1,0 (ref.)	
k. A.	9 (0,8)	9 (100)	0(0,0)		
p-Trend*				0,776	
cT-Stadium vor NACT, n (%)					
cT1	339 (30,1)	296 (87,3)	43 (12,7)	1,0 (ref.)	
cT2	685 (60,9)	618 (90,2)	67 (9,8)	0,746 (0,497-1,121)	
cT3	90 (8,0)	76 (88,9)	10 (11,1)	0,860 (0,414-1,787)	
cT4	11 (1,0)	7 (63,6)	4 (36,4)	3,934 (1,105-13,999)	
p-Trend*				0,99	
Anzahl suspekter Lymphknoten vor NACT, n (%)					
1-3	999 (88,8)	890 (89,1)	109 (10,9)	1,0 (ref.)	
> 3	121 (10,8)	107 (88,4)	14 (11,6)	1,068 (0,591-1,930)	
k. A.	5 (0,4)	4 (80,0)	1 (20,0)		
p-Trend*				0,827	
Tumorbiologie, n (%)					
HR+/ HER2+	255 (22,7)	222 (87,1)	33 (12,9)	1,0 (ref.)	
HR+/ HER2-	501 (44,5)	443 (88,4)	58 (11,6)	0,881(0,558-1,391)	
HR-/ HER2+	127 (11,3)	116 (91,3)	11 (8,7)	0,638 (0,311-1,308)	

HR-/HER2-	242 (21,5)	220 (90,9)	22 (9,1)	0,673 (0,380-1,190)	
p-Wert				0,431	
Tumortyp, n (%)					
duktal	1034 (91,9)	919 (88,9)	114 (11,1)	1,0 (ref.)	
lobulär	54 (4,8)	49 (90,7)	5 (9,3)	0,815 (0,318-2,088)	
gemischt	9 (0,8)	8 (88,9)	1 (11,1)	0,999 (0,124-8,059)	
andere	27 (2,4)	24 (88,9)	3 (11,1)	0,999 (0,296-3,369)	
k. A.	1 (0,1)	1 (100)	0 (0,0)		
p-Wert				0,984	
Grading, n (%)					
G1	21 (1,9)	19 (90,5)	2 (9,5)	0,720 (0,113-2,571)	
G2	439 (39,0)	383 (87,2)	56 (12,8)	1,0 (ref.)	
G3	662 (58,8)	596 (90,0)	66 (10,0)	0,757 (0,519-1,108)	
G4	1 (0,1)	1 (100)	0 (0,0)	0,0 (0-∞)	
k. A.	2 (0,2)	2 (100)	0 (0,0)		
p-Trend*				0,245	
Multizentrität, n (%)					
nein	980 (87,1)	126 (86,9)	19 (13,1)	1,0 (ref.)	
ja	145 (12,9)	875 (89,3)	105 (10,7)	1,257 (0,745-2,120)	
p-Wert				0,391	
TLN-Markierung, n (%)					
Clip	892 (79,2)	776 (87,0)	116 (13,0)	1,0 (ref.)	1,0 (ref.)
magnetischer Seed	103 (9,2)	99 (96,1)	4 (3,9)	0,913 (0,855-0,975)	0,138 (0,023-0,447)
Radar-marker	64 (5,7)	60 (93,8)	4 (6,3)	0,935 (0,862-1,013)	0,354 (0,085-0,980)

Kohle	53 (4,7)	53 (100)	0 (0,0)	0 (0 - <1)	
andere	1 (0,1)	1 (100)	0 (0,0)	0 (0 - ∞)	
duale Markierung	12 (1,2)	12 (100)	0 (0,0)	0 (0 - ∞)	
p-Wert				<0,001	< 0,001
ycN - klinischer Lymphknotenstatus nach NACT, n (%)					
ycN0	869 (77,2)	783 (90,1)	86 (9,9)	1,0 (ref.)	1,0 (ref.)
ycN+	255 (22,7)	217 (85,1)	38 (14,9)	1,594 (1,058- 2,403)	1,367 (0,864- 2,117)
k. A.	1 (0,1)	1 (100)	0 (0,0)		
p-Wert				0,025	0,178
Erfahrung Studienzentrum: Anzahl TAD/ TLNB mit jeweiligem Marker, n (%)					
<30	513 (45,6)	450 (87,7)	63 (12,3)	1,0 (ref.)	1,0 (ref.)
≥30	584 (51,9)	535 (91,6)	49 (8,4)	0,654 (0,441- 0,970)	0,675 (0,451- 1,004)
k. A.	28 (2,5)	16 (57,1)	12 (42,9)		
p-Trend*				0,034	0,052
pathologischer Lymphknotenstatus nach NACT, n (%)					
ypN0	648 (57,6)	587 (90,6)	61 (9,4)	1,0 (ref.)	
ypN+	467 (41,5)	408 (87,4)	59 (12,6)	1,392 (0,952- 2,034)	
k.A.	10 (0,9)	6 (0,6)	4 (2,9)		
p-Wert				0,087	
Mamma-OP, n (%)					
BET	822 (73,1)	740 (90,0)	82 (10,0)	1,0 (ref.)	
Mast- ektomie	294 (26,1)	261 (88,8)	33 (11,2)	1,141 (0,744- 1,750)	
k. A.	9 (0,8)	0 (0,0)	9 (100)		
p-Wert				0,546	
ypT-Stadium, n (%)					
ypT0	462 (41,1)	413 (89,4)	49 (10,6)	1,0 (ref.)	
ypTis	68 (6)	59 (86,8)	9 (13,2)	1,286 (0,600- 2,753)	
ypT1mi	13 (1,2)	11 (84,6)	2 (15,4)	1,532 (0,330-	

				7,116)	
ypT1	376 (33,4)	336 (89,4)	40 (10,6)	1,003 (0,645-1,561)	
ypT2	161 (14,3)	144 (89,4)	17 (10,6)	0,995 (0,555-1,783)	
ypT3	41 (3,6)	36 (87,8)	5 (12,2)	1,171 (0,439-3,123)	
ypT4	4 (0,4)	2 (50,0)	2 (50,0)	8,429 (1,161-61,181)	
p-Trend*				0,695	
pCR (ypT0/ ypTis/ ypN0) nach NACT, n (%)					
ja	460 (40,9)	416 (90,4)	44 (9,6)	1,0 (ref.)	
nein	655 (58,2)	579 (88,4)	76 (11,6)	1,241 (0,838-1,837)	
k. A.	10 (0,9)	6 (60,0)	4(40,0)		
p-Wert				0,280	

Referenzwert

*Linear-by-linear Chi-Quadrat-Test für ordinale Variablen, Wald-Test für metrische Variable in logistischer Regression für metrische Variable

Tabelle 8: Assoziation zwischen klinisch-pathologischen Parametern und Detektionsrate des TLN (Kohorte Deutschland)

3.5. Lost-Marker-Rate (Kohorte Deutschland)

Die Rate an nicht entfernten Markern (lost-Marker-Rate) abhängig vom verwendeten Markierungsverfahren ist **Tabelle 9** zu entnehmen. Am häufigsten wurde der Marker nach TLN - Clipmarkierung nicht entfernt (7,4%).

Parameter	Anzahl, n(%)					
TLN Markierung	TLN markiert, TAD/ TLNB geplant, gesamt	Marker entfernt	Marker nicht entfernt n=68			k. A.
			Marker im Patienten	Marker nicht im Patienten	Marker- verbleib unklar	
	n=1125	n=1044	n=16	n=7	n=45	n=13
Clip	892 (100)	813 (91,1)	16 (1,8)	6 (0,7)	44 (4,9)	13 (1,5)
magnet- ischer Seed	103 (100)	102 (99,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)
Radar- marker	64 (100)	63 (98,4)	0 (0,0)	1 (1,6)	0 (0,0)	0 (0,0)
Kohle	53 (100)	53 (100)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
andere	1 (100)	1 (100)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
duale Markierung	12 (100)	12 (100)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Tabelle 9: Markerverbleib nach erfolgter Operation (Kohorte Deutschland, TLN markiert, TAD/ TLNB geplant)

3.6. Detektionsrate clipmarkierter TLN abhängig von klinisch-pathologischen Parametern (Kohorte Deutschland)

An deutschen Studienzentren wurden verschiedene Clipfabrikate zur TLN-Markierung verwendet. Am häufigsten (n=304, 34,1%) wurde der Tumark® Vision Clip der Firma Somatex® verwendet. Am zweithäufigsten der O-Twist Marker (n=296, 33,2%). Es gab keinen signifikanten Unterschied der DR des TLN abhängig vom Clipfabrikat, auch nicht hinsichtlich fast aller anderen untersuchten Parameter.

Lediglich für die Lokalisationstechnik clipmarkierter TLN zeigten sich signifikante Unterschiede. Die intraoperative Ultraschalllokalisation (IOUS) clipmarkierter TLN ist signifikant schlechter als die präoperative Drahtmarkierung. Des Weiteren ist auch keine Lokalisation des clipmarkierten TLN signifikant schlechter als die präoperative Drahtmarkierung (**Tabelle 10**).

Eine Lokalisation zur Detektion des clipmarkierten TLN erfolgte in Deutschland in 95,6% der Fälle (n=853).

Zur kombinierten prä- und intraoperativen Lokalisation wurden folgende Techniken kombiniert (n=228, 25,6%):

- Drahtmarkierung mit IOUS (n=104, 45,6%)
- Drahtmarkierung mit Palpation (n=73, 32,0%)
- Drahtmarkierung mit dualer intraoperativer Lokalisation (n=11, 4,8%): IOUS mit Palpation (n=10, 4,4%), sowie der IOUS mit Kohlevisualisierung (n=1, 0,4%)
- radioaktiver Seed und Gammaprobe (n=4, 1,8%)
- magnetischer Seed mit magnetischer Probe (n=2, 0,9%)
- Hautmarkierung mit Palpation (n=4, 1,8%)
- Hautmarkierung mit IOUS (n=12, 5,3%)
- Hautmarkierung mit anderer intraoperativer Lokalisation (C-Bogen) (n=2, 0,9%)
- Hautmarkierung mit dualer intraoperativer Lokalisation (n=3, 1,3%): je einmal IOUS und C-Bogen, IOUS mit Kohlevisualisierung und Kohlevisualisierung mit Palpation
- Kohle und intraoperative Kohlevisualisierung (n=8, 3,5%)
- Kohle mit Palpation (n=1, 0,4%)
- Radarmarker mit Radarprobe (n=2, 0,9%)
- Radarmarker mit IOUS (n=1, 0,4%)
- andere präoperative Markierung (Röntgen präoperativ) mit dualer intraoperativer Lokalisation (IOUS mit C-Bogen) (n=1, 0,4%)

Bei der alleinigen präoperativen Lokalisationstechnik (n=498, 55,8%) wurde die Drahtmarkierung (n=471, 94,6%) und die Hautmarkierung (n=22, 4,4%) genutzt. In 3 Fällen wurde der Clip präoperativ mit einem Ariadne-Faden lokalisiert (andere, 0,6%), in zwei Fällen erfolgte die Markierung präoperativ dual (Hautmarkierung und Draht, 0,4%).

Zur alleinigen intraoperativen Lokalisation (n=127, 14,2%) wurden IOUS (n=89, 70,1%), Palpation (n=27, 21,4%), sowie die Visualisierung des TLN (andere, n=3, 2,4%) verwendet. In 8 Fällen (6,3%) wurde dual intraoperativ lokalisiert: IOUS und Palpation (n=7), sowie IOUS und C-Bogen (n=1).

Parameter	TLN clip-markiert, TAD/ TLNB geplant	TLN detektiert	TLN nicht detektiert	Univariate Analyse OR (95%CI)
	n=892	n=776	n=116	
BMI kg/m ² , n (%)				
< 18,5	14 (1,6)	13 (92,9)	1 (7,1)	0,508 (0,065-3,952)
18,5-24,9	417 (46,7)	362 (86,8)	55 (13,2)	1,003 (0,677-1,485)
≥ 25,0	456 (51,1)	393 (86,8)	63 (13,2)	1,0 (ref.)
k. A.	5 (0,6)	5 (100)	0 (0,0)	
p-Trend*				0,809
cT-Stadium vor NACT, n (%)				
cT1	278 (31,2)	236 (84,9)	42 (15,1)	1,0 (ref.)
cT2	541 (60,7)	480 (88,7)	61 (11,3)	0,714 (0,468-1,090)
cT3	63 (7,1)	54 (82,7)	9 (14,3)	0,937 (0,430-2,039)
cT4	10 (1,1)	6 (60,0)	4 (40,0)	3,746 (1,014-13,842)
p-Trend*				0,99
Anzahl suspekter Lymphknoten vor NACT, n (%)				
1-3	792 (88,8)	690 (87,1)	102 (12,9)	1,0 (ref.)
> 3	96 (10,8)	83 (86,5)	13 (13,5)	1,060 (0,570-1,971)
k. A.	4 (0,4)	3 (75,0)	1 (25,0)	
p-Trend*				0,855
Tumorbiologie, n (%)				
HR+/ HER2+	201 (22,5)	170 (84,6)	31 (15,4)	1,0 (ref.)
HR+/ HER2-	407 (45,6)	351 (85,2)	56 (13,8)	0,875 (0,544-1,408)
HR-/ HER2+	100 (20,6)	91 (91,0)	9 (9,0)	0,542 (0,247-1,189)
HR-/ HER2-	184 (20,6)	164 (89,1)	20 (10,9)	0,669 (0,366-1,221)
p-Wert				0,334
Tumortyp, n (%)				
duktal	818 (91,7)	710 (86,8)	108 (13,3)	1,0 (ref.)
lobulär	46 (5,2)	41 (89,1)	5 (10,9)	0,802 (0,310-2,074)
gemischt	6 (0,7)	5 (83,3)	1 (16,7)	1,315 (0,152-11,362)
andere	21 (2,4)	19 (90,5)	2 (9,5)	0,692 (0,159-3,013)
k. A.	1 (0,1)	1 (100)	0 (0,0)	
p-Wert				0,909

Grading, n (%)				
G1	20 (2,2)	18 (90,0)	2 (10,0)	0,647 (0,101-0,228)
G2	355 (39,8)	303 (85,4)	52 (14,6)	1,0 (ref.)
G3	515 (57,7)	453 (88,0)	62 (12,0)	0,798 (0,537-1,188)
G4	1 (0,1)	1 (100)	0 (0,0)	0 (0-∞)
k. A.	1 (0,1)	1 (100)	0 (0,0)	
p-Trend*				0,409
Multizentrität, n (%)				
ja	101 (11,3)	83 (82,3)	18 (17,8)	0,652 (0,376-1,132)
nein	791 (88,7)	693 (87,6)	98 (12,4)	1,0 (ref.)
p-Wert				0,126
ycN - klinischer Lymphknotenstatus nach NACT, n (%)				
ycN0	677 (76,0)	597 (88,2)	80 (11,8)	1,0 (ref.)
ycN+	214 (23,9)	178 (83,2)	36 (16,8)	1,509 (0,984-2,314)
k. A.	1 (0,1)	1 (100)	0 (0,0)	
p-Wert				0,058
Erfahrung Studienzentrum: Anzahl TAD/ TLNB mit clipmarkiertem TLN, n (%)				
< 30	414 (46,4)	354 (85,5)	60 (14,5)	1,0 (ref.)
≥ 30	456 (51,1)	409 (89,7)	47 (10,3)	0,678 (0,451-1,019)
k. A.	22 (2,5)	13 (59,1)	9 (40,9)	
p- Trend*				0,061
Lokalisationstechnik und -zeitpunkt des TLN, n (%)				
präoperative Draht- markierung	471 (52,8)	423 (89,8)	48 (10,2)	1,0 (ref.)
IOUS	89 (10,0)	68 (76,4)	21 (23,6)	2,722 (1,512-4,781)
präoperative Draht- markierung + IOUS	105 (11,7)	99 (94,3)	6 (5,7)	0,629 (0,254-1,348)
andere Lok.	188 (21,1)	163 (86,7)	25 (13,3)	1,352 (0,797-2,245)
keine Lok.	39 (4,4)	24 (61,5)	15 (38,5)	5,508 (2,663-11,137)
p-Wert				< 0,001
Clipfabrikat, n (%)				
KliniMARK™	46 (5,2)	41 (89,1)	5 (10,9)	0,880 (0,327-2,368)
HydroMARK®	101 (11,3)	87 (86,1)	14 (13,9)	1,161 (0,600-2,249)

Opencil ⁿ				
andere ^o	67 (7,5)	61 (91,0)	6 (9,0)	0,710 (0,287-1,757)
O-Twist ^p	296 (33,2)	253 (85,5)	43 (14,5)	1,226 (0,765-1,966)
Tumark [®] Professional ^q	59 (6,6)	52 (88,1)	7 (11,9)	0,971 (0,411-2,297)
Tumark [®] Vision ^r	304 (34,1)	267 (87,8)	37 (12,2)	1,0 (ref.)
k. A.	19 (2,1)	15 (78,9)	4 (21,1)	
p-Wert				0,838
ypN – pathologischer Lymphknotenstatus nach NACT, n (%)				
ypN0	515 (57,7)	457 (88,7)	58 (11,3)	1,0 (ref.)
ypN+	372 (41,7)	316 (84,9)	56 (15,1)	1,396 (0,941-2,071)
k. A.	5 (0,6)	3 (60,0)	2 (40,0)	
p-Wert				0,096
Mamma-OP, n (%)				
BET	656 (72,6)	580 (89,5)	76 (11,6)	1,0 (ref.)
Mastektomie	227 (25,0)	196 (86,3)	31 (13,7)	1,207 (0,771-1,889)
k. A.	9 (2,4)	0 (0,0)	9 (100)	
p-Wert				0,410
pCR, n (%)				
ja	362 (40,6)	321 (88,7)	41 (11,3)	0,791 (0,526-1,190)
nein	525 (58,9)	452 (86,1)	73 (13,9)	1,0 (ref.)
k. A.	5 (0,5)	3 (60,0)	2 (40,0)	
p-Wert				0,259

ⁿKliniMARK Clip (Klinika Medical, Deutschland), ^oHydroMARK[®] Opencil (Mammotome, USA), ^pUltraCLIP[®] Spirale/ Schleife (BARD, UK), MReye Breast Lesion Localisation Coil (Cook, Dänemark), HydroMARK[®] Butterfly (Mammotome, USA), Tumark[®] Professional Q/ Q (Somatex, Deutschland), Beacon[™] (Mermaid Medical, Dänemark), Cassi[®] Star (Mermaid Medical, Dänemark), Biomarc (Vigeo, Italien), CorMARK[®] (Mammotome, USA), SenoMark[®] (BD, USA), ^oO-Twist-Marker (BIP Medical, Deutschland), ^qTumark[®] Professional (Somatex, Deutschland), ^rTumark[®] Vision (Somatex, Deutschland)

*Linear-by-linear Chi-Quadrat-Test für ordinale Variablen, Wald-Test für metrische Variable in logistischer Regression für metrische Variable

Tabelle 10: Subkohorte - alleinige Clipmarkierung (Kohorte Deutschland, TLN markiert, TAD/ TLNB geplant)

4. Diskussion

Wo stehen wir aktuell in der Axillachirurgie der initial nodal-positiven Patientinnen und Patienten nach Abschluss der NACT und wie erfolgt das axilläre Staging bei Konversion zu ycN0 in Deutschland?

Analog zur nationalen S3-Leitlinie Mammakarzinom (Stand Juni 2021) wäre nach erhaltener NACT die ALND bei initialer Nodalpositivität unabhängig vom klinischen Lymphknotenstatus nach NACT durchzuführen. Diese wurde in den deutschen Studienzentren nur bei 39,1% der Patientinnen (n=787) geplant. Bei der Mehrzahl der Behandlungen wurde nicht entsprechend den Empfehlungen der S3-Leitlinie behandelt. Es wurde in 55,4% die TAD geplant (n=1114).

Das Behandlungsregime der deutschen AXSANA-Studienzentren orientiert sich eher an den Therapieempfehlungen der AGO Mamma (Stand 05.04.2024). Am häufigsten wurde bei ycN+ in 58,5% (n=416) die ALND geplant (**Tabelle 4**). Dies entspricht der AGO-Empfehlung. In 41,5% wurde bei ycN+ nicht entsprechend dieser Empfehlung gehandelt. Diese Daten zeigen, dass das Wählen einer weniger radikalen Axillaoperation seitens der Zentren, mit der Hoffnung auf eine axilläre Komplettremission, bei jeder dritten Patientin die richtige Entscheidung war. Es konnte zu 36,1% in der abschließenden Histologie kein Lymphknotenbefall mehr nachgewiesen werden. Zu diskutieren ist, ob die Wahl der präoperativ gewählten Methode zum Einschätzen des Nodalstatus bei Verdacht auf ycN+ verbessert werden kann. Hierzu gibt es eine retrospektive Untersuchung von *You et al.*, die den Ultraschall, die Magnetresonanztomographie und die ¹⁸F-FDG-PET/ CT in Bezug auf die Einschätzung von axillären Metastasen nach NACT miteinander vergleicht. Die Addition aller drei Bildgebungsmodalitäten erbrachte die höchste Sensitivität, das ¹⁸F-FDG-PET/ CT die höchste Spezifität zur Erfassung von Metastasen [46]. Doch ist die Durchführung eines ¹⁸F-FDG-PET/ CT inklusive der Strahlenbelastung und Bündelung von Ressourcen zu erwägen?

Eine Metaanalyse von *Samiei et al.* untersuchte die diagnostische Leistung der axillären Sonographie, dem Mamma-MRT und der ¹⁸F-FDG-PET/ CT - Untersuchung nach NACT bei initial nodal-positiven Mammakarzinomen. Die Analyse umfasste 13 Studien (n=2380) und ergab, dass die beschriebenen diagnostischen Mittel nicht ausreichen um die axilläre Reaktion nach NACT genau zu beurteilen [47].

Sollte jede Patientin zunächst die TAD erhalten, unabhängig vom postneoadjuvanten klinischen Nodalstatus (ycN), mit der Möglichkeit der Eskalation der cALND bei befallenen Lymphknoten im Verlauf?

Bei ycN0 wurde am häufigsten die TAD (66,6%, n=865) geplant, gefolgt von der ALND (28,5%, n=370). Gleicht man dies mit den AGO-Empfehlungen ab, so wurde bei insgesamt 95,1% (n=1235) die von der AGO empfohlene axilläre Operation bei ycN0 geplant.

Wie gezeigt wurde, orientiert sich das derzeitige klinische Handeln eher an den Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie Mamma als an der S3-Leitlinie. Dies hat wahrscheinlich mit der Aktualität der ersteren und auch mit den explizit vorgegebenen Handlungsalgorithmen zu tun. Die Empfehlungen der AGO werden jährlich überarbeitet und können so schneller auf Neuerungen reagieren. Die aktuell gültige S3-Leitlinie ist aus dem Jahr 2021. Bedenkt man, dass es allein für das Stichwort „Targeted Axillary Dissection“ in der Online-Datenbank pubmed im Zeitraum 2021 bis dato mehr als 190 wissenschaftliche Arbeiten gibt, kann man erahnen, wie wichtig es ist, hier aktuelle Empfehlungen vorliegen zu haben.

Hartmann et. al haben 2022 die ersten Daten aus der AXSANA-Studie zur geplanten axillären Operation nach NACT abhängig vom ycN-Status veröffentlicht [43]. Vergleicht man die Verteilungen mit denen dieser Arbeit, zeigt sich, dass sich der Anteil der TAD bei ycN+ von 25,7% auf 34,9% erhöht hat. Analog dazu sank der Anteil der geplanten ALND bei ycN+ (69,7% vs. 58,5%). Des Weiteren stieg auch der Anteil der geplanten TAD bei ycN0 (59,1% vs. 66,6%) und der Anteil der geplanten ALND bei ycN0 sank (36,9% vs. 28,5%) innerhalb der 2 Jahre (**Abbildung 4 und 5**).

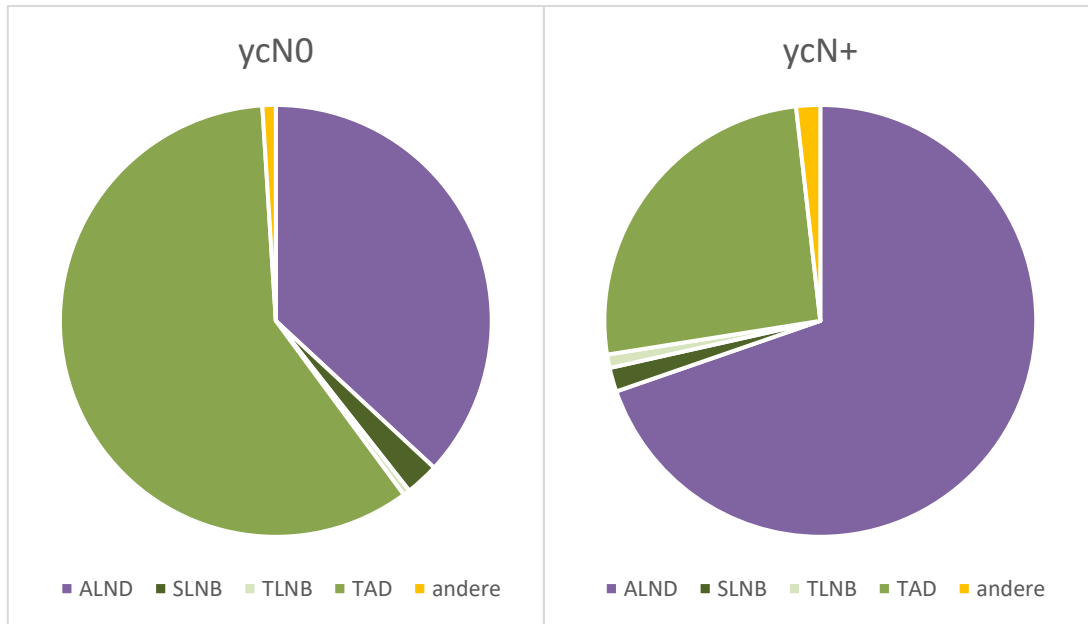


Abbildung 4: geplante axilläre Operation nach NACT abhängig vom ycN-Status, AXSANA Deutschland, Stand 20.03.2022 [43]

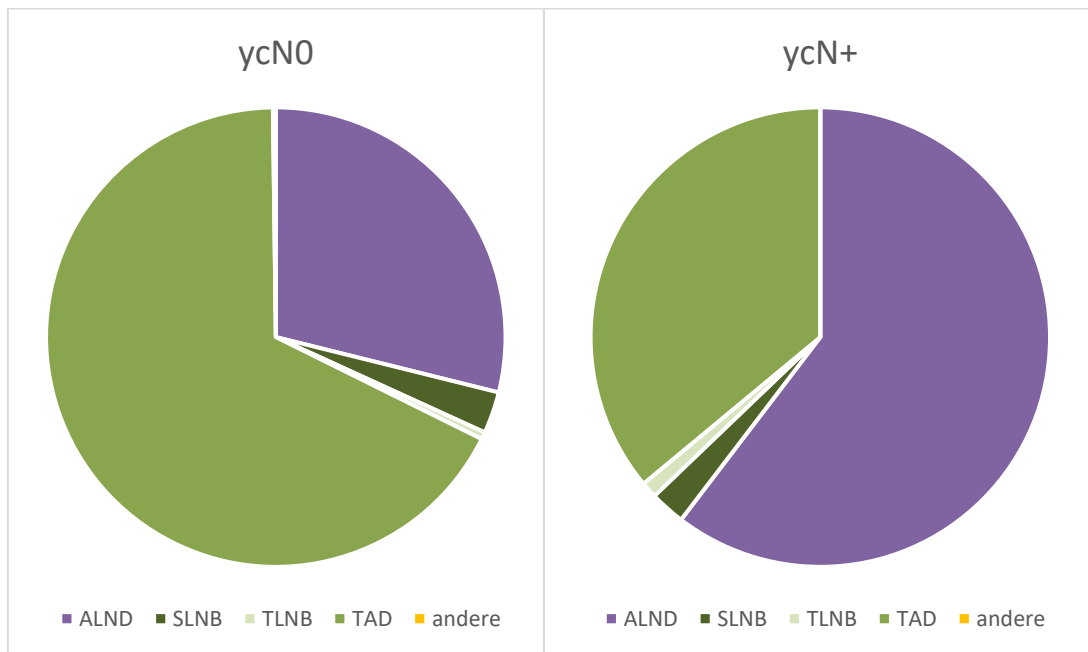


Abbildung 5: geplante axilläre Operation nach NACT abhängig vom ycN-Status, AXSANA Deutschland, Stand 31.01.2024

Diese Zahlen zeigen, dass sich der Anteil der TAD an der Gesamtanzahl der axillären Operation nach NACT bei initial nodal-positiver Patientin erhöht hat. Gründe dafür sind mannigfaltig: die TAD hat sich flächendeckender etabliert, der Wunsch der informierten Patientin nach weniger postoperativen Einschränkungen, die Einführung

von neuen Lymphknotenmarkierungstechniken (magnetische Seeds, Radarmarker, RFID-Marker), sowie die Teilnahme an klinischen Studien in zertifizierten Brustzentren. Auch das Wissen um die hohe Wahrscheinlichkeit einer pCR und das damit verbundene Outcome für die Patientin lässt den Operateur eher zur weniger radikalen TAD tendieren [48].

Es folgt ein genauerer Blick auf die aktuellen Empfehlungen der AGO und die klinische Behandlungssituation im untersuchten Kollektiv.

- *Bei erfolgreicher TAD mit ypN+ bzw. ypN1mi, sollte die cALND erfolgen (AGO +), bei ypN0(i+) gibt es keine eindeutige Empfehlung für eine cALND (AGO +/-) [23].*

Bei fast jeder dritten Patientin (28,9%, n=135) mit ypN+/ ypN1mi wurde keine ALND durchgeführt. Gründe dafür können eine geplante adjuvante Radiotherapie der Axilla sein (AGO +) [10] oder der Patientinnenwunsch. Des Weiteren ist zu bedenken, dass bei einer non-pCR eine postneoadjuvante Therapie empfohlen wird [49].

Bei 10 Patientinnen lag ein ypN0(i+) Status vor. Nur bei 2 von 10 Patientinnen wurde eine cALND durchgeführt.

Wird in der postneoadjuvanten Situation evidenzbasiert auf die ALND verzichtet - analog zur primären operativen Behandlung? Wie wir wissen, wird bei cN0 und pN0(i+) bzw. pN1mi keine cALND von der AGO empfohlen (AGO - -) [23, 50].

Die Daten von *Moo et al.* [25] zeigen jedoch, dass die Situation in der Postneoadjuvanz eine andere ist. Sie untersuchte, wie hoch die Tumorlast in der Axilla nach NACT ist, wenn im SLN Tumorzellen nachgewiesen wurden. Wurde eine Mikro- oder Makrometastasierung im SLN festgestellt, so waren in der cALND in 64% (n=28) bzw. 62% (n=75) der Fälle noch weitere Lymphknotenmetastasen nachweisbar. Bei ypN0(i+) wurden nur in 17% (n=1) noch weitere befallene Lymphknoten in der cALND nachgewiesen.

Tumorzellen, die nach NACT noch in der Achselhöhle nachgewiesen werden, könnten Chemotherapie-resistent sein, auch wenn sie nur als isolierte Tumorzellen oder Mikrometastasen nachgewiesen werden. *Wong et al.* [24] konnten mit ihren Daten zeigen, dass das 5-Jahres-DFS signifikant schlechter war, wenn noch isolierte Tumorzellen (73,5%) oder Mikrometastasen (74,7%) nach NACT vorlagen, als bei ypN0 (88,4%). Auch das 5-Jahres-OS verschlechterte sich mit zunehmender residualer axillärer Tumorlast – bei ypN0 lag sie bei 88,9 %, bei ypN0(i+) bei 82,8 %, bei ypN1mi bei 79,5 % und bei ypN1 bei 77,6 %. Ein genaues axilläres Staging im Rahmen einer cALND ist somit nötig um die weitere Therapie sicher planen zu können.

- Für die Markierung von mehreren Lymphknoten bei mehr als einem suspekten Lymphknoten gibt es von der AGO keine Empfehlung (AGO +/-) [23].

Die nicht eindeutige AGO-Empfehlung führt dazu, dass auch in der AXSANA-Studie in einigen Fällen mehrere LK markiert wurden (6,5%). Es wurde sich aber bei der Mehrzahl an die Definition des TLN gehalten, welche ausschließlich den suspektsten meint.

- Bei 1-3 initial suspekten Lymphknoten kann die TAD geplant werden (AGO +), bei ≥ 4 suspekten Lymphknoten gibt es keine Empfehlung zur TAD (AGO +/-) [23].

In den bisherigen Studien wurden nur wenige Patientinnen mit höherer axillärer Tumorlast eingeschlossen. In der *SenTa*-Studie waren nur 136 Patientinnen (28%) mit ≥ 3 initial suspekten Lymphknoten eingeschlossen [38], *Caudle et al.* schlossen 58 Fälle (28%) mit ≥ 4 suspekten Lymphknoten ein [37], bei *Simons et al.* wurden 11 Patientinnen (22%) mit ≥ 4 suspekten Lymphknoten eingeschlossen [51], *Balasubramanian et al.* setzte den Cut-off bei ≤ 3 suspekten Lymphknoten [52] und bei *Flores-Funes et al.* wurden nur 12 Fälle mit cN2 (52,2%) eingeschlossen [53]. Diese geringen Zahlen können die +/- Empfehlung der AGO begründen. Um eine klarere Empfehlung geben zu können, benötigt es hier höhere Fallzahlen von Patientinnen mit hoher axillärer Tumorlast.

In unserer Kohorte waren 452 Fälle mit ≥ 4 initial suspekten Lymphknoten eingeschlossen. Die bisher größte Auswertung zu dieser Patientinnengruppe. Bei 178 Patientinnen (39,4%) wurde trotz initialer hoher axillärer Tumorlast der TLN markiert. 116-mal war der Nodalstatus nach NACT konvertiert zu ycN0 (65,2%), sogar 126-mal (70,8%) wurde dementsprechend nach Ende der NACT keine ALND geplant. Davon konnten in der abschließenden Histologie in mehr als der Hälfte der Fälle (n=72, 57,1%) keine Tumorzellen mehr nachgewiesen werden. Der Trend der Deeskalation in der Axilla ist in diesen Zahlen klar zu erkennen. Selbst bei den Hochrisikopatientinnen wird in der Praxis auf eine klinische Komplettremission spekuliert, um ihnen die ALND zu ersparen. Immerhin besteht jederzeit die Möglichkeit bei einer noch bestehenden axillären Tumorlast die cALND in einer zweiten Operation zu ergänzen.

Vergleicht man klinisch-pathologische Parameter dieser Auswertung mit den Daten der *SenTa*-Studie, so gab es hier einige Unterschiede: *Kümmel et al.* beschrieben eine signifikant schlechtere DR des TLN (67,7%, 95% CI: 58,8 – 75,9) bei ≥ 3 initial suspekten Lymphknoten. Waren weniger Lymphknoten suspekt lag die DR bei 84,2% (1 suspekter Lymphknoten) bzw. 77,1% (2 suspekte Lymphknoten) [38]. Diese Auswertung zeigte bezüglich dieses Parameters keinen signifikanten Unterschied.

Wenn der Nodalstatus nach NACT ycN+ war (DR: 86,8%, 95% CI: 79,7 – 92,1) wurde der TLN in der *SenTa*-Studie signifikant besser detektiert als bei ycN0 (DR TLN 73,8% (95% CI: 68,4 – 78,7)) [38]. In der vorliegenden Arbeit ist dieser Parameter in der univariaten Analyse nicht signifikant. Interessant ist, dass bei *Kümmel et al.* die ycN+ Kohorte eine höhere DR hatte, in dieser Auswertung war es konträr. Die DR für ycN+ (83,2%) lag jedoch nicht signifikant unter der für ycN0 (88,2%). Der ycN-Status war in der vorliegenden Auswertung kein unabhängiger Parameter für die Detektierbarkeit des TLN.

In der AXSANA-Studie wurde nach der generellen operativen Erfahrung im Studienzentrum gefragt. Wurden mehr oder weniger als 30 Operationen mit dem TLN-Marker absolviert?

Es konnte in der multivariaten Analyse kein signifikanter Unterschied im Hinblick auf die DR des TLN für diese Fragestellung ermittelt werden.

In der *SenTa*-Studie wurde der cut-off bei 20 erbrachten Operationen gesetzt. Es konnte gezeigt werden, dass wenn ein Zentrum ≥ 20 Fälle in die Studie eingebracht hatte, die DR des TLN signifikant besser war (DR: 88,6%, 95% CI: 83,2 – 92,8) als bei < 20 Operationen (DR: 69,3%, 95%CI: 63,0 – 75,1). Im Unterschied zur *SenTa*-Studie wurde in der AXSANA-Studie jedoch nicht ausgewertet wie viele Fälle pro Zentrum in die Untersuchung eingebracht wurden, sondern die Zentren wurden gefragt, welche Erfahrung mit der verwendeten TLNB-Technik vorlag (bis dato mehr oder weniger 30 Fälle ebenso operiert).

Für die AGO gibt es aktuell keinen speziellen Marker, der für die TLN-Markierung empfohlen wird (AGO +/-). Bezüglich der klinisch-pathologischen Parameter wurde mit dieser Auswertung erstmals gezeigt, dass es in der multivariaten Analyse nur einen Parameter gab, der einen signifikanten Einfluss auf die DR des TLN hat: die Art der TLN-Markierung. Es war also entscheidend, mit welchem Marker der TLN versehen wurde.

Trotz der bereits in der *SenTa*-Studie [38, 39] beschriebenen vergleichsweise niedrigen DR für die clipmarkierten TLN wurden in der AXSANA-Studie in Deutschland vier von fünf TLN (80,9%) mit ebendiesem markiert. International liegt die Rate der Clipmarkierungen mit 71,2% etwas darunter.

Auch die *MONITOR-24*-Umfrage ergab, dass die häufigste Form (85,0%) der TLN-Markierung in Deutschland die Clipmarkierung war [50].

Clipmarkierte TLN wurden in unserem Kollektiv nur in 87,0% detektiert. Wo liegen also die Gründe für die Vorreiterstellung der Clipmarkierung in Deutschland?

Clips können vor NACT eingesetzt werden und sind vergleichsweise kostengünstig. Sie sind passive Marker und verursachen keine MRT-Artefakte [54]. Eine Lokalisation zur OP ist jedoch notwendig. Entweder prä- oder intraoperativ.

Im *ILINA*-Trial wurde ein IOUS durchgeführt, um den TLN zu lokalisieren. Die DR für den TLN lag bei 95,7% (n=44) [55]. In unserem Kollektiv konnte der clipmarkierte TLN mit intraoperativem Ultraschall nur in 76,4% detektiert werden. *Siso et al.* haben eine sehr kleine Kohorte untersucht (n=46). Auch wurden TLN als detektiert gewertet die, während einer ALND entfernt wurden. Die Autoren schlussfolgerten selbst, dass eine hohe Erfahrung des Operateurs mit IOUS notwendig war, um mit diesem eine sichere Detektion des clipmarkierten TLN zu ermöglichen. In Deutschland wurde der IOUS bei Mammaoperationen jedoch erst seit 2022 als Standard von der AGO empfohlen [56].

In der *CLIP*-Studie wurde präoperativ ein Draht zur Lokalisation des Clips gelegt. Bei 30 Patientinnen wurde ein Clip vor NACT eingelegt, davon waren nach NACT noch 25 sonographisch darstellbar. Bei 24 war die Drahtmarkierung möglich. Insgesamt lag die Detektionsrate des TLN bei 70,8% (n=17) [57]. Andere Autoren nennen nach retrospektiver Analyse höhere DR des TLN nach Drahtmarkierung: bei *Plecha et al.* 97,3% [58] und bei *Balasubramanian et al.* 92,0% [52].

In der Auswertung der deutschen AXSANA-Studienzentren wurde eine DR des clipmarkierten TLN nach Drahtmarkierung von 89,8% ermittelt. Vergleicht man diese DR mit der prospektiven Analyse von *Hartmann et al.* [57] aus dem Jahr 2018 so kann diese deutliche Erhöhung der DR eine zunehmende Routine und Erfahrung der

Studienzentren widerspiegeln. 51,1% der Zentren gaben in diesem Kollektiv der deutschen Brustzentren an, dass sie bereits mehr als 30 TAD/ TLNB mit dem entsprechenden Clip durchgeführt haben.

Munck et al. hatten 548 Patientinnen mit clipmarkiertem TLN in Ihre Auswertung eingeschlossen. Bei 263 Patientinnen wurde eine präoperative Drahtmarkierung des clipmarkierten TLN vorgenommen. Sie ermittelten für diese Lokalisationstechnik eine DR des TLN von 90,1% (n=239, p=0,001). In 112 Fällen (20,4%) war ein „re-marking“ des clipmarkierten TLN vor der Operation nicht möglich [59].

Die lost-Marker-Rate in der *CLIP*-Studie lag bei 33,0% (n=10). In davon 80,0% (n=8) konnte der Clip in der postoperativen Bildgebung nicht dargestellt werden [60]. Auch die vorliegende Untersuchung zeigte eine relevante Rate an lost-Markern nach durchgeführter Clipmarkierung des TLN. Ob dies eine Auswirkung zum Beispiel auf die axilläre Rezidivrate durch das eventuelle Zurücklassen metastatisch befallener Lymphknoten in situ hat, ist aktuell nicht bekannt, soll aber im weiteren Verlauf der AXSANA-Studie untersucht werden.

In anderen wissenschaftlichen Arbeiten wird folgendes Procedere beschrieben: zunächst Markierung des TLN vor NACT mit einem Clip und dann präoperative Lokalisation mit einem magnetischen Seed [51, 61], mit einem magnetischen Seed/ Radarmarker/ RFID-Tag [62] oder mit einem radioaktiven Seed [63]. Diese Varianten haben einen Vorteil, nämlich die mögliche intraoperative Lokalisation des TLN ohne vorherige Drahtmarkierung an der wachen Patientin. Auch diese Varianten fanden sich in unserer Auswertung, jedoch nur mit sehr geringen Fallzahlen (n=21, 2,4%). Der Vorteil ist im Hinblick auf die Logistik und zeitliche Planung, als auch personell: Es musste kein zusätzlicher Diagnostiker für die präoperative Drahtmarkierung anwesend sein.

Die vorliegende Auswertung der AXSANA-Studie ist die erste, welche prospektiv verschiedene Clipfabrikate miteinander verglichen hat. Das Fabrikat des Clips war entsprechend dieser Daten nicht entscheidend für die Detektionsrate des TLN. Insbesondere hatten sich keine Clipfabrikate herauskristallisiert, die die DR signifikant erhöhen und damit bevorzugt verwendet werden sollten.

In der *SenTa*-Studie wurde eine DR des TLN von 77,8% beschrieben. Es wurden Tumark® Vision Clips (n=300), O-Twist Clips (n=51) und andere nicht benannte Clips (n=72) verwendet. Für den Tumark Vision lag die DR des TLN bei 79,7%, für den O-

Twist bei 78,4%. Bei beiden lag die lost Marker Rate über 20,0% (Tumark Vision 20,3%, O-Twist 21,6%). In der AXSANA-Studie konnten für beide Clipfabrikate höhere DR erzielt werden (Tumark Vision 87,5%, O-Twist 84,8%) [38]. Wiederum war dies am ehesten ein Zeichen für die zunehmende Erfahrung in den zertifizierten Brustzentren.

Die Lokalisationstechnik des clipmarkierten TLN ist ein entscheidender Faktor, der die DR des TLN signifikant beeinflusste. Hier konnte erstmals gezeigt werden, dass der IOUS im Vergleich zur präoperativen Drahtmarkierung die niedrigere DR erzielte (89,8% vs. 76,4%, $p < ,001$). Die niedrigste DR (61,5%) bei clipmarkiertem TLN lag vor, wenn keine Lokalisation desselbigen erfolgte. Die Drahtmarkierung erfolgt meistens am Morgen des Operationstages an der wachen Patientin. Hierbei wird gezielt mit Mammographie und/ oder Mammasonographie der Clip lokalisiert.

Wurde von den Zentren keine Lokalisation des TLN durchgeführt, so wurde oft der SLN markiert und anschließend mittels Präparateradiographie kontrolliert, ob der TLN dem SLN entsprach (TLN=SLN). Hierzu passte die DR von 61,5%. In 673/ 1125 (59,8%) war der TLN = SLN.

In der *SenTa*-Studie wurde der TLN entweder mittels Drahtmarkierung oder IOUS oder Palpation lokalisiert. Eine Unterscheidung bezüglich der DR fand in der *SenTa*-Studie leider nicht statt [38].

Die vorliegende Auswertung der AXSANA-Studie zeigte jedoch erstmals im direkten Vergleich, dass andere Markierungsverfahren des TLN mit höheren DR einhergehen als die Clipmarkierung.

Die DR von mit einer Kohlestoffsuspension-markierten TLN lag in dieser Auswertung bei 100% (n=53). Diese Markierung wird ultraschallgestützt durch Injektion einer Carbonlösung durchgeführt [64]. Hierzu kann Spot® (GI Supply, USA) [65] oder auch CARBO-REP® (SteryLab, Italy) [66] verwendet werden. Der Vorteil der Markierung liegt in der Möglichkeit der rein visuellen intraoperativen Lokalisation, was einen Benefit für die Patienten darstellt. Des Weiteren sind die Kosten eher niedrig. Die Injektionslösung ist vergleichsweise günstig und es wird keine zusätzliche Lokalisationstechnik intraoperativ benötigt [66]. Aufgrund des „off-label-use“ ist eine entsprechende Aufklärung vorausgesetzt. Es handelt sich um Lösungen für den medizinischen Gebrauch, die jedoch nicht für den Gebrauch in der Axilla zugelassen sind. Die intraoperative Detektion des kohlemarkierten TLN kann bei gleichzeitigem Vorliegen eines Tattoos erschwert sein. Auch kann die visuelle Detektion bei Adipositas erschwert sein. Eine mögliche bleibende Tätowierung der Haut der Axilla kann nach Injektion der Kohlelösung auftreten.

In der *Tattoo*-Studie wurde diese Komplikation bei 4,5% der Patientinnen beschrieben [67]. Die Falschnegativrate der TAD in der *Tattoo*-Studie lag bei 9,1% und die DR des TLN nach Kohlemarkierung bei 93,6% [67]. In der erweiterten *Tattoo*-Studie konnte eine FNR der TAD von 6,2% erzielt werden (n=149) [68]. Auch *Natsiopoulos et al.* beschrieb eine DR von 94,6 % bei 75 operierten Patientinnen. Darüber hinaus war in 75,3% der TLN gleich der SLN [69]. Dies wurde in der *Tattoo-Studie* bei 47,9% der Patientinnen beschrieben.

Die deutlich höhere DR in dieser Auswertung kann in zwei Tatsachen begründet sein: die Zahl der eingebrachten Patientinnen war im Vergleich zu den anderen Arbeiten kleiner (n=53) und diese wurden in dieser Arbeit von nur zwei Zentren eingebracht: Professionalität und Erfahrung in diesen Zentren können diese vergleichsweise hohe DR nach Kohlemarkierung bedingen.

Auch für magnetische Seeds konnte eine signifikant höhere DR als für clipmarkierte TLN nachgewiesen werden. Diese werden unter sonographischer Sicht vor Beginn der NACT in den TLN eingesetzt. Es ist ein passiver Marker, zugelassen für die Lymphknotenmarkierung und er kann intraoperativ lokalisiert werden. Als nachteilig sind aktuell die Kosten zu bewerten. Neben dem Marker benötigt man spezielle nicht magnetische Operationsinstrumente und das entsprechende Detektionssystem. Ferner ist die Datenlage noch limitiert.

Barry et al. hatten eine Fallzahl von 54 Patientinnen mit magnetischer Seedmarkierung vor NACT beschrieben [70]. Eine DR des TLN wurde nicht dokumentiert.

Hartmann et al. hatten 2023 aus der *AXSANA*-Studie (erhoben am gesamten Studienkollektiv, nicht ausschließlich an deutschen Studienzentren) die bisher größte Fallzahl (n=151) von magnetischer Seed-Markierung vor NACT veröffentlicht. Hier lag die DR des TLN bei 96,0% (n=146) [71].

Nach magnetischer Seedmarkierung kann es zu Interaktionen mit Herzschrittmachern oder zu Artefakten bei Untersuchungen mittels MRT kommen [71, 72]. In der Literatur wird ein „bloom“- Effekt beschrieben. Hier überblendet der Seed im Umkreis von ca. 2 cm das Mamma-MRT-Bild und eine Aussage zum Ansprechen unter NACT kann eventuell nur eingeschränkt getroffen werden [73, 74].

In den AGO-Empfehlungen zur Nachsorge wird die Mamma-MRT bei erhöhtem Risiko (Alter <50. Lebensjahr, HR-, ACR C oder D in der Mammographie/ Mammasonographie (MG/ MS) erwogen (AGO +/-). Bei unklarer MG/ MS wird die MRT sogar empfohlen (AGO +) [75]. Aufgrund der möglichen Artefakte im MRT ist es

eminent den magnetischen Seed intraoperativ zu entfernen. Andernfalls kann es in der Nachsorge, sollte ein Mamma-MRT nötig sein, zu Bildartefakten kommen.

In der Arbeit von *Martinez et al.* wurde bei 44 Patientinnen vor NACT ein magnetischer Seed eingesetzt. Alle Marker konnten bei der Axilla-OP entfernt werden. Bei 81,5 % war der TLN gleich der SLN [76]. In der *IMTAD*-Studie von *Zatecky et. al* wurde für die magnetischen Seeds (n=30) eine DR des TLN von 100% ermittelt [77].

Nach TLN-Markierung mit einem magnetischen Seed lag die DR des TLN in dem ausgewerteten Kollektiv bei 96,1%. Hierfür lagen Daten von 103 magnetischen Seed-Markierungen aus den deutschen Brustzentren vor. Die damit bisher größte prospektiv untersuchte Patientinnenkohorte. 14 Zentren hatten Patientinnen eingeschlossen, davon 7 Zentren mit mehr als 5 Patientinnen.

Ein möglicher Grund für die niedrigere DR im Vergleich zu *Zatecky et. al* und *Martinez et. al*: In beiden Studien wurde zum Teil eine ALND zusätzlich zur TAD durchgeführt. Es wurde nicht dokumentiert, ob der TLN während der TAD/ TLNB entfernt wurde oder während der angeschlossenen ALND bzw. ob eine zweizeitige cALND erfolgte [76, 77].

Ein weiterer untersuchter Marker zur TLN-Markierung war der Radarmarker. Dieser wurde in dieser Auswertung bei 5,7% der Patienten zur Markierung des TLN verwendet. Von Vorteil ist die intraoperative Lokalisation, sowie die Zulassung für die Lymphknotenmarkierung. Der Radarmarker ist ein passiver Marker. Man benötigt auch hier neben dem kostenintensiven Marker ein intraoperatives Detektionssystem. Wie bei den anderen Markersystemen ist die Evidenz noch nicht ausreichend, um eine Empfehlung zu geben, dass dieser Marker zur TLN-Markierung eingesetzt werden sollte.

Sun et al. hatten bei 7 Patientinnen den Radarmarker vor der NACT eingesetzt und konnten alle entfernen [78]. *Weinfurthner et al.* hatten nach NACT und vor der OP den verwendeten HydroMARK® mit einem SAVI SCOUT® Radarmarker lokalisiert [79].

Auch die Radarmarker hatten in dieser Auswertung eine hohe TLN DR (93,8%). In der Deutschland Kohorte der *AXSANA*-Studie wurden 64 Radarmarker zur TLN Markierung gelegt. Dies war die bisher größte beschriebene Kohorte mit dieser Markierung in Deutschland. 7 Zentren hatten diese Patientinnen eingeschlossen, davon 5 mit ≥ 9 PatientInnen.

Mit dieser Auswertung wurden erstmals Daten veröffentlicht, die die verschiedenen Marker bezüglich der DR des TLN miteinander verglichen hat. Ein Umdenken der beschriebenen Arbeitsweise an deutschen Brustzentren ist im Hinblick auf die Art der TLN-Markierung nötig. Die Mehrzahl (79,2 %) der TLN wurden mit einem Clip markiert, dem Marker mit der schlechtesten TLN-Detektionsrate.

5. Methodenkritik

Dies ist die bisher größte prospektiv, multizentrische Patientinnenkohorte, an welcher das operative axilläre Lymphknotenstaging abhängig von der verwendeten Technik an deutschen Brustzentren verglichen wurde. Zum ersten Mal überhaupt wurden die verschiedenen Markierungstechniken des TLN miteinander verglichen.

Die hohe Qualität der ausgewerteten Daten fußt in dem 100%igen Monitoring von Plausibilität und Vollständigkeit.

Es wurde zum ersten Mal eine Auswertung der verschiedenen in Deutschland verwendeten Clipfabrikate vorgenommen. Ein weiteres Alleinstellungsmerkmal ist der erstmalige Vergleich von Lokalisationszeitpunkt und -verfahren nach Clipmarkierung.

Ein Defizit dieser Arbeit ist, dass unvollständige Datensätze nicht in die Auswertung eingeflossen sind. Dies kann unter anderem dadurch begründet werden, dass ein Einschluss in der AXSANA-Studie vor Beendigung der NACT möglich ist. Überdies ist es keine endgültige Auswertung der AXSANA-Studie für das deutsche Kollektiv, da die Rekrutierung in AXSANA Plus weiterhin erfolgt.

6. Zusammenfassung

Die axilläre Lymphonodektomie (ALND) diente lange Zeit als therapeutisches Mittel der Wahl zur lokalen Kontrolle des Mammakarzinoms. Mit Einführung der Sentinelnodektomie (SLNB) wurde die Deeskalation in der Axillachirurgie eingeläutet – von der Therapie zum Staging. Diese Deeskalation hält nun auch Einzug in die postneoadjuvante Situation. Bei der initial nodal-positiven Patientin bestehen mehrere Möglichkeiten nach erfolgter neoadjuvanter Chemotherapie (NACT) für das axilläre operative Staging: die ALND und die weniger radikalen Verfahren: Targeted Axillary Dissection (TAD), Target Lymph Node Biopsy (TLNB) oder SLNB.

Die vorliegende Arbeit extrahierte Daten aus der AXSANA-Studie. Ziel war es, den klinischen Alltag an deutschen Brustzentren hinsichtlich der TLNB und den Empfehlungen der S3-Leitlinie und der AGO (Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. Kommission Mamma) abzubilden.

Weiterhin sollte nach klinisch-pathologischen Parametern mit Einfluss auf die Detektionsrate (DR) des Target Lymph Node (TLN) gesucht werden.

In 64,5% erfolgte eine Konversion von cN+ zu ycN0 nach NACT. Es konnte gezeigt werden, dass bei ycN+ signifikant häufiger die radikale ALND geplant wurde und bei ycN0 signifikant häufiger eine weniger radikale Axilla-Operation. Bei 30,8% der Patientinnen mit initial mehr als 3 suspekten Lymphknoten wurde keine ALND durchgeführt, so wie es die nationalen Empfehlungen vorgeben, sondern wiederum eine weniger radikale Axilla-Operation.

Die Clipmarkierung, welche die am häufigsten genutzte Variante der TLN-Markierung in Deutschland (80,9%) ist, hat eine signifikant niedrigere DR im Vergleich zur Kohlemarkierung, zum magnetischen Seed und zu den Radarmarkern. Zusätzlich zeigte sich eine relevante Rate (7,4%) an lost-Markern nach Clipmarkierung. Erstmals konnte in dieser Studie nachgewiesen werden, dass das verwendete Clipfabrikat keinen Einfluss auf die Detektierbarkeit des TLN hat. Nachgewiesen wurde aber, dass die präoperative Drahtmarkierung eine signifikant höhere DR des clipmarkierten TLN erzielt als dessen Lokalisation mittels intraoperativen Ultraschalls (IOUS) und der Verzicht auf jegliches Lokalisationsverfahren.

Betrachtet man die aktuelle Literatur, so ist dies die erste vergleichende Arbeit zu clipmarkierten TLN und deren Lokalisationstechniken, sowie zu den verwendeten Clipfabrikaten. Ebenso ist dies die erste Auswertung zu den verschiedenen TLN-Markierungen in Hinblick auf die Detektionsrate des TLN.

Bisher gab es in der Literatur nur Auswertungen zu einzelnen Markern, einzelnen Clipfabrikaten und keine zu verschiedenen Lokalisationstechniken des clipmarkierten TLN.

Die Resultate zeigen, dass die aktuellen AGO-Empfehlungen zum axillären Lymphknotenstaging nach NACT bei initial nodal-positivem Mammakarzinom an den Brustzentren, die an der AXSANA-Studie teilnehmen, überwiegend eingehalten werden. Jedoch sollte aufgrund der hier beschriebenen DR kritisch die häufig angewendete Clipmarkierung axillärer TLN hinterfragt werden. Trotz höherer Kosten haben sondengestützte Markierungsverfahren (Radarmarker, magnetische Seeds) höhere DR und ermöglichen damit die sicherere Bestimmung des histologischen Nodalstatus im Rahmen einer TLNB/ TAD.

7. Thesen

1. Die AXSANA-Studie ist eine internationale, prospektive, nicht-interventionelle, multizentrische Registerstudie zur Bewertung verschiedener leitlinienkonformer Operationsverfahren in der Axilla (SLNB (Sentinel Lymph Node Biopsy), TLNB (Targeted Lymph Node Biopsy), TAD (Targeted Axillary Dissection), ALND (Axillary Lymph Node Dissection)) nach neoadjuvanter Chemotherapie (NACT) bei initial nodal-positiven Mammakarzinompatientinnen mit Konversion zu ycN0. In der vorliegenden Arbeit wurden Daten aus 163 deutschen AXSANA-Zentren mit 2008 eingeschlossenen Patientinnen ausgewertet. Die aktuellen AGO-Empfehlungen (Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. Kommission Mamma) zum axillären Lymphknotenstaging nach NACT beim initial nodal-positiven Mammakarzinom werden an diesen Brustzentren überwiegend eingehalten.
2. Analog zu den AGO-Empfehlungen wurde abhängig vom Nodalstatus nach NACT das axilläre operative Staging geplant: bei zu ycN0 konvertierten Patientinnen wird an den deutschen Studienzentren am häufigsten die TAD, bei ycN+ die ALND geplant.
3. Bei 64,5% der deutschen Patientinnen erfolgte eine Konversion von cN+ zu ycN0 nach NACT. In 55,8% wurde auch in der abschließenden Histologie die Konversion zu ypN0 beschrieben.
4. In der deutschen Kohorte wurde bei 67,4% ein TLN (Target Lymph Node) vor NACT markiert.
5. War der TLN markiert und eine TAD/ TLNB wurde geplant, so lag die Konversionsrate (cN+ zu ycN0) bei 77,2%. Bei mehr als der Hälfte (57,6%) der initial nodal-positiven Patientinnen mit markiertem TLN und geplanter TAD/ TLNB konnte histologisch eine Konversion zu ypN0 erzielt werden.
6. In Deutschland (80,9%), sowie auch international (71,2%) wurde der TLN am häufigsten mit einem Clip markiert.
7. Die Detektionsrate (DR) von clipmarkierten Target-Lymphknoten ist signifikant schlechter, als die DR von TLN, die mit einem magnetischen Seed, mit Kohle oder mit einem Radarmarker vor NACT markiert worden sind.
8. Die Rate an lost-Markern nach Clipmarkierung lag bei 7,4%. Bei den magnetischen Seeds lag sie bei 1,0% und bei den Radarmarkern bei 1,6%. Bei den anderen verwendeten Markern gab es keine lost-Marker.
9. In Deutschland wurden in dieser Untersuchung 15 verschiedene Clipfabrikate zur TLN-Markierung vor NACT eingesetzt. Es konnte gezeigt werden, dass das verwendete Clipfabrikat keinen Einfluss auf die Detektierbarkeit des TLN hat.

10. Für die clipmarkierten TLN konnte gezeigt werden: die präoperative Drahtmarkierung ist signifikant besser im Hinblick auf die DR des TLN als der IOUS (intraoperative Ultraschall) oder als keine Lokalisation des TLN.
11. Sondengestützte Markierungsverfahren, wie der Radarmarker oder der magnetische Seed haben im Vergleich zum Clip höhere DR und ermöglichen so die sicherere Bestimmung des histologischen Nodalstatus im Rahmen einer TLNB/TAD.

8. Anhang

8.1. Literaturverzeichnis

1. Ekmektzoglou KA, Xanthos T, German V, Zografos GC. Breast cancer: from the earliest times through to the end of the 20th century. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2009;145:3–8. doi:10.1016/j.ejogrb.2009.03.017.
2. Sakorafas GH, Safioleas M. Breast cancer surgery: an historical narrative. Part III. From the sunset of the 19th to the dawn of the 21st century. *Eur J Cancer Care (Engl).* 2010;19:145–66. doi:10.1111/j.1365-2354.2008.01061.x.
3. Fisher ER, Costantino J, Fisher B, Redmond C. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project (Protocol 4). Discriminants for 15-year survival. National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Investigators. *Cancer.* 1993;71:2141–50. doi:10.1002/1097-0142(19930315)71:6.
4. Rao R, Euhus D, Mayo HG, Balch C. Axillary node interventions in breast cancer: a systematic review. *JAMA.* 2013;310:1385–94. doi:10.1001/jama.2013.277804.
5. Lucci A, McCall LM, Beitsch PD, Whitworth PW, Reintgen DS, Blumencranz PW, et al. Surgical complications associated with sentinel lymph node dissection (SLND) plus axillary lymph node dissection compared with SLND alone in the American College of Surgeons Oncology Group Trial Z0011. *J Clin Oncol.* 2007;25:3657–63. doi:10.1200/JCO.2006.07.4062.
6. Mansel RE, Fallowfield L, Kissin M, Goyal A, Newcombe RG, Dixon JM, et al. Randomized multicenter trial of sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in operable breast cancer: the ALMANAC Trial. *J Natl Cancer Inst.* 2006;98:599–609. doi:10.1093/jnci/djj158.
7. Veronesi U, Paganelli G, Galimberti V, Viale G, Zurrida S, Bedoni M, et al. Sentinel-node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph-nodes. *Lancet.* 1997;349:1864–7. doi:10.1016/S0140-6736(97)01004-0.
8. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, Brown AM, Harlow SP, Costantino JP, et al. Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2010;11:927–33. doi:10.1016/S1470-2045(10)70207-2.
9. Kooperationsgemeinschaft Mammographie GbR. Mammo REPORT: Januar 2024, Daten und Fakten zum deutschen Mammographie-Screening-Programm.

- https://fachservice.mammo-programm.de/download/fachpublikation/Mammo-Report_Webversion-29-01-2024.pdf. Accessed 22 Feb 2024.
10. Blohmer J-U, Budach W, Krug D. Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome: Adjuvante Strahlentherapie. 05.04.2024. https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/_leitlinien/kommission_mamma/2024/Einzeldateien/AGO_2024D_13_Adjuvante_Strahlentherapie.pdf. Accessed 8 May 2024.
 11. Loibl S, Lüftner D. Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome: Adjuvante zytostatische und zielgerichtete Therapien. 05.04.2024. https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/_leitlinien/kommission_mamma/2024/Einzeldateien/AGO_2024D_11_Adjuvante_zytostatische_und_zielgerichtete_Therapien.pdf. Accessed 25 Aug 2024.
 12. Lux MP, Wöckel A. Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome: Adjuvante endokrin-basierte Therapie bei prä- und postmenopausalen Patientinnen. 2024. https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/_leitlinien/kommission_mamma/2024/Einzeldateien/AGO_2024D_10_Adjuvante_Endokrine_Therapie.pdf. Accessed 25 Aug 2024.
 13. Cabanas RM. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer*. 1977;39:456–66. doi:10.1002/1097-0142(197702)39:2<456::aid-cncr2820390214>3.0.co;2-i.
 14. Jackisch C, Stickeler E. Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome: Neoadjuvante (primäre) systemische Therapie. 2024. https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/_leitlinien/kommission_mamma/2024/Einzeldateien/AGO_2024D_12_Neoadjuvante_systemische_Therapie.pdf.
 15. Wöckel A, Albert U-S, Janni W, Scharl A, Kreienberg R, Stüber T. The Screening, Diagnosis, Treatment, and Follow-Up of Breast Cancer. *Dtsch Arztebl Int*. 2018;115:316–23. doi:10.3238/arztebl.2018.0316.
 16. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), Deutsche Krebsgesellschaft (DKG). Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. Juni 2021. <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mammakarzinom/>.
 17. Lyman GH, Temin S, Edge SB, Newman LA, Turner RR, Weaver DL, et al. Sentinel lymph node biopsy for patients with early-stage breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*. 2014;32:1365–83. doi:10.1200/JCO.2013.54.1177.

18. Giuliano AE, McCall L, Beitsch P, Whitworth PW, Blumencranz P, Leitch AM, et al. Locoregional recurrence after sentinel lymph node dissection with or without axillary dissection in patients with sentinel lymph node metastases: the American College of Surgeons Oncology Group Z0011 randomized trial. *Ann Surg.* 2010;252:426-32; discussion 432-3. doi:10.1097/SLA.0b013e3181f08f32.
19. Giuliano AE, Ballman KV, McCall L, Beitsch PD, Brennan MB, Kelemen PR, et al. Effect of Axillary Dissection vs No Axillary Dissection on 10-Year Overall Survival Among Women With Invasive Breast Cancer and Sentinel Node Metastasis: The ACOSOG Z0011 (Alliance) Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2017;318:918–26. doi:10.1001/jama.2017.11470.
20. Reimer T, Stachs A, Nekljudova V, Loibl S, Hartmann S, Wolter K, et al. Restricted Axillary Staging in Clinically and Sonographically Node-Negative Early Invasive Breast Cancer (c/iT1-2) in the Context of Breast Conserving Therapy: First Results Following Commencement of the Intergroup-Sentinel-Mamma (INSEMA) Trial. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2017;77:149–57. doi:10.1055/s-0042-122853.
21. Gentilini OD, Botteri E, Sangalli C, Galimberti V, Porpiglia M, Agresti R, 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;9:1557–64. doi:10.1001/jamaoncol.2023.3759.
22. Reimer T, Stachs A, Veselinovic K, Polata S, Müller T, Kühn T, et al. Patient-reported outcomes for the Intergroup Sentinel Mamma study (INSEMA): A randomised trial with persistent impact of axillary surgery on arm and breast symptoms in patients with early breast cancer. *EClinicalMedicine.* 2023;55:101756. doi:10.1016/j.eclinm.2022.101756.
23. Rody A, Schütz F. Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome: Operative Therapie des Mammakarzinoms unter onkologischen Aspekten. 2024. https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/_leitlinien/kommission_mamma/2024/Einzeldateien/AGO_2024D_08_Operative_Therapie_des_MaCa_onkl_Aspekte.pdf.
24. Wong SM, Almana N, Choi J, Hu J, Gagnon H, Natsuhara K, et al. Prognostic Significance of Residual Axillary Nodal Micrometastases and Isolated Tumor Cells After Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer. *Ann Surg Oncol.* 2019;26:3502–9. doi:10.1245/s10434-019-07517-2.
25. Moo T-A, Edelweiss M, Hajiyeva S, Stempel M, Raiss M, Zabor EC, et al. Is Low-Volume Disease in the Sentinel Node After Neoadjuvant Chemotherapy an Indication

- for Axillary Dissection? *Ann Surg Oncol*. 2018;25:1488–94. doi:10.1245/s10434-018-6429-2.
26. Kuehn T, Bauerfeind I, Fehm T, Fleige B, Hausschild M, Helms G, 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;14:609–18. doi:10.1016/S1470-2045(13)70166-9.
 27. Boughey JC, Suman VJ, Mittendorf EA, Ahrendt GM, Wilke LG, Taback B, et al. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer: the ACOSOG Z1071 (Alliance) clinical trial. *JAMA*. 2013;310:1455–61. doi:10.1001/jama.2013.278932.
 28. Shirzadi A, Mahmoodzadeh H, Qorbani M. Assessment of sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer in two subgroups: Initially node negative and node positive converted to node negative - A systemic review and meta-analysis. *J Res Med Sci*. 2019;24:18. doi:10.4103/jrms.JRMS_127_18.
 29. Simons JM, van Nijnatten, Thiemo J A, van der Pol, Carmen C, Luiten EJT, Koppert LB, Smidt ML. 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;269:432–42. doi:10.1097/SLA.0000000000003075.
 30. Zetterlund LH, Frisell J, Zouzos A, Axelsson R, Hatschek T, Boniface J de, Celebioglu F. Swedish prospective multicenter trial evaluating sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant systemic therapy in clinically node-positive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2017;163:103–10. doi:10.1007/s10549-017-4164-1.
 31. Classe J-M, Bordes V, Campion L, Mignotte H, Dravet F, Leveque J, et al. Sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy for advanced breast cancer: results of Ganglion Sentinelle et Chimiotherapie Neoadjuvante, a French prospective multicentric study. *J Clin Oncol*. 2009;27:726–32. doi:10.1200/JCO.2008.18.3228.
 32. Classe J-M, Loaec C, Gimbergues P, Alran S, Lara CT de, Dupre PF, et al. Sentinel lymph node biopsy without axillary lymphadenectomy after neoadjuvant chemotherapy is accurate and safe for selected patients: the GANEA 2 study. *Breast Cancer Res Treat*. 2019;173:343–52. doi:10.1007/s10549-018-5004-7.
 33. Banys-Paluchowski M, Rubio IT, Ditsch N, Krug D, Gentilini OD, Kühn T. Real de-escalation or escalation in disguise? *Breast*. 2023;69:249–57. doi:10.1016/j.breast.2023.03.001.
 34. Samiei S, Simons JM, Engelen SME, Beets-Tan RGH, Classe J-M, Smidt ML. 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;156:e210891.
doi:10.1001/jamasurg.2021.0891.
35. Banys-Paluchowski M, Gasparri ML, Boniface J de, Gentilini O, Stickeler E, Hartmann S, 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 (Basel)* 2021. doi:10.3390/cancers13071565.
 36. Caudle AS, Yang WT, Mittendorf EA, Black DM, Hwang R, Hobbs B, et al. Selective surgical localization of axillary lymph nodes containing metastases in patients with breast cancer: a prospective feasibility trial. *JAMA Surg.* 2015;150:137–43.
doi:10.1001/jamasurg.2014.1086.
 37. Caudle AS, Yang WT, Krishnamurthy S, Mittendorf EA, Black DM, Gilcrease MZ, 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;34:1072–8.
doi:10.1200/JCO.2015.64.0094.
 38. Kuemmel S, Heil J, Rueland A, Seiberling C, Harrach H, Schindowski D, 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. doi:10.1097/SLA.0000000000004572.
 39. Kuemmel S, Heil J, Bruzas S, Breit E, Schindowski D, Harrach H, et al. Safety of Targeted Axillary Dissection After Neoadjuvant Therapy in Patients With Node-Positive Breast Cancer. *JAMA Surg.* 2023;158:807–15.
doi:10.1001/jamasurg.2023.1772.
 40. Swarnkar PK, Tayeh S, Michell MJ, Mokbel K. The Evolving Role of Marked Lymph Node Biopsy (MLNB) and Targeted Axillary Dissection (TAD) after Neoadjuvant Chemotherapy (NACT) for Node-Positive Breast Cancer: Systematic Review and Pooled Analysis. *Cancers (Basel)* 2021. doi:10.3390/cancers13071539.
 41. Dux J, Habibi M, Malik H, Jacobs L, Wright PA, Lange J, et al. Impact of axillary surgery on outcome of clinically node positive breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat.* 2023;202:267–73. doi:10.1007/s10549-023-07062-3.
 42. Montagna G, Mrdutt M, Botty A, Barrio AV, Sevilimedu V, Boughey JC, et al. Abstract GS4-02: Oncological Outcomes Following Omission of Axillary Lymph Node Dissection in Node Positive Patients Downstaging To Node Negative with Neoadjuvant Chemotherapy: the OPBC-04/EUBREAST-06/OMA study. *Cancer Research.* 2023;83:GS4-02-GS4-02. doi:10.1158/1538-7445.SABCS22-GS4-02.

43. Hartmann S, Kühn T, Hauptmann M, Stickeler E, Thill M, Lux MP, et al. Axillary Staging after Neoadjuvant Chemotherapy for Initially Node-Positive Breast Carcinoma in Germany: Initial Data from the AXSANA study. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2022;82:932–40. doi:10.1055/a-1889-7883.
44. EUBREAST- group. AXSANA (AXillary Surgery After NeoAdjuvant Treatment) - EUBREAST 3-, Study protocol, Clinical Trials.gov, NCT 04373655: A prospective multicenter cohort study to evaluate different surgical methods of axillary staging (sentinel lymph node biopsy, targeted axillary dissection, axillarydissection) in clinically node-positive breast cancer patients treated with neoadjuvantchemotherapy. 2022. https://www.eubreast.org/wp-content/uploads/2023/03/AXSANA_Protocol_English_Version_5.0.15.pdf.
45. EUBREAST network. Flowchart. 26.10.2020. https://www.eubreast.org/wp-content/uploads/2023/03/Flowchart-English-with-Logo_2020-10-26-2-745x1024.png. Accessed 1 Apr 2024.
46. You S, Kang DK, Jung YS, An Y-S, Jeon GS, Kim TH. Evaluation of lymph node status after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients: comparison of diagnostic performance of ultrasound, MRI and ¹⁸F-FDG PET/CT. *Br J Radiol.* 2015;88:20150143. doi:10.1259/bjr.20150143.
47. Samiei S, Mooij CM de, Lobbes MBI, Keymeulen KBMI, van Nijnatten TJA, Smidt ML. 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. doi:10.1097/SLA.0000000000004356.
48. Cortazar P, Geyer CE. Pathological complete response in neoadjuvant treatment of breast cancer. *Ann Surg Oncol.* 2015;22:1441–6. doi:10.1245/s10434-015-4404-8.
49. Loibl S, Lüftner D. Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome: Adjuvante zytostatische und zielgerichtete Therapien. 05.04.2024. https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/_leitlinien/kommission_mamma/2024/Einzeldateien/AGO_2024D_1_Adjuvante_zytostatische_und_zielgerichtete_Therapien.pdf. Accessed 8 May 2024.
50. Banys-Paluchowski M, Untch M, Krawczyk N, Thurmann M, Kühn T, Sehouli J, et al. Current trends in diagnostic and therapeutic management of the axilla in breast cancer patients receiving neoadjuvant therapy: results of the German-wide NOGGO MONITOR 24 survey. *Arch Gynecol Obstet.* 2023;307:1547–56. doi:10.1007/s00404-022-06804-w.
51. Simons JM, Scoggins ME, Kuerer HM, Krishnamurthy S, Yang WT, Sahin AA, et al. Prospective Registry Trial Assessing the Use of Magnetic Seeds to Locate Clipped

- Nodes After Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer Patients. *Ann Surg Oncol*. 2021;28:4277–83. doi:10.1245/s10434-020-09542-y.
52. Balasubramanian R, Morgan C, Shaari E, Kovacs T, Pinder SE, Hamed H, et al. Wire guided localisation for targeted axillary node dissection is accurate in axillary staging in node positive breast cancer following neoadjuvant chemotherapy. *Eur J Surg Oncol*. 2020;46:1028–33. doi:10.1016/j.ejso.2019.12.007.
53. Flores-Funes D, Aguilar-Jiménez J, Martínez-Gálvez M, Ibáñez-Ibáñez MJ, Carrasco-González L, Gil-Izquierdo JI, et al. Validation of the targeted axillary dissection technique in the axillary staging of breast cancer after neoadjuvant therapy: Preliminary results. *Surg Oncol*. 2019;30:52–7. doi:10.1016/j.suronc.2019.05.019.
54. Banys-Paluchowski M, Boniface J de. Axillary staging in node-positive breast cancer converting to node negativity through neoadjuvant chemotherapy: Current evidence and perspectives. *Scand J Surg*. 2023;112:117–25. doi:10.1177/14574969221145892.
55. Siso C, Torres J de, Esgueva-Colmenarejo A, Espinosa-Bravo M, Rus N, Cordoba O, et al. Intraoperative Ultrasound-Guided Excision of Axillary Clip in Patients with Node-Positive Breast Cancer Treated with Neoadjuvant Therapy (ILINA Trial): A New Tool to Guide the Excision of the Clipped Node After Neoadjuvant Treatment. *Ann Surg Oncol*. 2018;25:784–91. doi:10.1245/s10434-017-6270-z.
56. Banys-Pachulowski M, Gerber B. Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome: Operative Therapie des Mammakarzinoms unter onkologischen Aspekten. 2022. <https://www.ago-online.de/leitlinien-empfehlungen/leitlinien-empfehlungen/kommission-mamma>. Accessed 20 Aug 2024.
57. Hartmann S, Reimer T, Gerber B, Stubert J, Stengel B, Stachs A. Wire localization of clip-marked axillary lymph nodes in breast cancer patients treated with primary systemic therapy. *Eur J Surg Oncol*. 2018;44:1307–11. doi:10.1016/j.ejso.2018.05.035.
58. Plecha D, Bai S, Patterson H, Thompson C, Shenk R. Improving the Accuracy of Axillary Lymph Node Surgery in Breast Cancer with Ultrasound-Guided Wire Localization of Biopsy Proven Metastatic Lymph Nodes. *Ann Surg Oncol*. 2015;22:4241–6. doi:10.1245/s10434-015-4527-y.
59. Munck F, Jepsen P, Zeuthen P, Carstensen L, Hauerslev K, Paaskesen CK, et al. Comparing Methods for Targeted Axillary Dissection in Breast Cancer Patients: A Nationwide, Retrospective Study. *Ann Surg Oncol*. 2023;30:6361–9. doi:10.1245/s10434-023-13792-x.

60. Hartmann S, Stachs A, Gerber B, Knauerhase H, Kamin F, Kundt G, Reimer T. Lost clips after targeted lymph node biopsy in breast cancer patients: Follow-up of the CLIP-study. *Eur J Surg Oncol.* 2021;47:1907–12. doi:10.1016/j.ejso.2021.04.034.
61. Mariscal Martínez A, Vives Roselló I, Salazar Gómez A, Catanese A, Pérez Molina M, Solà Suarez M, et al. Advantages of preoperative localization and surgical resection of metastatic axillary lymph nodes using magnetic seeds after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Surg Oncol.* 2021;36:28–33. doi:10.1016/j.suronc.2020.11.013.
62. Laws A, Dillon K, Kelly BN, Kantor O, Hughes KS, Gadd MA, et al. Node-Positive Patients Treated with Neoadjuvant Chemotherapy Can Be Spared Axillary Lymph Node Dissection with Wireless Non-Radioactive Localizers. *Ann Surg Oncol.* 2020;27:4819–27. doi:10.1245/s10434-020-08902-y.
63. Nguyen TT, Hieken TJ, Glazebrook KN, Boughey JC. Localizing the Clipped Node in Patients with Node-Positive Breast Cancer Treated with Neoadjuvant Chemotherapy: Early Learning Experience and Challenges. *Ann Surg Oncol.* 2017;24:3011–6. doi:10.1245/s10434-017-6023-z.
64. Allweis TM, Menes T, Rotbart N, Rapson Y, Cernik H, Bokov I, et al. Ultrasound guided tattooing of axillary lymph nodes in breast cancer patients prior to neoadjuvant therapy, and identification of tattooed nodes at the time of surgery. *Eur J Surg Oncol.* 2020;46:1041–5. doi:10.1016/j.ejso.2019.11.501.
65. Choy N, Lipson J, Porter C, Ozawa M, Kieryn A, Pal S, et al. Initial results with preoperative tattooing of biopsied axillary lymph nodes and correlation to sentinel lymph nodes in breast cancer patients. *Ann Surg Oncol.* 2015;22:377–82. doi:10.1245/s10434-014-4034-6.
66. Hartmann S, Stachs A, Kühn T, Boniface J de, Banys-Paluchowski M, Reimer T. Targeted Removal of Axillary Lymph Nodes After Carbon Marking in Patients with Breast Cancer Treated with Primary Chemotherapy. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2021;81:1121–7. doi:10.1055/a-1471-4234.
67. Hartmann S, Kühn T, Boniface J de, Stachs A, Winkelmann A, Frisell 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;108:302–7. doi:10.1093/bjs/znaa083.
68. Boniface J de, Frisell J, Kühn T, Wiklander-Bråkenhielm I, Dembrower K, Nyman P, et al. False-negative rate in the extended prospective TATTOO trial evaluating targeted axillary dissection by carbon tattooing in clinically node-positive breast cancer patients receiving neoadjuvant systemic therapy. *Breast Cancer Res Treat.* 2022;193:589–95. doi:10.1007/s10549-022-06588-2.

69. Natsiopoulou I, Intzes S, Liappis T, Zarampoukas K, Zarampoukas T, Zacharopoulou V, Papazisis K. Axillary Lymph Node Tattooing and Targeted Axillary Dissection in Breast Cancer Patients Who Presented as cN+ Before Neoadjuvant Chemotherapy and Became cN0 After Treatment. *Clin Breast Cancer*. 2019;19:208–15. doi:10.1016/j.clbc.2019.01.013.
70. Barry PA, Harborough K, Sinnott V, Heeney A, St John ER, Gagliardi T, et al. Clinical utility of axillary nodal markers in breast cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2023;49:709–15. doi:10.1016/j.ejso.2022.12.019.
71. Hartmann S, Banys-Paluchowski M, Stickeler E, Boniface J de, Gentilini OD, Kontos M, et al. 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;202:497–504. doi:10.1007/s10549-023-07100-0.
72. Hayes MK. Update on Preoperative Breast Localization. *Radiol Clin North Am*. 2017;55:591–603. doi:10.1016/j.rcl.2016.12.012.
73. McCamley C, Ruysers N, To H, Tsao S, Keane H, Poliness C, et al. Multicentre evaluation of magnetic technology for localisation of non-palpable breast lesions and targeted axillary nodes. *ANZ J Surg*. 2021;91:2411–7. doi:10.1111/ans.17108.
74. Gera R, Tayeh S, Al-Reefy S, Mokbel K. Evolving Role of Magseed in Wireless Localization of Breast Lesions: Systematic Review and Pooled Analysis of 1,559 Procedures. *Anticancer Res*. 2020;40:1809–15. doi:10.21873/anticancer.14135.
75. Mundhenke C, Schmidt M. Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome: Brustkrebs Nachsorge. 2024. https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/_leitlinien/kommission_mamma/2024/Einzeldateien/AGO_2024D_16_Nachsorge.pdf.
76. Martínez M, Jiménez S, Guzmán F, Fernández M, Arizaga E, Sanz C. Evaluation of Axillary Lymph Node Marking with Magseed® before and after Neoadjuvant Systemic Therapy in Breast Cancer Patients: MAGNET Study. *Breast J*. 2022;2022:6111907. doi:10.1155/2022/6111907.
77. Žatecký J, Coufal O, Zapletal O, Kubala O, Kepičová M, Faridová A, et al. Ideal marker for targeted axillary dissection (IMTAD): a prospective multicentre trial. *World J Surg Oncol*. 2023;21:252. doi:10.1186/s12957-023-03147-x.
78. Sun J, Henry DA, Carr MJ, Yazdankhahkenary A, Laronga C, Lee MC, et al. Feasibility of Axillary Lymph Node Localization and Excision Using Radar Reflector Localization. *Clin Breast Cancer*. 2021;21:e189-e193. doi:10.1016/j.clbc.2020.08.001.

79. Weinfurter RJ, Leon A, Calvert A, Lee MC. Ultrasound-guided radar reflector localization of axillary lymph nodes facilitates targeted axillary dissection. Clin Imaging. 2022;90:19–25. doi:10.1016/j.clinimag.2022.07.007.
80. Zentrum für Krebsregisterdaten. Krebs in Deutschland - Brustdrüse. 07.12.2023. https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2023/kid_2023_c50_brust.pdf?__blob=publicationFile.

8.2. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	Empfehlung der AGO zu axillären operativen Interventionen bei NACT (cN+) (2024) [23]
Abbildung 2	AXSANA Flowchart [45]
Abbildung 3	Flussdiagramm AXSANA-Rekrutierung und Kohortenbeschreibung dieser Arbeit
Abbildung 4	geplante axilläre Operation nach NACT abhängig vom ycN-Status, AXSANA Deutschland, Stand 20.03.2022 [43]
Abbildung 5	geplante axilläre Operation nach NACT abhängig vom ycN-Status, AXSANA Deutschland, Stand 31.01.2024

8.3. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Therapieempfehlungen abhängig vom Nodalstatus (Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. Kommission Mamma (AGO))
Tabelle 2	Vergleich der Markierungstechnik des TLN in der AXSANA-Studie (Kohorte Deutschland und international)
Tabelle 3	Vergleich der Untersuchungsmethoden zur Erfassung des axillären Lymphknotenstatus nach NACT (Kohorte Deutschland)
Tabelle 4	geplantes operatives Lymphknotenstaging abhängig vom klinischen Nodalstatus (ycN) nach NACT (Kohorte Deutschland)
Tabelle 5	Vergleich der geplanten Axillaoperation abhängig vom ycN-Status (Kohorte Deutschland)
Tabelle 6	klinisch-pathologische Parameter bei markiertem TLN und geplanter TAD/ TLNB (Kohorte Deutschland)
Tabelle 7	Anzahl der TLN-Markierung pro Zentrum (Kohorte Deutschland)
Tabelle 8	Assoziation zwischen klinisch-pathologischen Parametern und Detektionsrate des TLN (Kohorte Deutschland)
Tabelle 9	Markerverbleib nach erfolgter Operation (Kohorte Deutschland, TLN markiert, TAD/ TLNB geplant)
Tabelle 10	Subkohorte - alleinige Clipmarkierung (Kohorte Deutschland, TLN markiert, TAD/ TLNB geplant)

8.4. Abkürzungsverzeichnis

AGO	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. Kommission Mamma
ALND	Axillary Lymph Node Dissection
AXSANA	AXillary Surgery After NeoAdjuvant Treatment
BMI	Body Mass Index
cALND	komplettierende Axillary Lymph Node Dissection
cN0	klinisch nodal-negativ
cN+	klinisch nodal-positiv
DDFS	distant disease-free survival
DFS	disease-free survival
DR	Detektionsrate
EUBREAST	European Breast Cancer Research Association of Surgical Trialists
FNR	Falsch-negativ-Rate
gBRCA	germline Breast Cancer
HER2+	human epidermal growth factor receptor 2-positiv
HER2-	human epidermal growth factor receptor 2-negativ
HR+	Hormonrezeptor-positiv
HR-	Hormonrezeptor-negativ
ICG	Indocyaningrün
iDFS	invasive disease-free survival
IOUS	intraoperativer Ultraschall
k.A.	keine Angabe
LAG	Lymphabflussgebiet

MG/ MS	Mammographie/ Mammasonographie
MRT	Magnetresonanztomographie
NACT	neoadjuvante Chemotherapie
OP	Operation
OR	Odds Ratio
OS	overall-survival
PARP	Poly(ADP-Ribose)-Polymerasen
pCR	pathologische Komplettremission
pN+	histologisch nodal-positiv
ref.	Referenzwert
REDCap	Research Electronic Data Capture
RFID	Radio Frequency Identification
SD	Standardabweichung
SLN	Sentinel Lymph Node
SLNB	Sentinel Lymph Node Biopsy
SPIO	Superparamagnetic Iron Oxide
TAD	Targeted Axillary Dissection
TLN	Target Lymph Node
TLNB	Target Lymph Node Biopsy
TNBC	triplenegatives Mammakarzinom
ycN0	klinisch nodal-negativ nach NACT
ycN+	klinisch nodal-positiv nach NACT
ypN0	pathologisch tumorfreie Lymphknoten nach NACT
ypN0i+	isolierte Tumorzellen im Lymphknoten nach NACT

ypN1mi	Mikrometastasierung im Lymphknoten nach NACT
ypN+	pathologisch tumorbefallene Lymphknoten nach NACT
¹⁸ F-FDG-PET/ CT	Fluor-18-Fludeoxyglucose-Positronen-Emissions-Tomographie/ Computertomographie
95%CI	95% Konfidenzintervall

8.6. Curriculum vitae

nicht öffentlich

Mitgliedschaften

- Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Endoskopie (AGE)
- Berufsverband der Frauenärzte (BVF)
- Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)
- Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)
- Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (DEGUM)
- European Breast Cancer Research Association of Surgical Trialists (EUBREAST)
- Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie e.V. (NOGGO)

Auszeichnungen

- 42. Jahreskongress der Deutschen Gesellschaft für Senologie e.V. 2023 - **Vortragspreis** in der Sitzung „Aktuelle Studienkonzepte in der operativen Senologie“
- 43. Jahreskongress der Deutschen Gesellschaft für Senologie e.V. 2024 - **Vortragspreis** in der Sitzung „Lernen an Fällen: Case-based Review“, sowie **Klaus-Dieter Schulz Versorgungsforschungspreis der Deutschen Gesellschaft für Senologie 2024**

Publikationen

- Hartmann S, Kühn T, Hauptmann M, Stickeler E, Thill M, Lux MP, **Fröhlich S**, Ruf F, Loibl S, Blohmer JU, Kolberg HC, Thiemann E, Weigel M, Solbach C, Kaltenecker G, Paluchowski P, Schrauder MG, Paepke S, Watermann D, Hahn M, Hufnagel M, Lefarth J, Untch M, Banys-Paluchowski M; Die AXSANA-Studiengruppe. Axillary Staging after Neoadjuvant Chemotherapy for Initially Node-Positive Breast Carcinoma in Germany: Initial Data from the AXSANA study. Geburtshilfe Frauenheilkd. 2022 Sep 13;82(9):932-940. doi: 10.1055/a-1889-7883. PMID: 36110892; PMCID: PMC9470287.
- Hartmann S, Banys-Paluchowski M, Stickeler E, de Boniface J, Gentilini OD, Kontos M, Seitz S, Kaltenecker G, Wärnberg F, Zetterlund LH, Kolberg HC, **Fröhlich S**, Kühn T. 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 Dec;202(3):497-504. doi: 10.1007/s10549-023-07100-0. Epub 2023 Sep 8. PMID: 37684426; PMCID: PMC10564814.

Poster und Vorträge

- **Fröhlich S**, Hartmann S, Banys-Paluchowski M, Stickeler E, de Boniface J, Gentilini O, Ruf F, Thill M, Hauptmann M, Rief A, Berger T, Wihlfahrt K, Karadeniz Cakmak G, Rubio IT, Gasparri ML, Kontos M, Bonci E-A, Niinikoski L, Murawa D, Pinto D, Peintinger F, Schlichting E, Krivorotko P, Rebaza Vasquez L, Valiyeva H, Helidon N, Appelgren M, Hahn M, Thiemann E, Kaltenecker G, Kühn T and the AXSANA Study Group - AXSANA – AXillary Surgery After NeoAdjuvant Treatment (EUBREAST-3): Current status of the international prospective multicenter cohort study evaluating different surgical methods of axillary staging in clinically node-positive breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy (NCT04373655), Poster P062 (Postersitzung Translationale Forschung / Trial in Progress II), 41. Jahreskongress der Deutschen Gesellschaft für Senologie e.V. 2022
- **Fröhlich S**, Hartmann S, Banys-Paluchowski M, Stickeler E, Thill M, Lux MP, de Boniface, Gentilini, Hauptmann, Ruf F, Berger T, Rief A, Wihlfahrt K, Schmidt E, Basali T, Zetterlund L, Seitz S, Kaltenecker G, Kolberg HC, Wärnberg F, Wetzig S, Schmatloch S, Kontos M, Sanchez-Mendez J, Madrona AP, D'Aiuto M, Franceschini G, Murawa D, Pluta P, Sackey HI, Yilmaz C, Dogan L, Lebrecht A, Nixdorf A, Faust E, Ziegler A, Paul M, Salazar TC, Heyl W, Seldte JP, Schulte-Tiwisina C, Hahn M, Kühn T und die AXSANA Studiengruppe - Target Lymph

Node Biopsy After Magnetic Seed Marking – first results of the AXSANA-Study (NCT04373655), Vortragspreis in der Sitzung „Aktuelle Studienkonzepte in der operativen Senologie“, 42. Jahreskongress der Deutschen Gesellschaft für Senologie e.V. 2023

- **Fröhlich S**, Hartmann S, Banys-Paluchowski M, Ditsch N, Thill M, Hahn M, Lux MP, de Boniface J, Gentilini OD, Stickeler E, Hauptmann M, Basali T, Berger T, Rief A, Ruf F, Schmidt E, Wihlfahrt K, Aktas Sezen B, Bonci EA, Di Micco R, Dostalek L, Gasparri ML, Helidon N, Ivanov T, Kadayaprath G, Karadeniz Cakmak G, Kontos M, Kothari A, Murawa D, Niinikoski L, Peintinger F, Perhavec A, Pinto D, Valiyeva Qanimat H, Rebaza LP, Rubio IT, Schlichting E, Shaari E, Thongvitokomarn S, Vanhoeij M, Zippel D, Watermann D, Schrauder MG, Großhoff ST, Kühn T and the AXSANA study group - Marking of target lymph nodes with clips/coils in breast cancer patients undergoing neoadjuvant chemotherapy – first results from the AXSANA study (NCT04373655), Vortragspreis in der Sitzung „Lernen an Fällen: Case-based Review“, sowie Klaus-Dieter Schulz Versorgungsforschungspreis, 43. Jahreskongress der Deutschen Gesellschaft für Senologie e.V. 2024
- **Fröhlich S**, Hartmann S, Banys-Paluchowski M, de Boniface J, Gentilini OD, Stickeler E, Ditsch N, Karadeniz Cakmak G, Thill M, Hahn M, Lux MP, Hauptmann M, Aktas Sezen B, Rubio IT, Kontos M, Pinto D, Murawa D, Peintinger F, Gaspari ML, Kühn T and the AXSANA study group - Marking of target lymph nodes with clips/coils in breast cancer patients undergoing neoadjuvant chemotherapy – first results from the AXSANA study (NCT04373655), Poster P191 – Topic Breast Cancer, 43rd Congress of the European Society of Surgical Oncology (ESSO) 2024

8.7. Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die Inauguraldissertation „Axillachirurgie nach neoadjuvanter Chemotherapie beim initial nodal-positiven Mammakarzinom in Deutschland – Daten aus der AXSANA-Studie“ unter Betreuung von Frau PD Dr. med. habil. Steffi Hartmann selbstständig und ohne erlaubte fremde Hilfe angefertigt habe.

Ich habe keine weiteren als die erlaubten Hilfsmittel verwendet. Entsprechende Quellen wurden im Text als solche gekennzeichnet.

Die vorliegende Dissertation wurde noch keiner Prüfungsbehörde vorgelegt.

Rostock, 14.10. 2024

8.8. Danksagung

Meinen herzlichen Dank möchte ich Frau PD Dr. med. habil. Steffi Hartmann für die Überlassung des Themas, für die Möglichkeit der Mitarbeit in der AXSANA-Studie, sowie für die konstruktive Kritik und ihre investierte Zeit bis zur Realisierung meiner Doktorarbeit aussprechen. Die durch sie ermöglichte Forschungs- und Promotionsstelle hat in außerordentlichem Maße zum zügigen Abschließen dieser Arbeit beigetragen. Liebe Steffi, eine bessere „Doktormutter“ hätte ich mir nicht wünschen können.

Ich danke ebenfalls Herrn Prof. Dr. med. Thorsten Kühn und Frau Prof. Dr. med. Maggie Banys - Paluchowski für die Möglichkeit Teil der AXSANA-Arbeitsgruppe zu sein, für die tatkräftige Unterstützung bei Kongressbeiträgen und für das Überlassen der Daten dieser Arbeit.

Bei Herrn Prof. Dr. rer. nat. Michael Hauptmann, sowie bei Frau Jennifer Schroth bedanke ich mich für die Hilfestellung bei der statistischen Auswertung der Daten.

Dem Team von ctms esculape – insbesondere Frau Dr. Marina Mangold, Herrn Marcus Höing und Frau Jessica Wagner danke ich für den technischen Support und die Extraktion der Daten aus REDCap.

Auch bei den Mitarbeiterinnen von EUBREAST e.V. (Deutschland) – Frau Angelika Jursik, Frau Jana Shabbir und Frau Katarina Jursik möchte ich mich für die herzliche, rege und allzeit schnelle Kommunikation bedanken.

Den weiteren Teammitgliedern der Monitoring-Gruppe – Frau Esther Schmidt, Frau Dr. med. Franziska Ruf, Frau Angelika Rief, Herr Tomasz Berger und Herr Timo Basali danke ich für die bereits geleistete Arbeit, sowie für die gegenseitige Unterstützung und Wertschätzung.

Ich danke meiner Familie und Freunden für das Mut machen auch in schwierigen Zeiten und für die abendfüllenden konstruktiven Gespräche. Danke, ihr habt das Herz am richtigen Fleck.

Ebenso danke ich Frau Dr. med. Anna Stockheim für das aufwendige Korrekturlesen dieser Arbeit und die stetige Unterstützung seit vielen Jahren.

Ein herzlicher Dank gilt meinen Eltern und meiner kleinen Schwester, die stets für mich da sind, mich mit Rat und Liebe in wirklich jeder Lebenslage unterstützen und immer bereitstehen. Ohne Euch wäre ich nicht der Mensch, der ich bin.

Ganz besonders danke ich meiner kleinen Familie. Dir, Sebastian, für das Rücken freihalten und das nahezu unerschöpfliche Verständnis für meine Arbeit. Und Dir, Knut, für die Möglichkeit, die Welt auch mal aus einer anderen Perspektive sehen zu können und auch zu erkennen, was wirklich wichtig ist.