

2/2020 April

C 42058

gyn

Praktische Gynäkologie



omnimed
www.omnimed.de

»Targeted Axillary Dissection«, die neue Option nach neoadjuvanter Chemotherapie – was ändert sich für den Operateur und den Diagnostiker?

Maggie Banys-Paluchowski¹,
Peter Paluchowski², Natalia Krawczyk³

Summary

For many years, axillary lymph node dissection (ALND) has been considered standard of care in operative treatment of breast cancer. Axillary surgery has become less invasive after the introduction of sentinel lymph node biopsy (SLNB) for patients with clinically and sonographically negative nodes (cN0). Based on the results of the ACOSOG Z0011 trial selected cN0 patients with 1–2 positive sentinel nodes do not benefit from ALND. Therefore, the classical ALND is chosen mostly in case of suspicious lymph nodes on clinical examination or ultrasound (cN+).

Due to the introduction of highly effective neoadjuvant treatment strategies, the question arises whether cN+ patients who convert to ycN0 benefit from ALND. Patients with initially negative nodes (cN0) receive SLNB after neoadjuvant chemotherapy while women who initially presented with suspicious axillary nodes that remain suspicious after chemotherapy (cN+ → ycN+) should receive ALND. In case of conversion from cN+ to ycN0 status the recommendations differ.

Four large randomized studies have shown that SLNB alone in this group is associated with high false-negative rates. Two studies on the so-called »targeted axillary dissection« (TAD) reported promising results. This surgical concept has already been implemented in the current AGO Breast Committee recommendations. TAD is therefore considered a therapeutic option for cN+ → ycN0 patients after neoadjuvant chemotherapy. The feasibility of

TAD, especially with regard to lymph node marking, long-term morbidity and oncological safety, needs to be evaluated in clinical trials. Different surgical strategies in initially node-positive patients in the neoadjuvant setting will be evaluated in the prospective European cohort study AXSANA (<https://www.eubrest.com/?Trials>).

Keywords

Breast cancer, lymph node status, neoadjuvant chemotherapy, ultrasound, sentinel lymph node biopsy, axillary lymph node dissection, targeted axillary dissection.

Zusammenfassung

Axilläre Lymphonodektomie (ALND) stellte lange Zeit den Standard in der operativen Behandlung des Mammakarzinoms dar. Mit Einführung der Sentinel-Lymphknoten-Biopsie (SLNB) bei Patientinnen mit klinisch und sonografisch unauffälligen Lymphknoten (cN0) konnte das Ausmaß der Axilla-Operation, und damit auch ihre Nebenwirkungen, deutlich reduziert werden. Den Ergebnissen der ACOSOG Z0011-Studie zufolge bringt die primäre ALND unter bestimmten Voraussetzungen auch bei 1–2 befallenen Sentinel-Lymphknoten keinen Vorteil für die cN0-Patientinnen, sodass die klassische ALND derzeit vornehmlich Patientinnen mit klinischem Lymphknotenbefall (cN+) empfohlen wird.

Mit der Entwicklung hoch effektiver neoadjuvanter Chemotherapien stellt sich aktuell die Frage, ob auch in diesem Kollektiv (cN+) im Falle einer klinischen und sonografischen Komplettremission in der Axilla (ycN0) auf die klassische ALND verzichtet werden

kann. Bei Patientinnen mit initial klinisch und sonografisch unauffälligen Lymphknoten (cN0) ist eine SLNB im Rahmen der Brustoperation nach der Neoadjuvanz ein Standard. Im Falle der initial befallenen Lymphknoten, die nach der Therapie weiterhin klinisch und/oder bildmorphologisch auffällig bleiben, erfolgt die klassische ALND. Bei der Konversion der axillären Lymphknoten von cN+ zu ycN0 gibt es derzeit keine einheitliche Empfehlung.

Vier große randomisierte Studien zeigten hier, dass eine alleinige SLNB mit hohen Falsch-Negativ-Raten verbunden ist, sodass dieses Vorgehen nicht empfohlen werden kann. Zwei weitere Studien haben die sogenannte gezielte Axilladisektion (TAD = engl. »Targeted Axillary Dissection«) in dieser Situation untersucht und zeigten vielversprechende Ergebnisse, sodass dieses Vorgehen in die aktuellen Empfehlungen der AGO Kommission Mamma mit aufgenommen wurde. Die TAD stellt somit ein neues operatives Therapiekonzept bei cN+ → ycN0 Patientinnen nach der Neoadjuvanz dar. Seine Durchführung, hier vor allem die prätherapeutische LK-Markierung, die langfristigen Nebenwirkungen sowie die onkologische Sicherheit sollen im Rahmen klinischer Studien weiter evaluiert werden. Das klinische Vorgehen bei initial nodal-positiven Patientinnen nach Neoadjuvanz wird im Rahmen der aktuell geplanten europäischen AXSANA-Studie ausgewertet (<https://www.eubrest.com/?Trials>).

Schlüsselwörter

Mammakarzinom, Lymphknotenstatus, neoadjuvante Chemotherapie, Sonografie, Sentinel-Lymphknoten-Biopsie, Axilladisektion, gezielte axilläre Disektion.

Einleitung

In den letzten Jahren ist die chirurgische Behandlung von Mammakarzinom deutlich schonender geworden. Diese Entwicklung betrifft sowohl die Operation der Brust (über 70% der Frauen werden heutzutage brusterhaltend operiert), als auch die der Axilla. Noch vor zwei Dekaden stellte die klassische axilläre Lymphonodektomie (ALND) den operativen Standard für alle Patientinnen dar, auch für jene mit pathologisch tumorfreien Lymphknoten (LK). Allerdings führte die systematische Ausräumung mehrerer Lymphknoten, in der Regel mindestens zehn, bei vielen Frauen zu bleibenden Beschwerden wie Lymphödem oder Sensibilitätsstörungen, und in Folge zu dauerhaft reduzierter Lebensqualität (1, 2). Seit der Einführung der Sentinel-Lymphknotentechnik (engl. »Sentinel lymph node biopsy« = SLNB) bleibt die ALND nur jenen Patientinnen mit klinisch eindeutig befallenen Lymphknoten vorbehalten, die eine primäre Operation erhalten (Abb. 1).

Das Prinzip der SLNB beruht auf der Beobachtung, dass die axilläre Lymph-

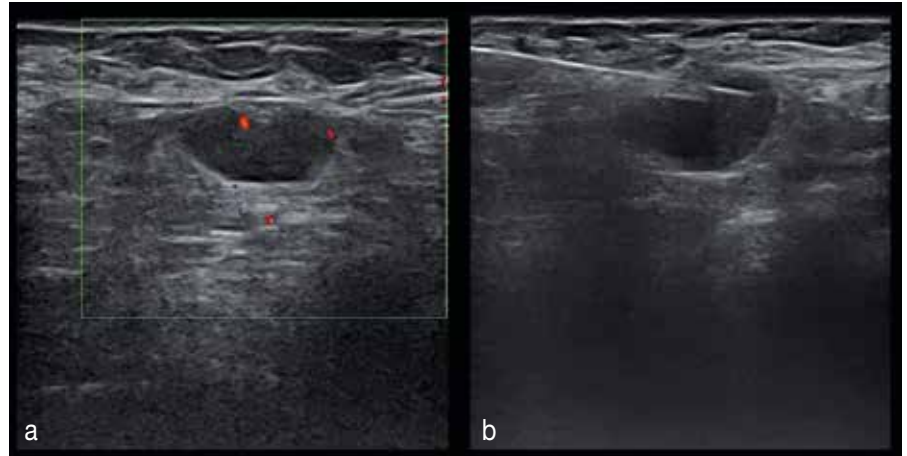


Abb. 1a und b: a) Sonografische Darstellung einer typischen Lymphknotenmetastase im axillären Level I, die als echoarme, glatt begrenzte Raumforderung mit vollständig aufgehobener Mark-Rinden-Struktur imponiert. b) Auf dem Bild wurde die Stanznadel im Lymphknoten dokumentiert

knotenregion über einen geordneten Lymphabfluss verfügt. Bereits in den 1980er Jahren berichtete die Arbeitsgruppe um Prof. Veronesi aus Italien, dass im Falle einer Lymphknotenbeteiligung die Metastase zunächst im erst-drainierenden Wächterlymphknoten (Wächter = engl. »sentinel«) entsteht. Nachfolgende Studien konnten zeigen, dass bei fehlendem Tumornachweis im Sentinel-LK die restlichen Lymphknoten mit hoher Wahrscheinlichkeit eben-

falls tumorfrei sind (3, 4), sodass die SLNB schnell zur bevorzugten Technik des axillären Stagings bei Patientinnen mit klinisch und sonografisch unauffälligen Lymphknoten (cN0) wurde.

Lange Zeit wurde die SLNB mit einer Schnellschnittuntersuchung kombiniert: bei intraoperativ tumorfreiem Sentinel-LK konnte auf die Entfernung weiterer Lymphknoten verzichtet werden, während Patientinnen mit positi-

Tabelle 1

**Indikationen zur Axilladisektion bei primärer Operation
(entsprechend den aktuellen Empfehlungen der AGO-Kommission Mamma) (6)**

	LoE	Oxford GR	AGO
Endpunkt: Überleben (bei adäquater, multimodaler Therapie)	3	D	-
Endpunkt: Staging	3	A	-
Endpunkt: Lokoregionale Tumorkontrolle	2a	A	+/-
pN+ (präoperativ histologisch gesichert) ohne neoadjuvante Systemtherapie	2a	B	+
cN0 pN0 (sn) (i+)	1b	A	--
cN0 pN1 (sn) (mi)	2b	B	--
cN0 pN1 (sn) (cT1/2, < 3 SN+, BEO + RT + adäquate Systemtherapie)	1b	A	-
cN0 pN1 (sn) und Mastektomie (keine Radiotherapie der Thoraxwand)	1b	B	+*
cN0 pN1 (sn) und Mastektomie (T1/2, < 3 SN+), Strahlentherapie der Thoraxwand	5	D	+/-*
ALND indiziert, aber nicht möglich			
Radiatio analog AMAROS-Studie (evaluiert für cN0 pN1sn)	1b	B	+

* Studienteilnahme empfohlen

vem Sentinel-LK weiterhin die komplettierende ALND erhielten. Dieses Vorgehen änderte sich nach der Veröffentlichung der Daten der US-amerikanischen ACOSOG Z0011-Studie (5). In dieser randomisierten Studie wurden 891 Patientinnen mit 1–2 befallenen Sentinel-LK ohne ausgeprägtes extranodales Wachstum sowie einer maximalen Tumorgöße von 5 cm behandelt, die eine brusterhaltende Operation erhielten und bei denen eine postoperative Radiatio sowie adäquate Systemtherapie geplant war. Diese Patientinnen wurden 1:1 zur komplettierenden ALND oder Beobachtung randomisiert. Nach einem Follow-up von 9,3 Jahren war das krankheitsfreie und das Gesamtüberleben in beiden Gruppen identisch. Trotz einiger methodischer Mängel der Z0011-Studie (u.a. fehlender Ausschluss von Patientinnen mit ausschließlich Mikrometastasen im Sentinel-LK und unzureichende Standardisierung der postoperativen Radiatio) hat sich die AGO Kommission Mamma für den Verzicht auf komplettierende ALND bei klinisch okkultem Sentinel-LK-Befall und erfüllten Einschlusskriterien der Studie ausgesprochen (Tab. 1).

Neoadjuvante Chemotherapie: Was tun bei cN0?

Immer mehr Patientinnen erhalten ihre Chemotherapie im neoadjuvanten Setting (7). Das neoadjuvante Konzept bietet verschiedene Vorteile: zum einen verbessern sich durch die Verkleinerung des Tumors die operativen Optionen bis hin zur Möglichkeit des Brusterhalts bei initial großen Tumoren, zum anderen liefert die Beurteilung des Ansprechens auf die Systemtherapie wichtige Informationen, welche für die Indikationsstellung einer post-neoadjuvanten Behandlung herangezogen werden können. So kann Patientinnen, die keine pathologische Komplettremission (pCR) erreicht haben, die postoperative Gabe des oralen Chemotherapeutikums Capecitabin im Falle des triple-negativen Tumors beziehungsweise die Umstellung

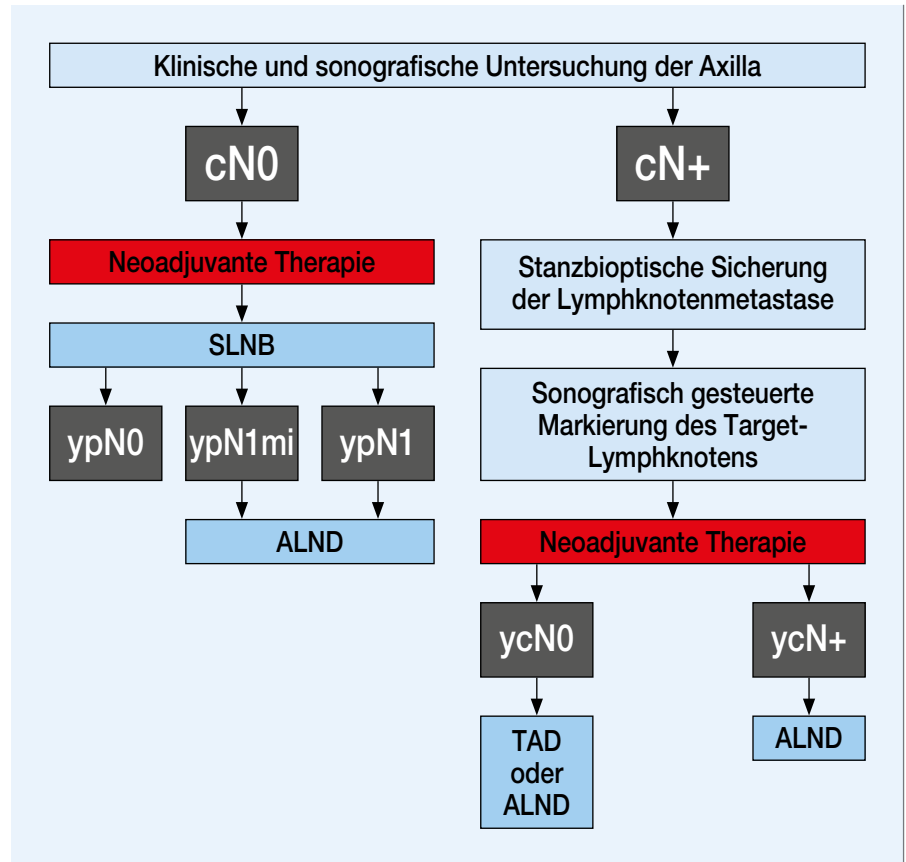


Abb. 2: Axilläres Staging im neoadjuvanten Setting: diagnostischer und therapeutischer Algorithmus in Anlehnung an die aktuellen Empfehlungen der AGO Kommission Mamma (6) Abkürzungen: ALND = Axilladisektion, SLNB = Sentinel-Lymphknotenbiopsie, TAD = »Targeted Axillary Dissection« (definiert als SLNB und Entfernung des Target-Lymphknotens)

der HER2-zielgerichteten Therapie auf Trastuzumab-Emtansin (T-DM1) bei HER2-positiver Erkrankung empfohlen werden, während im Falle einer pCR die postoperative Behandlung einer HER2-positiven Patientin deeskaliert werden kann (8, 9). Die AGO Kommission Mamma empfiehlt daher ausdrücklich die neoadjuvante Gabe bei allen Patientinnen, bei welchen eine Chemotherapie anhand der stanzbiopisch gesicherten Risikofaktoren indiziert ist (6).

Bei Patientinnen mit initial klinisch und sonografisch unauffälliger Axilla (cN0) wurde die Durchführung der Sentinel-Lymphknotenbiopsie vor Beginn der neoadjuvanten Therapie lange als Standard angesehen. Dieses Vorgehen war mit zwei Nachteilen verbunden: einerseits benötigten die Patientinnen eine zusätzliche Operation, wel-

che nicht selten den Beginn der Chemotherapie verzögerte, andererseits war die Beurteilung des axillären Ansprechens bei prätherapeutisch entferntem befallenen Sentinel-Lymphknoten nicht mehr möglich. Mehrere Studien gingen daher der Frage nach, ob die SLNB zum Zeitpunkt der Brustoperation nach Abschluss der Neoadjuvanz erfolgen kann. Diese zeigten, dass der Sentinel-LK auch nach der Chemotherapie zuverlässig identifiziert werden kann (10, 11). Zudem war der Anteil der nodal-positiven Patientinnen deutlich geringer als im Falle der Durchführung der SLNB vor der Neoadjuvanz, sodass weniger Frauen eine komplettierende Axilladisektion benötigten. Aus diesem Grund empfiehlt die AGO Kommission Mamma im cN0-Kollektiv die SLNB nach Abschluss der präoperativen Chemotherapie (6). Bei klinisch okkultem Senti-

nel-LK-Befall nach Neoadjuvanz wird eine komplettierende ALND empfohlen (Abb. 2). Dies betrifft auch Patientinnen, deren Sentinel-LK eine Mikro-metastase aufweist (ypN1mi) (6).

Neoadjuvante Chemotherapie: Was tun bei cN+?

Das optimale operative Vorgehen bei Frauen, die sich initial mit befallenen axillären Lymphknoten vorstellten (cN+), wird derzeit kontrovers diskutiert (12). Einheitlich wird die stanzbiopsische Sicherung der LK-Metastase vor Beginn der Therapie empfohlen. Bei Patientinnen, die nach der neoadjuvanten Chemotherapie weiterhin klinisch und sonografisch suspekten Lymphknoten aufweisen, soll eine systematische Axilladisektion erfolgen (Abb. 2). Allerdings konvertiert der klinische LK-Status unter der Chemotherapie in 60-80% der Fälle (cN+ → ycN0, Abb. 3), sodass eine klassische Lymphknotenausräumung in diesem Kollektiv zu einer operativen Übertherapie führen kann.

Vier große Studien untersuchten die Durchführbarkeit der Sentinel-Lymphknotenbiopsie nach Abschluss der neoadjuvanten Chemotherapie bei Frauen, deren klinischer und/oder sonografischer LK-Status im Laufe der Systemtherapie negativ geworden ist (Tab. 2). Bei allen Patientinnen wurde nach der Neoadjuvanz sowohl die SLNB als auch die klassische ALND durchgeführt. Der Sentinel-LK konnte bei 80–93% der Frauen identifiziert werden. Somit war die Identifikationsrate deutlich niedriger als im Falle der SLNB bei Frauen mit klinisch unauffälligem LK-Status. In drei der vier Studien lag die Falsch-Negativ-Rate bei > 10%, das heißt bei 11,9–14,2% der Frauen mit Nodalbefall (ypN+) war der Sentinel-LK tumorfrei. Bei diesen Patientinnen hätte die Durchführung der alleinigen SLNB zu einer Untertherapie und dadurch potenziell zur Erhöhung des axillären Rezidivrisikos geführt. Aus diesem Grund wird weder in der S3-Leitlinie (Stand Februar 2020) noch

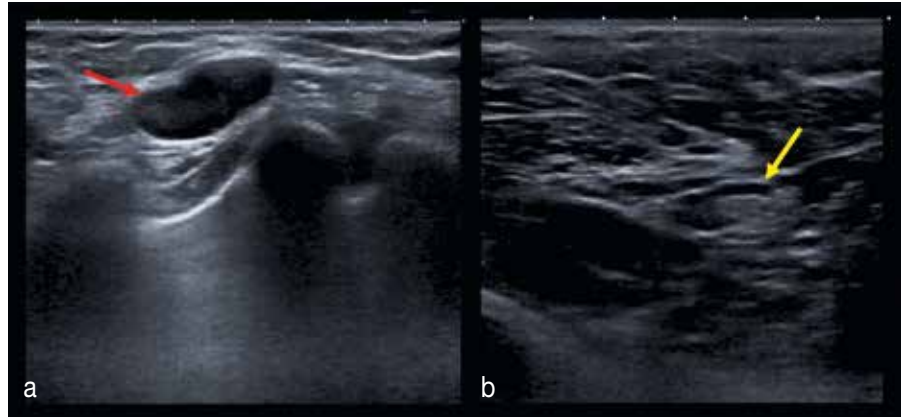


Abb. 3a und b: Prätherapeutische und präoperative Axillasonografie einer vom cN+ zum ycN0-Status unter Neoadjuvanz konvertierten Patientin. a) Darstellung der glatt begrenzten echoarmen Lymphknotenmetastase (roter Pfeil) vor Beginn der neoadjuvanten Chemotherapie (cN+). b) Nach Abschluss der Chemotherapie lassen sich ausschließlich normal konfigurierte Lymphknoten mit unauffälliger Mark-Rinden-Relation (gelber Pfeil) darstellen (ycN0)

Tabelle 2

Ergebnisse der wichtigsten Studien zur Sentinel-Lymphknotenbiopsie nach der neoadjuvanten Chemotherapie bei Frauen mit initialem Nodalbefall (cN+)			
Studie	Patientenzahl	Falsch-Negativ-Rate	Sentinel-LK-Detektionsrate
SENTINA (14)	592	14,2%	80,1%
SN FNAC (15)	153	8,4% ¹	87,6%
ACOSOG Z1071 (16)	649	12,6% ²	92,9%
GANEA 2 (11)	307	11,9%	79,8%

¹ Sentinel-LK mit isolierten Tumorzellen (ypN0[i+]) wurden als positiv definiert
² Nur bei den Patientinnen, bei denen mindestens 2 Sentinel-Lymphknoten entfernt wurden (vordefiniertes Kriterium der Studie); bei Entfernung von nur einem Sentinel-Lymphknoten betrug die Falsch-Negativ-Rate 29,3% (17)

von der AGO Kommission Mamma im cN+ → ycN0-Kollektiv die alleinige SLNB empfohlen (6, 13) (Abb. 2).

Das Konzept der »Targeted Axillary Dissection«

Die »gezielte axilläre Dissektion« (TAD = engl. »Targeted Axillary Dissection«) wurde nach der Veröffentlichung der oben genannten ACOSOG Z1071-Studie als mögliches Verfahren zum ope-

rativen Staging der Axilla intensiv diskutiert (17). In dieser Studie erhielten Patientinnen mit initialem Nodalbefall nach Abschluss der neoadjuvanten Chemotherapie sowohl eine SLNB als auch eine komplettierende ALND. In die finale Analyse wurden entsprechend dem Studienprotokoll ausschließlich Frauen eingeschlossen, bei welchen mindestens zwei Sentinel-LK entfernt wurden (16). Die Falsch-Negativ-Rate der SLNB betrug 12,6% und lag somit über der vordefinierten Gren-

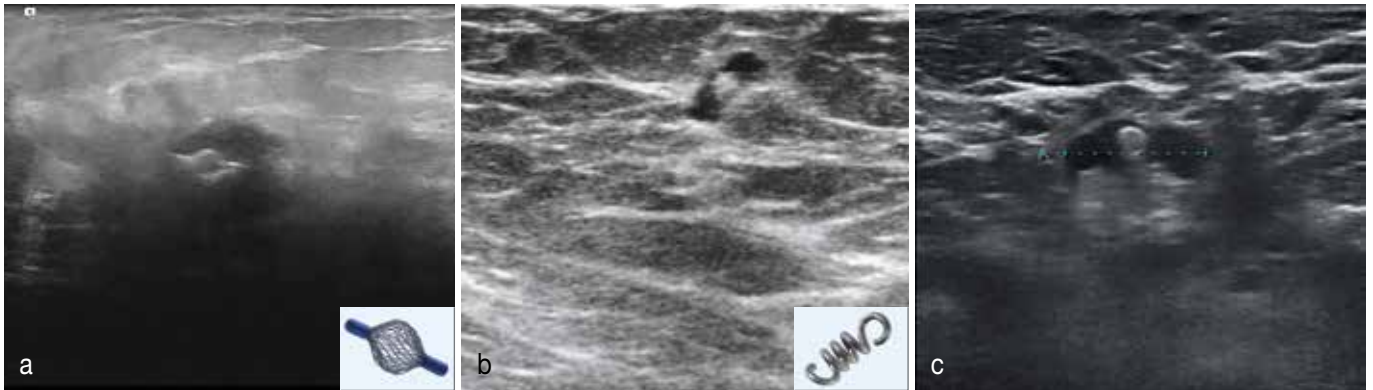


Abb. 4a–c: Sonografische Darstellung eines Clip-markierten Target-Lymphknotens. a) SOMATEX® Tumark Vision (mit freundlicher Genehmigung der Firma SOMATEX Medical Technologies GmbH); b) HydroMARK (mit freundlicher Genehmigung der Firma Mammo-tome); c) BIP-O-Twist-Marker

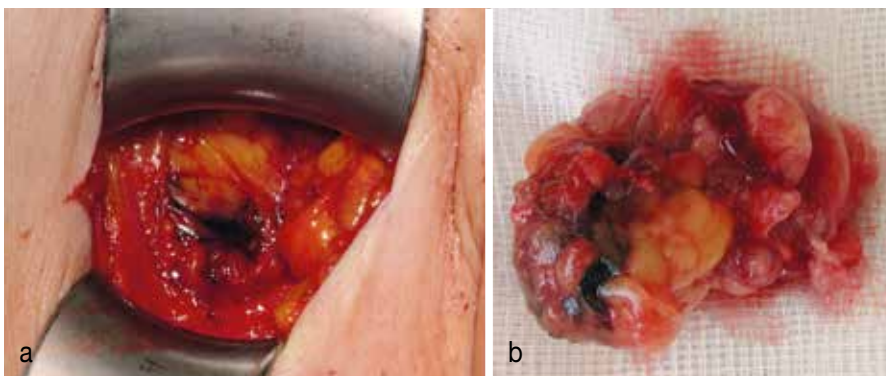


Abb. 5a und b: Intraoperative Darstellung des vor neoadjuvanter Chemotherapie mit Kohlepartikeln markierten Target-Lymphknotens (mit freundlicher Genehmigung von Frau Dr. Steffi Hartmann, Universitätsfrauenklinik Rostock)

ze von 10%. Im Jahr 2016 wurde eine zweite Auswertung der Studie veröffentlicht, in welcher der Frage nachgegangen wurde, ob eine prätherapeutische Markierung des Lymphknotens die Falsch-Negativ-Rate senken kann (17).

Bei einem Teil der Patientinnen wurde vor Beginn der neoadjuvanten Chemotherapie der metastatische LK unter sonografischer Sicht mit einem Clip markiert. Dieser LK wird als Ziel-Lymphknoten (engl. = »target lymph node«) bezeichnet. Während der Operation wurde sowohl der Sentinel-LK als auch das ALND-Präparat geröntgt. Die Entfernung des Clips konnte auf diese Weise in 83% der Fälle bestätigt werden, in den restlichen Fällen konnte der Clip nicht identifiziert werden. Unter den 107 Patientinnen mit darstellbarem Clip im Sentinel-LK lag die Falsch-Negativ-Rate der SLNB bei 6,8%,

wohingegen sie bei den restlichen 34 Patientinnen mit Clip im ALND-Präparat mit 19% deutlich höher war. In der ACOSOG Z1071-Studie konnte somit gezeigt werden, dass die Falsch-Negativ-Rate der SLNB in einem akzeptablen Bereich liegt, wenn der markierte Target-Lymphknoten eindeutig entfernt wurde (17).

Eine weitere Studie, die das Konzept der TAD untersucht hatte, wurde am US-amerikanischen MD Anderson Cancer Center durchgeführt (18). Bei 208 Patientinnen mit initialem Nodalbefall wurde der biopsierte axilläre LK mit einem Clip vor Beginn der Neoadjuvanz markiert. Präoperativ erfolgte die sonografische Darstellung des Clips, welcher mit einem radioaktiven Iod-Seed unter Ultraschallkontrolle markiert wurde. Das Ziel der Operation war die Entfernung des Sentinel-LK, des Target-LK und die anschließende ALND. Die Falsch-Nega-

tiv-Rate der TAD (definiert als SLNB und Entfernung des Target-LK) betrug 2%. Allerdings wurden bisher noch keine Daten zur axillären Rezidivrate und Überleben nach der TAD publiziert, so dass sich die Empfehlungen der Fachgesellschaften der einzelnen Länder hinsichtlich des axillären Vorgehens derzeit deutlich voneinander unterscheiden.

Welches Markierungsverfahren ist optimal?

Eine Markierung des metastatischen Lymphknotens vor Beginn der neoadjuvanten Therapie stellt eine Voraussetzung für die Durchführung der TAD dar (Tab. 3). Im Optimalfall soll die LK-Metastase vorher minimal-invasiv mittels einer Stanzbiopsie histologisch gesichert werden (Abb. 1). Da die Feinnadelaspiration (FNA) der Stanzbiopsie hinsichtlich der Sensitivität unterlegen ist, soll sie jenen Fällen vorbehalten bleiben, in welchen eine Stanzbiopsie nicht möglich ist (13).

In Deutschland kommt die sonografisch gesteuerte Clip-Markierung am häufigsten zum Einsatz (Abb. 4). Auf diese Weise kann der Target-LK ohne Strahlenbelastung beziehungsweise größere apparative Maßnahmen markiert werden. Allerdings sind die Clips besonders im Falle einer bildgebenden Komplettremission (ycN0) nicht immer zuverlässig per Ultraschall darstellbar.

Tabelle 3
Ergebnisse der wichtigsten Studien zur Lymphknoten (LK)-Markierung vor der neoadjuvanten Chemotherapie (modifiziert nach 12)

Studie; Patienten- zahl	Markierungstechnik vor der Neoadjuvanz	Präoperative Lokalisation des Target-Lymphknotens	Identifikations- rate der Markierung	Erfolgsrate der Target-LK- Entfernung
Caudle 2016 (18); 208	Sonografisch gesteuerte Clipmarkierung	Sonografisch gesteuerte Markierung des Clips mit radioaktiven ¹²⁵ Iod-Seeds	n.a.	98%
ACOSOG Z1071 (16, 17); 203	Sonografisch gesteuerte Clipmarkierung	Keine*	n.a.	83%
Donker 2015 (19); 100	Sonografisch gesteuerte Markierung mit radioaktiven ¹²⁵ Iod-Seeds (MARI-Verfahren)	Keine	100% (Gamma-Sonde)	97%
Plecha 2015 (20); 91	Sonografisch gesteuerte Clipmarkierung (Hydro- MARK-Clip in 98% der Fälle)	Drahtlokalisierung des Clips in 74% der Fälle	n.a.	97% bei er- folgter DM 83% ohne DM
Natsiopoulos 2019 (21); 75	Sonografisch gesteuerte Markierung mit Kohlepartikeln (Spot®)	Keine	100% (intraope- rative Darstellung des Farbstoffs)	100%
Ngyuen 2017 (22); 56	Sonografisch gesteuerte Clipmarkierung	Sonografisch gesteuerte Markierung des Clips mit radioaktiven ¹²⁵ Iod-Seeds (in 2 Fällen CT-gesteuerte Markierung erforderlich)	72% (Sonografie)	91%
ILINA trial (23); 46	Sonografisch gesteuerte Clipmarkierung (HydroMARK-Clip)	Intraoperative Sonografie	96% (Sonografie)	n.a.
Hartmann 2018 (24); 30	Sonografisch gesteuerte Clipmarkierung (HydroMARK-Clip)	Sonografisch oder mammogra- fisch gesteuerte Drahtlokalisierung des Clips in 80% der Fälle (67% Sonografie, 13% Mammografie)	83% (Sonografie)	70% (Gesamt- kohorte), 83% (bei erfolgter Drahtlokalisierung)
Diego (25) 2016; 30	Sonografisch gesteuerte Clipmarkierung	Sonografisch gesteuerte Markierung des Clips mit radioaktiven ¹²⁵ Iod- Seeds (in 1 Fall mammografisch gesteuerte Markierung erforderlich)	93% (Sonografie)	93%
Choy (26) 2014; 12	Sonografisch gesteuerte Markierung mit Kohlepartikeln (Spot®)	Keine	100% (intraope- rative Darstellung des Farbstoffs)	100%

* Diese Studie wurde initiiert, um den Stellenwert der Sentinel-Lymphknotenbiopsie im cN+ → ycN0-Kollektiv zu untersuchen. Im Falle einer prätherapeutisch erfolgten Clipmarkierung des Target-Lymphknotens wurde das entfernte Gewebe geröntgt. Eine gezielte bildgebende Lokalisation des Clips erfolgte weder präoperativ noch intraoperativ.

Abkürzungen: n.a. – nicht angegeben, DM = Drahtmarkierung

Tabelle 4

Mögliche Markierungstechniken der axillären Lymphknotenmetastasen

Technik	Vorteile	Nachteile
Clip	<ul style="list-style-type: none"> - Einfache Markierungstechnik, ähnlich wie die Markierung der Brustläsion - Zuverlässige radiografische Sichtbarkeit - Keine Radioaktivität - Relativ kostengünstig 	<ul style="list-style-type: none"> - Präoperative Lokalisation (Draht/Seed) oder intraoperative Sonografie erforderlich - Sonografische Sichtbarkeit einiger Clips kann im Laufe der Zeit abnehmen; Clip nach Neoadjuvanz sonografisch nicht sichtbar in 4–28% der Fälle - Gewebereaktion auf den Clip kann die histopathologische Beurteilung erschweren - Adäquates Management im Falle des intraoperativ nicht auffindbaren Clips unklar - Die meisten Clips sind für die Markierung der Brustläsionen und nicht in der Axilla zugelassen - Allergische Reaktionen selten, aber möglich (einige Titanium-Clips enthalten Nickel)
Farbstoff	<ul style="list-style-type: none"> - Keine präoperative Lokalisation erforderlich - Keine Radioaktivität - Kostengünstig 	<ul style="list-style-type: none"> - Evidenz bisher gering - Exploration der Axilla erforderlich - Farbstoffmigration möglich - Tätowierung der Haut potenziell möglich
Radioaktives Seed	<ul style="list-style-type: none"> - Hohe Detektionsraten nach neoadjuvanter Chemotherapie - Keine präoperative Lokalisation erforderlich 	<ul style="list-style-type: none"> - Technik aufgrund von Strahlenschutzbestimmungen in einigen Ländern nicht durchführbar - Hohe Kosten - Allergische Reaktionen selten, aber möglich (einige Seeds enthalten Nickel)
Magnetisches Seed	<ul style="list-style-type: none"> - Keine präoperative Lokalisation erforderlich - Keine Radioaktivität 	<ul style="list-style-type: none"> - Evidenz bisher sehr gering - Nicht geeignet für Patienten mit Schrittmacher - Chirurgische Instrumente aus Metall können während der Messung nicht verwendet werden - Allergische Reaktionen selten, aber möglich (einige Seeds enthalten Nickel) - MR-Artefakte möglich - Hohe Kosten - Adäquate Lokalisation gegebenenfalls nur in den oberflächlichen Bereichen der Axilla möglich (empfohlene Tiefe max. 3,5 cm)
Radar-basierte Markierung	<ul style="list-style-type: none"> - Keine präoperative Lokalisation erforderlich - Keine Radioaktivität 	<ul style="list-style-type: none"> - Evidenz bisher sehr gering - Hohe Kosten - Allergische Reaktionen selten, aber möglich (einige Marker enthalten Nickel) - MR-Artefakte möglich
Radiofrequenz-Chip (RFID)	<ul style="list-style-type: none"> - Keine präoperative Lokalisation erforderlich - Keine Radioaktivität - Keine Abnahme des Signals im Laufe der Zeit 	<ul style="list-style-type: none"> - Evidenz bisher sehr gering - Hohe Kosten

Abkürzung: MR = Magnetresonanz

In den Studien zur Clipmarkierung reichten die Identifikationsraten des Clips in der Sonografie von 72% bis 96% (Tab. 3). Alternativ kann hier versucht werden, den Clip Mammografie-, Computertomografie (CT)- oder Magnetresonanztomografie (MRT)-gestützt zu lokalisieren, allerdings gelingt dies auch unter Einbeziehung dieser bildgebenden Methoden nicht immer erfolgreich. Mehrere Clips mit unterschiedlichen Formen und Beschichtung sind derzeit verfügbar (Abb. 4). Bisher fehlt ein systematischer Vergleich, sodass eine Empfehlung hinsichtlich des am besten darstellbaren Clip nicht ausgesprochen werden kann. Unklar bleibt auch, wie viele LK, im Falle von mehr als einem suspekten LK, markiert werden sollen. In den bisherigen Studien wurde in der Regel nur der auffälligste LK minimal-invasiv abgeklärt und anschließend markiert (18).

Außerhalb Deutschlands ist das Spektrum der verwendeten Markierungsverfahren deutlich breiter (Tab. 4). So kommt in den Niederlanden die sogenannte MARI-Prozedur zum Einsatz (engl. »Marking the Axilla with Radioactive Iodine seeds«) (12, 19). Dabei wird ein radioaktiver ¹²⁵Iod-Marker (»Seed«) mit einer sehr langen Halbwertszeit von 59,6 Tagen unter sonografischer Sicht in den Target-LK platziert. Der Marker muss präoperativ nicht dargestellt werden, auch eine Drahtmarkierung ist nicht erforderlich. Während der Operation wird der radioaktiv markierte Lymphknoten mit der Gamma-Sonde identifiziert und entfernt. Eine gleichzeitige Darstellung und Entfernung des Sentinel-LK ist aufgrund unterschiedlicher Energiespektren von ¹²⁵Iod und ^{99m}Techne- tium ebenfalls möglich und wird derzeit in der niederländischen RISAS-Studie (NCT02800317) untersucht. Diese Markierungsmethode ist trotz hoher Erfolgsraten aufgrund der möglichen Strahlenbelastung in Deutschland in der klinischen Routine nicht durchführbar.

Eine andere Markierungstechnik wird in der von der Universitätsfrauenkli-

nik Rostock initiierten TATTOO-Studie (DRKS00013169) derzeit untersucht. In dieser Studie werden unter sonografischer Sicht die suspekten LK mit einer hochgereinigten Kohlenstoffsuspension vor der neoadjuvanten Chemotherapie markiert (Abb. 5).

Dieses Verfahren wurde bereits in zwei kleineren Studien untersucht (21, 26), die eine hohe intraoperative Detektionsrate des mit Farbstoff markierten LK gezeigt haben. Unklar bleibt allerdings die Frage, ob die Kohlepartikeln auch von weiteren »Non-Target«-LK im Laufe der Neoadjuvanz aufgenommen werden können. Da der Farbstoff präoperativ nicht dargestellt werden kann, ist die Eröffnung und Inspektion der Axilla zur Identifizierung der schwarz gefärbten Lymphknoten auf jeden Fall erforderlich.

Weitere Methoden wie die magnetische oder Radar-basierte LK-Markierung werden derzeit in Studien untersucht (Tab. 4).

Das operative Vorgehen bei der »Targeted Axillary Dissection«

Definitionsgemäß werden bei der TAD sowohl der Target-LK als auch der Sentinel-LK entfernt. In einem Teil der Fälle handelt es sich um denselben LK. Die Entfernung des markierten Target-LK muss zuverlässig bestätigt werden: im Falle einer Clip-Markierung wird das entfernte Gewebe geröntgt, um den Clip eindeutig darzustellen. Sind der Target- und der Sentinel-LK tumorfrei, kann auf die Entfernung weiterer LK im Sinne einer systematischen Axilladissektion verzichtet werden. Im Umkehrschluss bedeutet dies aber, dass bei Befall eines oder mehrerer LK die klassische ALND erfolgen soll.

Da die S3-Leitlinie in der aktuellen Fassung eine primäre ALND im cN+ -Kollektiv unabhängig vom Ansprechen empfiehlt, soll die Patientin über die Evidenz und die diskrepanten Empfehlungen aufgeklärt werden (6, 13).

Kann der Target-LK nicht identifiziert beziehungsweise seine Entfernung nicht bestätigt werden, soll die Patientin ebenfalls eine komplettierende ALND erhalten. In seltenen Fällen wird der verwendete Marker auch anschließend nicht im entfernten Präparat auffindbar sein. Wurde als Marker ein Clip verwendet, kann seine Lokalisation postoperativ mittels Radiografie bestimmt werden. Allerdings bleibt derzeit unklar, welches Vorgehen der Patientin mit verbliebenem Clip empfohlen werden soll. Eine Re-Operation zur Clip-Entfernung nach bereits erfolgter ALND soll zurückhaltend gesehen werden.

»Targeted Axillary Dissection« – viele Fragen bleiben unbeantwortet

Um die zahlreichen offenen Fragen zu klären, wurde im europäischen Rahmen von der »European Breast Cancer Research Association of Surgical Trialists« (EUBREAST)-Studiengruppe, unter Beteiligung der deutschen Fachgesellschaften beziehungsweise Studiengruppen NOGGO, AGO-B und AWOgyn, die AXSANA-Studie initiiert. In dieser Register-Studie werden initial nodal-positive Patientinnen erfasst, die unter einer neoadjuvanten Chemotherapie zum negativen Nodalstatus konvertieren (cN+ → ycN0). Besonders spannend wird voraussichtlich der internationale Vergleich der verwendeten operativen Techniken. Während viele deutsche Zentren bereits die TAD implementiert haben, stellt in vielen Ländern die ALND beziehungsweise die alleinige SLNB den Standard dar.

Interessierte Zentren, die an der AXSANA-Studie teilnehmen möchten, können sich an das Sekretariat von *Herrn Prof. Dr. T. Kühn*, Klinikum Esslingen (tel. 07 11/31 03-30 51) oder an die Autorin des Beitrags wenden.

Fazit

– Bei Patientinnen mit initial unauffälligen Lymphknoten (cN0) ist eine Sen-

tinell-Lymphknotenbiopsie im Rahmen der Brustoperation nach der Neoadjuvanz ein Standard.

– Im Falle der initial suspekten Lymphknoten wird eine stanziobiopsische Sicherung empfohlen. Bleiben die Lymphknoten nach der Therapie weiterhin klinisch und/oder bildmorphologisch auffällig, erfolgt im Rahmen der Brustoperation die klassische Axilladisektion.

– Bei der Konversion unter der Neoadjuvanz von cN+ zu ycN0 ist aufgrund der hohen Falsch-Negativ-Raten eine alleinige SLNB nicht empfehlenswert.

– Eine gezielte Axilladisektion (TAD = engl. »Targeted Axillary Dissection«) stellt ein neues operatives Konzept dar. Im Rahmen der TAD wird sowohl der Sentinel-LK als auch der vor der Neoadjuvanz markierte Target-LK entfernt, wobei die Überlebens- und Rezidivraten nach diesem Vorgehen bis dato fehlen.

– Die Markierung des befallenen Lymphknotens erfolgt vor der Neoadjuvanz meistens mittels eines Clips, der präoperativ sonographisch, in seltenen Fällen auch mammographisch, CT- oder MRT-gesteuert lokalisiert wird.

– Das operative Vorgehen bei initial nodal-positiven Patientinnen nach der Neoadjuvanz wird im Rahmen der aktuell geplanten europäischen AXSANA-Studie evaluiert (<https://www.eubreast.com/?Trials>).

Literatur

1. Kuehn T, Klauss W, Darsow M, Regele S, Flock F, Maiterth C, Dahlbender R, Wendt I, Kreienberg R (2000): Long-term morbidity following axillary dissection in breast cancer patients—clinical assessment, significance for life quality and the impact of demographic, oncologic and therapeutic factors. *Breast Cancer Res Treat* 64 (3), 275–286
2. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, Luini A, Zurrada S, Galimberti V, Intra M, Veronesi P, Robertson C, Maisonneuve P, Renne G, De Cicco C, De Lucia F, Gennari R (2003): A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *N Engl J Med* 349 (6), 546–553

3. Kim T, Giuliano AE, Lyman GH (2006): Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in early-stage breast carcinoma: a metaanalysis. *Cancer* 106 (1), 4–16
4. De Cicco C, Cremonesi M, Luini A, Bartolomei M, Grana C, Prisco G, Galimberti V, Calza P, Viale G, Veronesi U, Paganelli G (1998): Lymphoscintigraphy and radioguided biopsy of the sentinel axillary node in breast cancer. *J Nucl Med* 39 (12), 2080–2084
5. Giuliano AE, Ballman KV, McCall L, Beitsch PD, Brennan MB, Kelemen PR, Ollila DW, Hansen NM, Whitworth PW, Blumencranz PW, Leitch AM, Saha S, Hunt KK, Morrow M (2017): 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* 318 (10), 918–926
6. Kommission Mamma (Herausgeber, vertreten durch Wolfgang Janni) der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. in der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. sowie in der Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (2020): Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome.
7. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (2018): Long-term outcomes for neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in early breast cancer: meta-analysis of individual patient data from ten randomised trials. *Lancet Oncol* 19 (1), 27–39
8. Masuda N, Lee SJ, Ohtani S, Im YH, Lee ES, Yokota I, Kuroi K, Im SA, Park BW, Kim SB, Yanagita Y, Ohno S, Takao S, Aogi K, Iwata H, Jeong J, Kim A, Park KH, Sasano H, Ohashi Y, Toi M (2017): Adjuvant Capecitabine for Breast Cancer after Preoperative Chemotherapy. *N Engl J Med* 376 (22), 2147–2159
9. von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS, Loibl S, Mamounas EP, Untch M, Wolmark N, Rastogi P, Schneeweiss A, Redondo A, Fischer HH, Jacot W, Conlin AK, Arce-Salinas C, Wapnir IL, Jackisch C, DiGiovanna MP, Fasching PA, Crown JP, Wülfing P, Shao Z, Rota Caremoli E, Wu H, Lam LH, Tesarowski D, Smitt M, Douthwaite H, Singel SM, Geyer CE Jr; KATHERINE Investigators (2019): Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med* 380 (7), 617–628
10. Fernandez-Gonzalez S, Falo C, Pla MJ, Pernas S, Bajen M, Soler T, Ortega R, Quetglas C, Perez-Martin X, Fernandez Mon-toli ME, Campos M, Varela-Rodriguez M, Ponce J, Garcia-Tejedor A (2018): The Shift From Sentinel Lymph Node Biopsy Per-formed Either Before or After Neoadjuvant Systemic Therapy in the Clinical Negative Nodes of Breast Cancer Patients. Results, and the Advantages and Disadvantages of Both Procedures. *Clin Breast Cancer* 18 (1), 71–77
11. Classe JM, Loaec C, Gimbergues P, Alran S, de Lara CT, Dupre PF, Rouzier R, Faure C, Paillocher N, Chauvet MP, Houvenaeghel G, Gutowski M, De Blay P, Verhaeghe JL, Barranger E, Lefebvre C, Ngo C, Ferron G, Palpacu C, Campion L (2019): 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* 173 (2), 343–352
12. Banys-Paluchowski M, Gruber IV, Hartkopf A, Paluchowski P, Krawczyk N, Marx M, Brucker S, Hahn M (2020): Axillary ultra-sound for prediction of response to neoadjuvant therapy in the context of surgical strategies to axillary dissection in primary breast cancer: a systematic review of the current literature. *Arch Gynecol Obstet* 301 (2), 341–353
13. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF) (2020): S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Version 4.3, AWMF-Registernummer: 032-045OL. <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mammakarzinom/> (abgerufen am: 22.02.2020)
14. Kuehn T, Bauerfeind I, Fehm T, Fleige B, Hauschild M, Helms G, Lebeau A, Liedtke C, von Minckwitz G, Nekljudova V, Schmatloch S, Schrenk P, Staebler A, Untch M (2013): Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): a prospective, multicentre cohort study. *Lancet Oncol* 14 (7), 609–618
15. Boileau JF, Poirier B, Basik M, Holloway CM, Gaboury L, Sideris L, Meterissian S, Arnaout A, Brackstone M, McCready DR, Karp SE, Trop I, Lisbona A, Wright FC, Younan RJ, Provencher L, Patocskaï E, Omeroglu A, Robidoux A (2015): Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in biopsy-proven node-positive breast cancer: the SN FNAC study. *J Clin Oncol* 33 (3), 258–264
16. Boughey JC, Suman VJ, Mittendorf EA, Ahrendt GM, Wilke LG, Taback B, Leitch AM, Kuerer HM, Bowling M, Flippo-Morton TS, Byrd DR, Ollila DW, Julian TB, McLaughlin SA, McCall L, Symmans WF, Le-Petross HT, Haffty BG, Buchholz TA, Nelson H, Hunt KK; Alliance for Clinical Trials in Oncology (2013): Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer: the ACOSOG Z1071 (Alliance) clinical trial. *JAMA* 310 (14), 1455–1461
17. Boughey JC, Ballman KV, Le-Petross HT, McCall LM, Mittendorf EA, Ahrendt GM, Wilke LG, Taback B, Feliberti EC, Hunt KK (2016): Identification and Resection of Clipped Node Decreases the False-negative Rate of Sentinel Lymph Node Surgery in Patients Presenting With Node-positive Breast Cancer (T0-T4, N1-N2) Who Receive Neoadjuvant Chemotherapy: Results From ACOSOG Z1071 (Alliance). *Ann Surg* 263 (4), 802–807
18. Caudle AS, Yang WT, Krishnamurthy S, Mittendorf EA, Black DM, Gilcrease MZ, Bedrosian I, Hobbs BP, DeSnyder SM, Hwang RF, Adrada BE, Shaitelman SF, Chavez-MacGregor M, Smith BD, Candelaria RP, Babiera GV, Dogan BE, Santiago L, Hunt KK, Kuerer HM (2016): 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* 34 (10), 1072–1078
19. Donker M, Straver ME, Wesseling J, Loo CE, Schot M, Drukker CA, van Tinteren H, Sonke GS, Rutgers EJ, Vrancken Peeters MJ (2015): Marking axillary lymph nodes with radioactive iodine seeds for axillary staging after neoadjuvant systemic treatment in breast cancer patients: the MARI procedure. *Ann Surg* 261 (2), 378–382

20. Plecha D, Bai S, Patterson H, Thompson C, Shenk R (2015): Improving the Accuracy of Axillary Lymph Node Surgery in Breast Cancer with Ultrasound-Guided Wire Localization of Biopsy Proven Metastatic Lymph Nodes. *Annals of surgical oncology* 22 (13), 4241–4246
21. Natsiopoulos I, Intzes S, Liappis T, Zarampoukas K, Zarampoukas T, Zacharopoulou V, Papazisis K (2019): Axillary Lymph Node Tattooing and Targeted Axillary Dissection in Breast Cancer Patients Who Presented as cN+ Before Neoadjuvant Chemotherapy and Became cN0 After Treatment. *Clinical breast cancer* 19 (3), 208–215
22. Nguyen TT, Hieken TJ, Glazebrook KN, Boughey JC (2017): Localizing the Clipped Node in Patients with Node-Positive Breast Cancer Treated with Neoadjuvant Chemotherapy: Early Learning Experience and Challenges. *Annals of surgical oncology* 24 (10), 3011–3016
23. Siso C, de Torres J, Esgueva-Colmenarejo A, Espinosa-Bravo M, Rus N, Cordoba O, Rodriguez R, Peg V, Rubio IT (2018): 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. *Annals of surgical oncology* 25 (3), 784–791
24. Hartmann S, Reimer T, Gerber B, Stubert J, Stengel B, Stachs A (2018): Wire localization of clip-marked axillary lymph nodes in breast cancer patients treated with primary systemic therapy. *Eur J Surg Oncol* 44 (9), 1307–1311
25. Diego EJ, McAuliffe PF, Soran A, McGuire KP, Johnson RR, Bonaventura M, Ahrendt GM (2016): Axillary Staging After Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer: A Pilot Study Combining Sentinel Lymph Node Biopsy with Radioactive Seed Localization of Pre-treatment Positive Axillary Lymph Nodes. *Ann Surg Oncol* 23 (5), 1549–1553
26. Choy N, Lipson J, Porter C, Ozawa M, Kierny A, Pal S, Kao J, Trinh L, Wheeler A, Ikeda D, Jensen K, Allison K, Wapnir I (2015): Initial results with preoperative tattooing of biopsied axillary lymph nodes and correlation to sentinel lymph nodes in breast cancer patients. *Annals of surgical oncology* 22 (2), 377–382

Anschrift für die Verfasser:

Priv.-Doz. Dr. med.

Maggie Banys-Paluchowski

DEGUM II Mammasonographie

Brustoperateur AWOgyn

Asklepios Klinik Hamburg-Barmbek

Rübenkamp 220

22307 Hamburg

E-Mail m.banys@outlook.com 