

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

Initial Data from the AXSANA study

### Axillastaging nach neoadjuvanter Chemotherapie bei initial nodal positivem Mammakarzinom in Deutschland

[Steffi Hartmann](#), [Thorsten Kühn](#), [Michael Hauptmann](#), [Elmar Stickeler](#), [Marc Thill](#), [Michael P. Lux](#), [Sarah Fröhlich](#), [Franziska Ruf](#), [Sibylle Loibl](#), [Jens-Uwe Blohmer](#), [Hans-Christian Kolberg](#), [Elisabeth Thiemann](#), [Michael Weigel](#), [Christine Solbach](#), [Gabriele Kaltenecker](#), [Peter Paluchowski](#), [Michael G. Schrauder](#), [Stefan Paepke](#), [Dirk Watermann](#), [Markus Hahn](#), [Maria Hufnagel](#), [Jutta Lefarth](#), [Michael Untch](#), [Maggie Banyas-Paluchowski](#), and Die AXSANA-Studiengruppe

<sup>1</sup>Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, Universitätsklinikum Rostock, Rostock, Germany

<sup>2</sup>Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Klinikum Esslingen, Esslingen, Germany

<sup>3</sup>Medizinische Hochschule Brandenburg Theodor Fontane, Neuruppin, Germany

<sup>4</sup>Klinik für Gynäkologie und Geburtsmedizin, Universitätsklinikum Aachen, Aachen, Germany

<sup>5</sup>Klinik für Gynäkologie und Gynäkologische Onkologie, AGAPLESION MARKUS KRANKENHAUS, Frankfurt am Main, Germany

<sup>6</sup>Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, Frauenklinik St. Louise, Paderborn, St. Josefs-Krankenhaus, Salzkotten, St. Vincenz Krankenhaus GmbH, Paderborn, Germany

<sup>7</sup>Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, Lübeck, Germany

<sup>8</sup>German Breast Group Forschungs GmbH, Neu-Isenburg, Germany

<sup>9</sup>Centrum für Hämatologie und Onkologie Bethanien, Frankfurt am Main, Germany

<sup>10</sup>Gynäkologie mit Brustzentrum, Charité – Universitätsmedizin, Berlin, Germany

<sup>11</sup>Marienhospital, Bottrop, Germany

<sup>12</sup>Brustzentrum Osnabrück – Niels-Stensen-Kliniken, Osnabrück, Germany

<sup>13</sup>Brustzentrum Schweinfurt-Mainfranken, Leopoldina-Krankenhaus, Schweinfurt, Germany

<sup>14</sup>Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, Universität Frankfurt, Brustzentrum, Frankfurt am Main, Germany

<sup>15</sup>Frauenklinik, Städtisches Klinikum Karlsruhe, Karlsruhe, Germany

<sup>16</sup>Regio Klinikum Pinneberg, Pinneberg, Germany

<sup>17</sup>Klinikum Aschaffenburg-Alzenau, Aschaffenburg, Germany

<sup>18</sup>Klinikum rechts der Isar, interdisziplinäres Brustzentrum, Technische Universität München, München, Germany

<sup>19</sup>Evangelisches Diakoniekrankenhaus, Brustzentrum Südbaden, Freiburg im Breisgau, Germany

<sup>20</sup>Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, Universitätsklinikum Tübingen, Tübingen, Germany

<sup>21</sup>Brustzentrum Sana Klinikum Lichtenberg, Berlin, Germany

<sup>22</sup>Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, Klinikum Memmingen, Memmingen, Germany

<sup>23</sup>Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, interdisziplinäres Brustzentrum, HELIOS Klinikum Berlin Buch, Berlin, Germany

<sup>24</sup>Medizinische Fakultät, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Düsseldorf, Germany

**Correspondence/Korrespondenzadresse** Prof. Dr. med. Thorsten Kühn Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Klinikum Esslingen, Hirschlandstraße 97, 73730 Esslingen a. N. Germany, [t.kuehn@klinikum-esslingen.de](mailto:t.kuehn@klinikum-esslingen.de)

Received 2021 Nov 15; Accepted 2022 Jun 30.

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

This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives License, which permits unrestricted reproduction and distribution, for non-commercial purposes only; and use and reproduction, but not distribution, of adapted material for non-commercial purposes only, provided the original work is properly cited.

## Abstract

---

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

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

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

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

**Key words:** breast carcinoma, neoadjuvant chemotherapy, AXSANA, targeted axillary dissection, target lymph nodes

## Introduction

---

In Germany, chemotherapy for breast carcinoma is indicated on the basis of tumor biology and tumor stage, and is increasingly performed as neoadjuvant therapy [1](#). In this regard, the choice of axillary operation to be performed after neoadjuvant chemotherapy (NACT) depends on the initial axillary lymph node status. In women with initially unremarkable lymph node status (cN0), detection rates (DR) and false-negative rates (FNR) of sentinel lymph node biopsy (SLNB) after NACT are equivalent to the success rates in patients undergoing primary surgery (DR > 90%, FNR < 10%) [2](#). Therefore, in these patients, SLNB is recommended as an axillary staging procedure both in the current German S3 guideline [3](#) and by the Breast Committee of the Working Group for Gynecological Oncology (Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V., AGO) [4](#).

In the patient group with initially clinically suspicious axillary lymph nodes (cN+), a recent meta-analysis determined a DR of only 89% and an FNR of 17% for SLNB [5](#). Because the detectability of the sentinel lymph node (SLN) is limited and the FNR is significantly higher than the generally accepted cut-off of 10%, SLNB is currently not recommended in Germany as the sole axillary staging method for these patients [3](#), [4](#). If an initially suspicious axillary lymph node, the so-called target lymph node (TLN), is removed in addition to the SLN, the FNR decreases to 2–4% [6](#), [7](#), [8](#). The combination of SLNB and target lymph node biopsy (TLNB) is referred to as targeted axillary dissection (TAD) and was first described by Caudle et al. in 2016 [6](#). TAD could avoid the more radical axillary lymphadenectomy (ALND) in up to 60% of patients who no longer have tumor cells in their lymph nodes after NACT despite initial lymph node metastasis [9](#).

In order to be able to remove the TLN specifically in the context of the TAD, it must be marked prior to NACT. To this end, various markers are being investigated in clinical trials. Not all of the available markers are approved in Germany for the localization of axillary lymph nodes. The AGO has recommended TLN marking before NACT since 2016 [10](#), and has classified TAD as an equivalent alternative to ALND since 2019 for patients with axillary response after NACT (ycN0) [11](#). If the lymph nodes remain clinically suspicious (ycN+) after NACT or if lymph node metastases are still histologically detectable despite ycN0, the AGO recommends ALND [4](#). The 2021 update of the S3 guideline recommends ALND regardless of axillary response to NACT, and does not yet mention TAD as a possible option [3](#).

Since to date no prospective data are available on the different axillary surgical procedures (SLNB, TLNB, TAD, ALND) in terms of oncological outcome, complications, and quality of life, the AXSANA study was initiated as a prospective, international non-interventional registry study to determine the optimal surgical axillary staging procedure for patients with initially positive nodal status having undergone neoadjuvant therapy. Recruitment at German study sites started in June 2020.

To date, there are no prospective data on the axillary management of initially node-positive breast carcinoma patients after NACT in everyday clinical practice in Germany. Therefore, in this paper, as well as characterizing the patient population after 21 months of recruitment to the AXSANA study,

we also describe the frequency and type of TLN marking, and present the axillary surgical procedure chosen according to the clinical and pathological assessment of nodal status after NACT at the German study sites.

## Materials and Methods

---

### AXSANA study

The AXSANA study is a prospective, international registry study ([NCT04373655](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04373655); [axsana.eubreast.com](https://axsana.eubreast.com)). It was initiated by the study group EUBREAST (European Breast Cancer Research Association of Surgical Trialists). The three primary study objectives are:

1. invasive disease-free survival,
2. axillary recurrence rate, and
3. quality of life and arm morbidity

as a function of axillary surgical technique (SLNB, TLNB, TAD, ALND) in patients with initially node-positive breast carcinoma and clinical conversion to ycN0 after NACT [12](#).

Since the AXSANA study is a non-interventional registry study, study participation should not influence patient therapy, which should be conducted according to institutional and national standards. TLN marking before NACT is not a requirement for study participation ([Fig. 1](#)). All available marking and localization techniques for the TLN are allowed, and the number of TLNs marked is not limited. The inclusion and exclusion criteria for the AXSANA study are summarized in [Table 1](#). The aim is to recruit a total of 3000 patients internationally across multiple study sites. Evaluation of the primary study targets is planned for 2030 [13](#). Currently, 28 countries are participating in the AXSANA study. The aim of this article is explicitly not to evaluate the primary and secondary study objectives.

### Patient cohort

This paper summarized the results of all patients enrolled in the AXSANA study at German study sites from 20 June 2020 to 20 March 2022. All data were documented online by the study sites and subsequently verified via remote monitoring. Only data that were assessed as complete and plausible after remote monitoring were included in the current analysis. Because not all recruited patients had completed NACT or had undergone surgery by 20 March 2022, 665 records were available for evaluation of the questions relating to characterization of the study population and marking techniques used for the TLN before NACT (total cohort Germany), and 313 (subcohort OP+) records were available for the surgical procedure and assessment of axillary lymph node status after NACT ([Fig. 2](#)).

### Statistical data analysis

Documentation by the study sites was performed in the eCRF documentation system of the AXSANA study using the REDCap software (Department of Biomedical Informatics, Vanderbilt University, Nashville, TN, USA). Statistical analysis was performed using SAS software (SAS Institute, Cary, NC, USA). For descriptive analysis aimed at characterizing the study population and TLN marking techniques, as well as evaluating axillary management after NACT depending on clinical and pathological lymph node status, absolute and relative frequencies were reported for qualitative parameters, and mean values  $\pm$  standard deviation (SD) were reported for quantitative parameters. The diagnostic value of palpation and sonography with regard to axillary lymph node status after NACT was reported using sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV), negative predictive value (NPV), and the proportion of correctly classified cases (accuracy).

## Results

---

### Characterization of patient cohort

During the study period, a total of 1763 patients were enrolled in the AXSANA study, of whom 1135 (64.4%) were enrolled in Germany ( [Fig. 2](#) ) at 143 study sites (including 13 university hospitals) (supplementary material, online). At 39 of these study sites, > 10 patients were recruited. Final verified data on the characteristics of the recruited German study participants were available for 665 patients. Of these, 660 (99.2%) were female, and 5 (0.8%) were male. The clinicopathological parameters for both the total German cohort and the subcohorts with (OP+, n = 313) and without (OP-, n = 352) completed surgical documentation after NACT are shown in [Table 2](#) . The distribution of individual characteristics in the subcohorts is largely consistent with that of the overall cohort.

### Minimally invasive biopsy and marking of the TLN before NACT (total cohort in Germany before NACT)

Minimally invasive biopsy of clinically suspicious lymph nodes before NACT was performed in 619 out of 665 cases (93.1%), 546 times (88.2%) in the form of a punch biopsy and 73 times (11.8%) as fine needle aspiration. In 600 cases (96.9%), this confirmed the suspicion of lymph node metastasis. However, participation in the study is possible even with negative or unclear histology/cytology but with strong imaging suspicion of the presence of lymph node metastasis, provided the lymph node status is classified as cN+ on an interdisciplinary basis. One lymph node was punctured in 581 patients (93.9%), and more than one lymph node was punctured in 38 patients (6.1%).

In 428 out of 665 cases (64.4%), suspicious axillary lymph nodes were marked before NACT. This was done 83.2% of the time with metal clips/coils (n = 356) ( [Table 3](#) ), including five times (1.2%) in combination with carbon marking. Magnetic seeds were used in 8.2% of study participants (n = 35), and carbon tattoo alone in 7.7% (n = 33). A radar marker was used in four cases (0.9%); radioactive seeds and radiofrequency systems were not used. One suspicious lymph node was marked in 398 out of 428 cases (93.0%), two lymph nodes in 28 cases (6.5%), and three or more

lymph nodes in two patients (0.5%). In 234 cases (54.7%), lymph node marking was only performed after the results of minimally invasive biopsy were available. The mean size of the marked lymph node was  $18.6 \pm 9.2$  mm.

### Assessment of the ypN status and planned axillary staging after NACT (OP+ subcohort)

Clinical conversion of axillary lymph node status to ycN0 (based on palpation and sonography after NACT) was documented for 203 of the 313 study participants (64.9%), whereas clinically suspicious axillary lymph nodes after NACT were still described in 109 patients (34.8%). TAD was planned in 149 cases (47.6%), and ALND in 151 cases (48.2%). An SLNB alone was planned in 7 cases (2.2%), and TLNB alone in 2 cases (0.7%). The type of operation planned depending on the clinical nodal status after NACT is listed in [Table 4](#).

Among the 243 patients with an initial maximum of one to three suspicious lymph nodes, a TAD was planned in 52.3% of cases and ALND in 44.9% of cases. If more than three lymph nodes ( $n = 67$ ) were initially suspicious, ALND was planned in 62.7% of study participants and TAD in 28.4%.

### ypN status and axillary staging after NACT (OP+ subcohort)

In 55.0% ( $n = 172$  out of 313) of patients, axillary lymph node metastases were no longer detectable (ypN0). In 140 cases (44.7%), tumor cells were still detected histologically in the axillary lymph nodes. Micrometastases only were present in 14 out of 313 patients (4.5%), and macrometastases were present in 126 out of 313 patients (40.2%). In one case (0.3%), ypN status could not be determined because no lymph nodes were histologically detectable in the TAD preparation, and no further axillary operation was performed. If no residual tumor was detectable in the breast ( $n = 138$ ), the proportion of ypN0 patients was 88.4% ( $n = 122$ ). The correlation between clinical lymph node status determined by palpation and imaging and pathological lymph node status after NACT is shown in [Table 5](#). A discrepancy (ycN0/ypN+ or ycN+/ypN0) was present in 97 out of 313 patients (31.0%).

For palpation to assess the status of axillary lymph nodes after NACT, sensitivity was 27.9% (95% CI 20.4–35.3%), specificity 95.4% (95% CI 92.3–98.5%), PPV 83.0% (95% CI 72.2–93.7%), NPV 62.0% (95% CI 56.2–67.9%), and accuracy 65.2% (95% CI 59.6–70.5%). A sensitivity of 52.8% (95% CI 44.1–61.6%), specificity of 81.1% (95% CI 75.1–87.2%), PPV of 68.8% (95% CI 59.5–78.0%), NPV of 68.6% (95% CI 62.0–75.3%), and accuracy of 68.7% (95% CI 62.9–74.0%) were determined for prediction of histological nodal status after NACT by axillary ultrasonography.

In retrospective evaluation of surgical approach depending on final histologic nodal status, ALND was performed in 50.6% (87 out of 172) of patients with ypN0 status and in 87.9% (123 out of 140 cases) of patients with ypN+ status. In 17 cases (12.9%), ALND was not performed despite ypN+, with radiation therapy to the axilla planned for 9 of these 17 patients (52.9%).

## Discussion

---

This paper presents, for the first time, prospectively collected data on the performance of axillary staging after NACT in breast carcinoma patients with initially suspicious axillary lymph nodes in a German study population. Within the first 21 months, more than one third of the planned 3000 AXSANA study participants were recruited in Germany alone. Recruitment outside Germany started in January 2021, so reaching the planned recruitment target by the end of 2025 seems realistic [13](#).

The data presented here from German study participants demonstrate that ALND and TAD are the favored surgical procedures in clinical practice in Germany, in accordance with the AGO recommendation. More than one fifth of patients initially had more than three suspicious axillary lymph nodes. In the feasibility studies published to date on TAD, the total number of patients with a higher axillary tumor burden is rather low. In the SenTa study, the largest prospective multicenter study of TAD after NACT to date with 473 cases, the proportion of patients with at least three suspicious lymph nodes before NACT was 28.8% (n = 136). In these cases, the TLN could be successfully removed significantly less often after initial clip marking compared to the group of patients who initially had less than three suspicious lymph nodes. An FNR was not specified for this subgroup [7](#). The study by Caudle et al. in which the TLN was also marked preoperatively with a radioactive iodine seed also included n = 58 (28%) patients with at least three suspicious lymph nodes [6](#). In the Dutch studies with exclusive iodine seed marking of the TLN, which is not permitted in Germany under radiation protection law, this group of patients was also allowed to participate. In Donker et al. the number was n = 41 (40%) [14](#). No data on DR or FNR in this subgroup are yet available for the RISAS study which was presented at the 2020 San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS) with a total of 227 cases [8](#). At the German AXSANA study centers alone, 144 patients with more than three suspicious lymph nodes have already been included in the study for the evaluation period of 21 months. In these cases, ALND was planned more frequently (62.7%) than in the group with one to three initially suspicious lymph nodes (44.9%), while a TAD was planned in 28.4%. Therefore, due to the high number of participants, the AXSANA study for patients with a high initial axillary tumor burden will generate much needed data on both detection and oncological safety (recurrence rates) after TAD alone.

Whether or not the clinical response of the axillary lymph nodes after NACT should be the decisive factor in the decision for or against surgical de-escalation, as recommended by the AGO [4](#), needs to be critically discussed on the basis of the data presented here. A discrepancy between clinical assessment and final histological lymph node status was observed in 31.0% of patients. In nearly one in three study participants, lymph node metastases were detected histopathologically despite ycN0 status, or else there was complete axillary pathological remission despite the fact that the lymph nodes were clinically suspicious. The sensitivity of axillary ultrasonography in our collective was 52.8%, lower than the 65% reported in a recently published meta-analysis [15](#). Sonography correctly assessed pathological lymph node status in only two thirds of study participants, and consequently performed no better than palpation. This is consistent with previously published studies [16](#).

For initially node-positive breast carcinoma patients, SLNB alone is not recommended by the AGO [4](#), [19](#) or in the current S3 guideline [3](#) as an axillary staging method after NACT due to the FNR of > 10% demonstrated in prospective, multicenter studies [17](#), [18](#); at the German AXSANA study sites, this was only planned for 2.2% of patients. In contrast, several international guidelines recommend SLNB alone rather than TAD or ALND as the standard when more than two SLN have been removed and/or marking has been done with dye and technetium [20](#). However, when planning SLNB alone, it should be kept in mind that the proportion of patients with at least three SLN detectable after NACT was only 34% in the multicenter German SENTINA study [17](#).

With the aim of performing TLNB or TAD after NACT, the TLN was marked in 64.4% of German AXSANA patients. In the vast majority of cases (83.4%) this was done with a metal clip. In contrast to the SenTa study, in which the Tumark Vision Clip was used 71% of the time [7](#), other clips were used 63.5% of the time in the AXSANA study. At the end of recruitment, accurate documentation of the clip brands used should make it possible to identify the clip with the best detectability in the axilla after NACT. Besides clip marking, magnetic seeds and carbon suspension were also used to a relevant extent. Data from several prospective studies are available for tattooing the TLN with carbon, demonstrating high detection rates of consistently greater than 90% [21](#). In the largest of these studies, the multicenter TATTOO trial, a DR for the TLN of 93.6% was determined in 110 cases. The FNR was 9.1% [22](#), higher than in the SenTa study after clip marking (4.3%) [7](#) and in the RISAS study after radioactive iodine seed marking at 3.5% [8](#), but still within the accepted cut-off of 10%. No prospective data on TLN marking with magnetic seeds before NACT are yet available as a full-text publication. In the AXSANA study, promising radar and radio frequency-based systems (Savi Scout, LOCALizer) are also being investigated in terms of their success rates. Thus, for the first time, the AXSANA study will provide prospective and multicenter data comparing all available axillary lymph node marking techniques.

Due to the multicenter, non-interventional design of the AXSANA study, with more than 100 recruiting centers and inclusion of data verified by remote monitoring, this study was already able to generate high-quality, representative data on axillary staging after NACT in Germany just 21 months after the start of the study. The disadvantage of the study design used for this paper is that because we only evaluated monitored data sets collected at a timepoint at which the AXSANA study was not yet completed, data sets of different sizes were analyzed for each of the questions investigated. Although this allowed the examination of actual data from the largest possible number of patients for the respective questions, we must await evaluation after the end of the study in order to make definitive statements.

## Conclusion

---

This article is the first to provide representative data on axillary staging after NACT in initially node-positive breast carcinoma patients in Germany. The evaluation shows that in routine clinical practice, TAD is the most common operation used in this cohort, along with ALND. Different techniques are used to mark and remove the TLN. The data presented here suggest that clinical assessment by palpation and sonography does not accurately predict pathological lymph node status after NACT. In a relevant proportion of patients who no longer have tumor cells in the lymph nodes after NACT, an ALND is performed unnecessarily.



Continued consistent international recruitment into the AXSANA study will provide, for the first time, a body of data based on a sufficient number of cases to compare the different surgical staging procedures in the axilla (ALND, SLNB, TAD, TLNB) in terms of oncological outcome, complication rates, and quality of life. The AGO therefore strongly recommends participation in the AXSANA study [4](#). The final evaluation of the AXSANA study is planned for 2030.

## Acknowledgements

---

The authors would like to thank Angelika Jursik, Jana Shabbir, Marina Mangold and Markus Höing for the extensive and excellent coordination of the AXSANA study. Furthermore, we would like to thank all employees at the study centers who are actively involved in the AXSANA study. The AXSANA study is supported by the AGO Breast Study Group (AGO-B), the Claudia von Schilling Foundation for Breast Cancer Research, the Ehmann Foundation Savognin, Arbeitsgemeinschaft für ästhetische, plastische und wiederherstellende Operationsverfahren in der Gynäkologie e.V. (AWOgyn), EndoMag, Merit Medical GmbH, Mammotome, German Breast Group Forschungs GmbH (GBG), and Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (NOGGO e.V.).

## Danksagung

---

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

## Footnotes

---

**Conflict of Interest/Interessenkonflikt** **T.D.W.** has received fees for lectures and activities from Pfizer, Roche, and NeoDynamics. **M.T.** has acted in an advisory capacity for Amgen, AstraZeneca, Aurikamed, Becton & Dickinson, Biom'Up, Celgene, ClearCut, Clovis, Daiichi Sankyo, Eisai, Exact Sciences, Gilead Science, Lilly, MSD, Norgine, Neodynamics, Novartis, Onkowissen, Pfizer, pfm Medical, Pierre Fabre, Roche, RTI Surgical, Seagen, and Sysmex. He received manuscript support from Amgen, Celgene, ClearCut, pfm medical, Roche, and Servier, travel expenses from Amgen, Art Temp, AstraZeneca, Celgene, Cleracut, Clovis, Connect Medica, Daiichi Sankyo, Eisai, Exact Sciences, Hexal, I-Med-Institute, Lilly, MCI, Medtronic, MSD, Norgine, Novartis, Omniamed, Pfizer, pfm Medical, Roche, and RTI Surgical, conference costs from Amgen, AstraZeneca, Celgene, Daiichi Sanyko, Hexal, Novartis, Pfizer, and Roche, lecturing fees from Amgen, Art Temp, AstraZeneca, Celgene, Clovis, Connect Medica, Eisai, Genomic Health, Gilead Science, Hexal, I-Med-Institute, Jörg Eickeler, Lilly, MCI, Medtronic, MSD, Novartis, Omniamed, Pfizer, pfm Medical, Roche, RTI Surgical, Seagen, Sysmex, and Vifor, and study support from Endomag and Exact Sciences. **M.P.L.** has acted in an advisory capacity for Lilly, AstraZeneca, MSD, Novartis, Pfizer, Eisai, Gilead, Exact Sciences, Daiichi Sankyo, Grünenthal, Pierre Fabre, PharmaMar, Samantree, Sysmex, and Roche. He has given lectures for Lilly, Roche, MSD, Novartis, Pfizer, Exact Sciences, Daiichi Sankyo, Gilead, Grünenthal, AstraZeneca, pfm, Samantree, and Eisai,

received travel expenses from Roche and Pfizer, and is on the Editorial Board at medac. **S.L.** has received fees or research support from Abbvie, AstraZeneca, Celgene, Daiichi Sankyo, Gilead, Novartis, Pfizer, Pierre Fabre, Prime/Medscape, Roche, and Samsung. In addition, she has acted in an advisory capacity for Abbvie, Amgen, AstraZeneca, Bayer, BMS, Celgene, Daiichi Sankyo, Eisgenix, GlaxoSmithKline, Gilead, Lilly, Merck, Novartis, Pfizer, Pierre Fabre, Prime/Medscape, Puma, Roche, and Seagen, and is a member of GBG Forschungs GmbH. **H.-C.K.** has received fees and travel expenses support from Carl Zeiss meditec, Theraclion, Novartis, Amgen, AstraZeneca, Pfizer, Roche, Daiichi Sankyo, Tesaro, MSD, Onkowissen, Eli Lilly, SurgVision, Exact Sciences, and Genomic Health, and holds shares in Theraclion and Phaon Scientific. **M.W.** has received fees for lectures and consulting activities from Pfizer, Roche, Novartis, Lilly, GlaxoSmithKline, and AstraZeneca. **S.P.** has received fees for advisory activities from Becton & Dickinson, Grünenthal, Sysmex Deutschland, Sysmex Europe, Endomag, pfm medical AG, NeoNavia, NeoDynamics, and Triconmed, as well as support for training courses from Roche and for travel activities from Motiva. **D.W.** has received fees for lectures and activities from Roche and Pfizer. **M.H.** has received lecture fees from Roche and Novartis. **M.U.** has received fees for lectures and advisory activities from Abbvie, Amgen, AstraZeneca, BMS, Celgene, Daiichi Sankyo, Eisai, Gilead, GlaxoSmithKline, Lilly, Molecular Health, MSD Merck, Mundipharma, Mylan, Myriad Genetics, Novartis, Pierre Fabre, Pfizer, Roche, Sanofi Aventis, and Saegen. **M.B.-P.** receives fees for lectures and advisory activities from Roche, Novartis, Pfizer, Eli Lilly, Eisai, GlaxoSmithKline, Seagen, Daiichi Sankyo, pfm medical AG, and AstraZeneca, and study support from Exact Sciences. The AXSANA study is financially supported by the AGO-B, the Claudia von Schilling Foundation for Breast Cancer Research, the Ehmman Foundation Savognin, AWOgyn, EndoMag, Merit Medical GmbH, and Mammotome. The sponsors of the study had no influence on the study protocol or conduct. / **T.K.** erhielt Honorare für Vorträge und beratende Tätigkeiten von Pfizer, Roche und NeoDynamics. **M.T.** war beratend tätig für Amgen, AstraZeneca, Aurikamed, Becton & Dickinson, Biom'Up, Celgene, ClearCut, Clovis, Daiichi Sankyo, Eisai, Exact Sciences, Gilead Science, Lilly, MSD, Norgine, Neodynamics, Novartis, Onkowissen, Pfizer, pfm Medical, Pierre Fabre, Roche, RTI Surgical, Seagen und Sysmex. Er erhielt Manuskriptunterstützung von Amgen, Celgene, ClearCut, pfm medical, Roche, und Servier, Reisekosten von Amgen, Art Tempì, AstraZeneca, Celgene, Cleracut, Clovis, Connect Medica, Daiichi Sankyo, Eisai, Exact Sciences, Hexal, I-Med-Institute, Lilly, MCI, Medtronic, MSD, Norgine, Novartis, Omniamed, Pfizer, pfm Medical, Roche und RTI Surgical, Kongresskostenübernahmen von Amgen, AstraZeneca, Celgene, Daiichi Sankyo, Hexal, Novartis, Pfizer und Roche, Vortragshonorare von Amgen, Art Tempì, AstraZeneca, Celgene, Clovis, Connect Medica, Eisai, Genomic Health, Gilead Science, Hexal, I-Med-Institute, Jörg Eickeler, Lilly, MCI, Medtronic, MSD, Novartis, Omniamed, Pfizer, pfm Medical, Roche, RTI Surgical, Seagen, Sysmex und Vifor und Studienunterstützung von Endomag und Exact Sciences. **M.P.L.** war beratend für Lilly, AstraZeneca, MSD, Novartis, Pfizer, Eisai, Gilead, Exact Sciences, Daiichi Sankyo, Grünenthal, Pierre Fabre, PharmaMar, Samantree, Sysmex und Roche tätig. Er hielt Vorträge für Lilly, Roche, MSD, Novartis, Pfizer, Exact Sciences, Daiichi Sankyo, Gilead, Grünenthal, AstraZeneca, pfm, Samantree und Eisai, erhielt Reisekosten von Roche und Pfizer und ist im Editorial Board bei medac. **S.L.** erhielt Honorare bzw. Forschungsunterstützung von Abbvie, AstraZeneca, Celgene, Daiichi Sankyo, Gilead, Novartis, Pfizer, Pierre Fabre, Prime/Medscape, Roche und Samsung. Weiterhin ist sie beratend tätig für Abbvie, Amgen, AstraZeneca, Bayer, BMS, Celgene, Daiichi Sankyo, Eisgenix, GlaxoSmithKline, Gilead, Lilly, Merck, Novartis, Pierre Fabre, Prime/Medscape, Puma, Roche und Seagen und ist Mitglied der GBG Forschungs GmbH. **H.-C.K.** hat Honorare und Reisekostenunterstützung erhalten von Carl Zeiss meditec, Theraclion, Novartis, Amgen, AstraZeneca, Pfizer, Roche, Daiichi Sankyo, Tesaro, MSD, Onkowissen, Eli Lilly, SurgVision, Exact Sciences und Genomic Health und hält Anteile von Theraclion und Phaon Scientific. **M.W.** hat Honorare erhalten für Vorträge und beratende Tätigkeiten von Pfizer, Roche, Novartis, Lilly, GlaxoSmithKline und AstraZeneca. **S.P.** erhielt Honorare für beratende Tätigkeiten von Becton & Dickinson, Grünenthal, Sysmex Deutschland, Sysmex Europe, Endomag, pfm medical AG, NeoNavia, NeoDynamics und Triconmed sowie Unterstützungen für Fortbildungen von Roche und für Reisetätigkeiten von Motiva. **D.W.** hat Honorare für Vorträge und beratende Tätigkeiten von Roche und Pfizer erhalten. **M.H.** hat Vortragshonorare von Roche

und Novartis erhalten. **M.U.** erhielt Honorare für Vorträge und beratende Tätigkeiten von Abbvie, Amgen, AstraZeneca, BMS, Celgene, Daiichi Sankyo, Eisai, Gilead, GlaxoSmithKline, Lilly, Molecular Health, MSD Merck, Mundipharma, Mylan, Myriad Genetics, Novartis, Pierre Fabre, Pfizer, Roche, Sanofi Aventis und Saegen. **M.B.-P.** erhielt Honorare für Vorträge und beratende Tätigkeiten von Roche, Novartis, Pfizer, Eli Lilly, Eisai, GlaxoSmithKline, Seagen, Daiichi Sankyo, pfm medical AG und AstraZeneca, und Studienunterstützung von Exact Sciences. Die AXSANA-Studie wird finanziell von der AGO-B, der Claudia von Schilling Foundation for Breast Cancer Research, der Ehmann-Stiftung Savognin, der AWOgyn, EndoMag, der Merit Medical GmbH und Mammotome unterstützt. Die Sponsoren der Studie hatten weder auf das Protokoll noch auf die Studiendurchführung Einfluss.

## Supplement

---

**Supplement 1:** The German AXSANA study group.

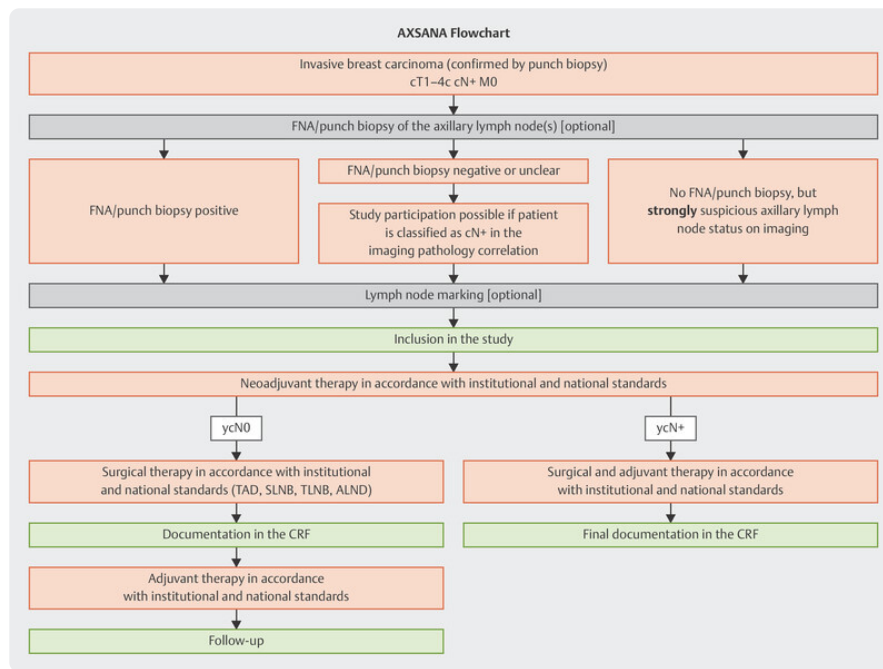
## References/Literatur

---

1. Riedel F, Hoffmann A S, Moderow M. Time trends of neoadjuvant chemotherapy for early breast cancer. *Int J Cancer*. 2020;147:3049–3058. [PubMed: 32468577]
2. Morrow M, Khan A J. Locoregional Management After Neoadjuvant Chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2020;38:2281–2289. [PMCID: PMC7343435] [PubMed: 32442069]
3. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF) Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms Accessed March 20, 2022 at: [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/Mammakarzinom\\_4\\_0/Version\\_4.4/LL\\_Mammakarzinom\\_Langversion\\_4.4.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Mammakarzinom_4_0/Version_4.4/LL_Mammakarzinom_Langversion_4.4.pdf)
4. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. Kommission Mamma Accessed May 30, 2022 at: [https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/leitlinien/kommission\\_mamma/2022/Einzeldateien/AGO\\_2022D\\_08\\_Operative\\_Therapie\\_des\\_MaCa\\_0nkl\\_Aspkte.pdf](https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/leitlinien/kommission_mamma/2022/Einzeldateien/AGO_2022D_08_Operative_Therapie_des_MaCa_0nkl_Aspkte.pdf)
5. Simons J M, van Nijnatten T JA, van der Pol C C. Diagnostic Accuracy of Different Surgical Procedures for Axillary Staging After Neoadjuvant Systemic Therapy in Node-positive Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Surg*. 2019;269:432–442. [PMCID: PMC6369968] [PubMed: 30312200]
6. Caudle A S, Yang W T, Krishnamurthy S. Improved Axillary Evaluation Following Neoadjuvant Therapy for Patients With Node-Positive Breast Cancer Using Selective Evaluation of Clipped Nodes: Implementation of Targeted Axillary Dissection. *J Clin Oncol*. 2016;34:1072–1078. [PMCID: PMC4933133] [PubMed: 26811528]
7. Kuemmel S, Heil J, Rueland A. A Prospective, Multicenter Registry Study to Evaluate the Clinical Feasibility of Targeted Axillary Dissection (TAD) in Node-Positive Breast Cancer Patients. *Ann Surg*. 2020 doi: 10.1097/sla.0000000000004572. [PubMed: 33156057] [CrossRef: 10.1097/sla.0000000000004572]
8. Simons J, van Nijnatten T JA, Koppert L B. Abstract GS1-10: Radioactive Iodine Seed placement in the Axilla with Sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: Results of the prospective multicenter RISAS trial. *Cancer Res*. 2021;81 (4\_Supplement): GS1:10. doi: 10.1158/1538-7445.SABCS20-GS1-10. [CrossRef: 10.1158/1538-7445.SABCS20-GS1-10]

9. Samiei S, Simons J M, Engelen S ME. Axillary Pathologic Complete Response After Neoadjuvant Systemic Therapy by Breast Cancer Subtype in Patients With Initially Clinically Node-Positive Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Surg.* 2021 doi: 10.1001/jamasurg.2021.0891. [PMCID: PMC8060891] [PubMed: 33881478] [CrossRef: 10.1001/jamasurg.2021.0891]
10. Liedtke C, Thill M. AGO Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Patients with Early Breast Cancer: Update 2016. *Breast Care (Basel)* 2016;11:204–214. [PMCID: PMC4960356] [PubMed: 27493622]
11. Ditsch N, Untch M, Thill M. AGO Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Patients with Early Breast Cancer: Update 2019. *Breast Care (Basel)* 2019;14:224–245. [PMCID: PMC6751475] [PubMed: 31558897]
12. Kuehn T, de Boniface J, Gentilini O. AXSANA-Protokoll Version 5.1, 07.01.2021 Accessed March 20, 2022 at: [https://www.eubreast.com/userfiles/downloads/axsana/AXSANA\\_Protokoll\\_Deutsch\\_Version\\_5.1.pdf](https://www.eubreast.com/userfiles/downloads/axsana/AXSANA_Protokoll_Deutsch_Version_5.1.pdf)
13. ClinicalTrials.gov AXillary Surgery After NeoAdjuvant Treatment (AXSANA) Accessed March 20, 2022 at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04373655>
14. Donker M, Straver M E, Wesseling J. Marking axillary lymph nodes with radioactive iodine seeds for axillary staging after neoadjuvant systemic treatment in breast cancer patients: the MARI procedure. *Ann Surg.* 2015;261:378–382. [PubMed: 24743607]
15. Samiei S, de Mooij C M, Lobbes M BI. 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. [PubMed: 33201095]
16. Banys-Paluchowski M, Gruber I V, Hartkopf A. Axillary ultrasound for prediction of response to neoadjuvant therapy in the context of surgical strategies to axillary dissection in primary breast cancer: a systematic review of the current literature. *Arch Gynecol Obstet.* 2020;301:341–353. doi: 10.1007/s00404-019-05428-x. [PubMed: 31897672] [CrossRef: 10.1007/s00404-019-05428-x]
17. Kuehn T, Bauerfeind I, Fehm T. Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): a prospective, multicentre cohort study. *Lancet Oncol.* 2013;14:609–618. [PubMed: 23683750]
18. Boughey J C, Suman V J, Mittendorf E A. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer: the ACOSOG Z1071 (Alliance) clinical trial. *JAMA.* 2013;310:1455–1461. [PMCID: PMC4075763] [PubMed: 24101169]
19. Friedrich M, Kuehn T, Janni W. AGO recommendations for the surgical therapy of the axilla after neoadjuvant chemotherapy: 2021 Update. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2021;81:1112–1120. [PMCID: PMC8494519] [PubMed: 34629490]
20. The Axsana Study Group . Banys-Paluchowski M, Gasparri M L, de Boniface J. Surgical Management of the Axilla in Clinically Node-Positive Breast Cancer Patients Converting to Clinical Node Negativity through Neoadjuvant Chemotherapy: Current Status, Knowledge Gaps, and Rationale for the EUBREAST-03 AXSANA Study. *Cancers (Basel)* 2021;13:1565. doi: 10.3390/cancers13071565. [PMCID: PMC8037995] [PubMed: 33805367] [CrossRef: 10.3390/cancers13071565]
21. Hartmann S, Stachs A, Kühn T. Targeted Removal of Axillary Lymph Nodes After Carbon Marking in Patients with Breast Cancer Treated with Primary Chemotherapy. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2021;81:1121–1127. [PMCID: PMC8494517] [PubMed: 34629491]
22. Hartmann S, Kühn T, de Boniface J. Carbon tattooing for targeted lymph node biopsy after primary systemic therapy in breast cancer: prospective multicentre TATTOO trial. *Br J Surg.* 2021;108:302–307. [PubMed: 33793745]

Fig. 1

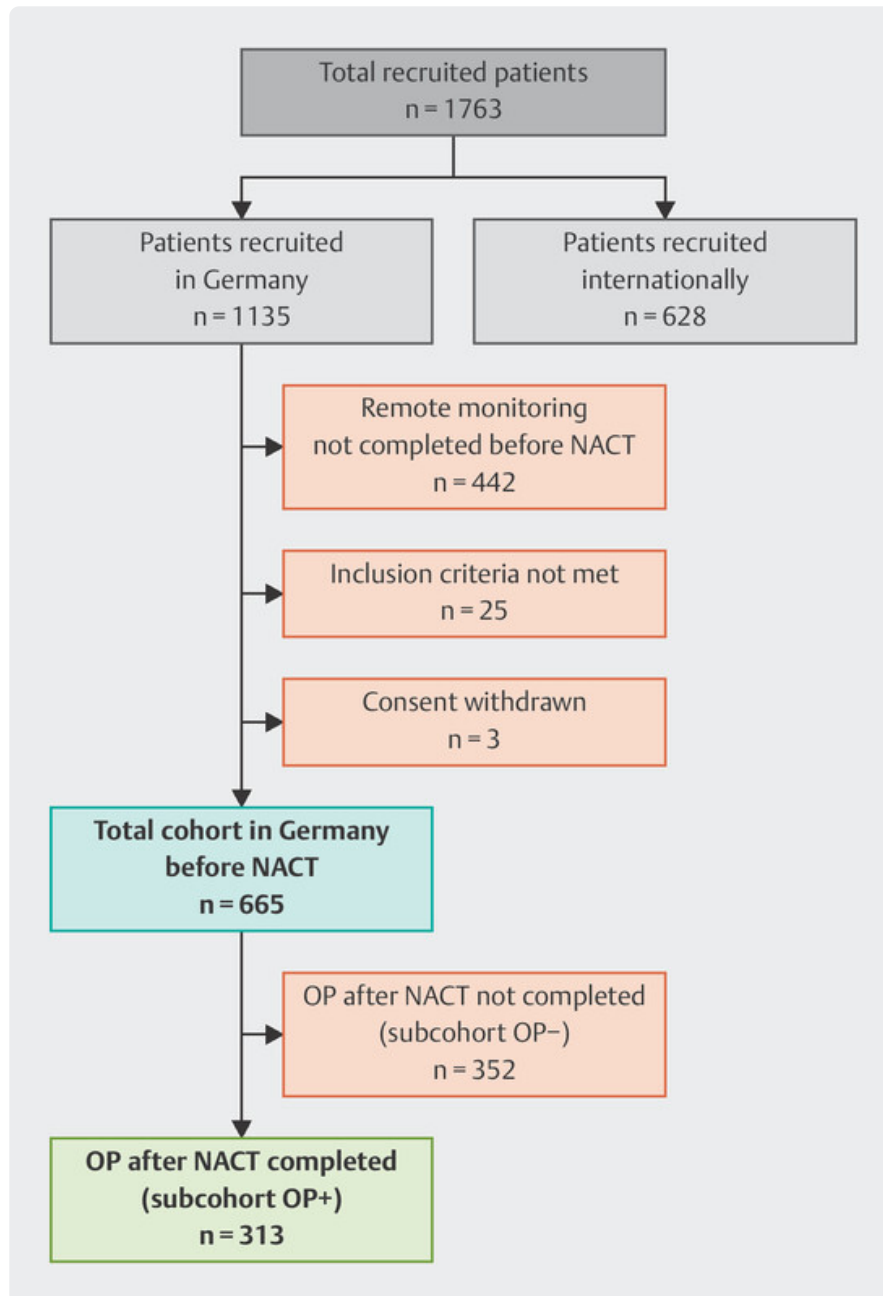


AXSANA study design.

**Table 1** Inclusion and exclusion criteria for AXSANA study according to protocol version 5.1.

Inclusion criteria	Exclusion criteria
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Written declaration of consent</li> <li>• Primary invasive breast carcinoma confirmed by punch biopsy</li> <li>• cN+ (confirmed by punch biopsy/FNA or presence of highly suspicious axillary lymph nodes on imaging)</li> <li>• If a minimally invasive biopsy of the axillary lymph node(s) has been performed and yielded a negative or equivocal result, the patient may still participate in the study if the lymph node status is classified as cN+ in the final correlation between pathology and imaging findings.</li> <li>• cT1- cT4</li> <li>• Planned neoadjuvant system therapy</li> <li>• Female/male patients aged <math>\geq 18</math> years</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Distant metastatic breast carcinoma</li> <li>• Locoregional recurrence</li> <li>• Inflammatory breast carcinoma</li> <li>• Extramammary breast carcinoma</li> <li>• Bilateral breast carcinoma</li> <li>• History of invasive breast cancer, DCIS, or a self-reported invasive malignancy</li> <li>• Proven or suspected supraclavicular lymph node metastasis</li> <li>• Proven or suspected parasternal lymph node metastasis</li> <li>• Axillary operation prior to NACT (e.g., SLNB or lymph node sampling)</li> <li>• Pregnancy at the time of admission to the study</li> <li>• Less than 4 cycles of NACT applied</li> <li>• Lack of operability</li> </ul>

Fig. 2



Flowchart AXSANA enrollment status 20 March 2022 and current study cohorts.

**Table 2** Clinicopathological tumor characteristics for the subcohorts with (OP+) and without (OP-) OP data after NACT and the total cohort in Germany before NACT.

Parameters	Sub cohort OP+	Sub cohort OP-	Total cohort
Number of patients, n (%)	313 (47.1)	352 (52.9)	665 (100)
Mean age, years ( $\pm$ SD)	52.7 ( $\pm$ 11.8)	51.9 ( $\pm$ 11.1)	52.3 ( $\pm$ 11.5)
Mean BMI, kg/m <sup>2</sup> ( $\pm$ SD)	26.4 ( $\pm$ 5.5)	27.3 ( $\pm$ 8.6)	26.9 ( $\pm$ 7.3)
cT stage before NACT, n (%)			
• 1	80 (25.6)	97 (27.6)	177 (26.6)
• 2	186 (59.4)	213 (60.5)	399 (60.0)
• 3	35 (11.2)	37 (10.5)	72 (10.8)
• 4	12 (3.8)	5 (1.4)	17 (2.6)
Number of suspicious lymph nodes before NACT, n (%)			
• 1–3	243 (77.6)	275 (78.1)	518 (77.9)
• > 3	67 (21.4)	77 (21.9)	144 (21.7)
• No data	3 (1.0)	0 (0)	3 (0.4)
Tumor type, n (%)			
• Invasive ductal	290 (92.6)	317 (90.0)	607 (91.3)
• Invasive lobular	11 (3.5)	18 (5.1)	29 (4.4)
• Mixed invasive ductal/lobular	3 (1.0)	3 (0.9)	6 (0.9)
• Other	9 (2.9)	13 (3.7)	22 (3.3)
• No data	0 (0)	1 (0.3)	1 (0.1)
Grading, n (%)			
• 1	5 (1.6)	8 (2.3)	13 (1.9)
• 2	115 (36.8)	133 (37.8)	248 (37.3)
• 3	192 (61.3)	211 (59.9)	403 (60.6)
• 4	1 (0.3)	0 (0)	1 (0.2)
Tumor biology, n (%)			
• HR+/HER2-	135 (43.1)	174 (49.4)	309 (46.5)
• HR+/HER2+	71 (22.7)	74 (21.0)	145 (21.8)
• HR-/HER2+	48 (15.3)	40 (11.4)	88 (13.2)
• HR-/HER2-	59 (18.9)	64 (18.2)	123 (18.5)
Multicentricity, n (%)			
• Yes	58 (18.5)	54 (15.3)	112 (16.8)
• No	255 (81.5)	298 (84.7)	553 (83.2)

**Table 3** Markers used to mark suspicious axillary lymph nodes before NACT.

Marker	Number of patients (%)
Metal clip/coil	356 (83.2)
Of which:	
• Tumark Vision (Somatex)	130
• BIP-O-Twist-Marker (BIP Biomed. Instrumente & Produkte GmbH)	110
• HydroMark (Mammotome)	54
• Tumark Professional (Somatex)	23
• KliniMark Clip (KLINIKA Medical GmbH)	19
• UltraClipII (Bard)	5
• Other	15
Magnetic seed	35 (8.2)
Carbon suspension	33 (7.7)
Radar marker	4 (0.9)
Total	428 (100)

NACT = neoadjuvant chemotherapy

**Table 4** Planned axillary operation after NACT depending on ycN status (OP+ subcohort, n = 313).

Planned operation	Number of ycN+ (%)	Number of ycN0 (%)	Number with no data for ycN (%)	Total number (%)
ALND	76 (69.7)	75 (36.9)	0 (0)	151 (48.2)
SLNB	2 (1.8)	5 (2.5)	0 (0)	7 (2.2)
TLNB	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0)	2 (0.7)
TAD	28 (25.7)	120 (59.1)	1 (100)	149 (47.6)
Other	2 (1.8)	2 (1.0)	0 (0)	4 (1.3)
Total	109 (100.0)	203 (100.0)	1 (100)	313 (100)

ALND = axillary lymphadenectomy; SLNB = sentinel lymph node biopsy; TLNB = target lymph node biopsy; TAD = targeted axillary dissection

**Table 5** Correlation between clinical and pathological lymph node status after NACT (OP+ subcohort, n = 313).

Lymph node status after NACT	Number of ypN0 (%)	Number of ypN+ (%)	Number with no data for ypN (%)	Total number (%)
ycN0	138 (68.0)	64 (31.5)	1 (0.5)	203 (100)
ycN+	33 (30.3)	76 (69.7)	0 (0)	109 (100)
No data for ycN	1 (100)	0 (0)	0 (0)	1 (100)

NACT = neoadjuvant chemotherapy; LN = lymph nodes



# Axillastaging nach neoadjuvanter Chemotherapie bei initial nodal positivem Mammakarzinom in Deutschland

[Copyright notice](#)

## Zusammenfassung

---

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

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

**Ergebnisse** Im Untersuchungszeitraum wurden 1135 PatientInnen an 143 Studienstandorten rekrutiert. Bei 22% der PatientInnen fanden sich initial mehr als 3 suspekta Lymphknoten. In 64% der Fälle wurde der Target-Lymphknoten (TLN) markiert. Dabei erfolgte die Markierung bei 83% der PatientInnen mit Clips/Coils, bei je 8% mit magnetischen Seeds oder Kohlenstoffsuspension und bei 1% mit einem Radarmarker. Bei jeweils 48% der PatientInnen wurde nach NACT eine Targeted Axillary Dissection (TAD) oder eine axilläre Lymphonodektomie (ALND) geplant, bei 2% eine alleinige Sentinel-Lymphknoten-Biopsie (SLNB). Klinisch wurde der Nodalstatus nach NACT in 65% der Fälle als unauffällig beurteilt. Bei 65% der Frauen wurde der histologische Lymphknotenstatus durch die Palpation und bei 69% der PatientInnen durch die Sonografie korrekt erfasst.

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

**Schlüsselwörter:** Mammakarzinom, neoadjuvante Chemotherapie, AXSANA, Targeted Axillary Dissection, Target-Lymphknoten

## Einleitung

---

In Deutschland wird eine Chemotherapie beim Mammakarzinom, die aufgrund der Tumorbiologie und des Tumorstadiums indiziert ist, zunehmend als neoadjuvante Therapie durchgeführt [1](#). Welche axilläre Operation nach neoadjuvanter Chemotherapie (NACT) empfohlen wird, hängt

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

In der PatientInnengruppe mit initial klinisch suspekten axillären Lymphknoten (cN+) wurden in einer aktuellen Metaanalyse eine DR von lediglich 89% und eine FNR von 17% für die SLNB ermittelt [5](#). Da die Detektierbarkeit des Sentinel-Lymphknotens (SLN) eingeschränkt ist und die FNR deutlich über dem allgemein akzeptierten Cut-off von 10% liegt, wird die SLNB als alleinige axilläre Stagingmethode in Deutschland für diese PatientInnen derzeit nicht empfohlen [3](#), [4](#). Wird zusätzlich zum SLN ein initial suspekter axillärer Lymphknoten, der sogenannte Target-Lymphknoten (TLN), entfernt, sinkt die FNR auf 2–4% [6](#), [7](#), [8](#). Die Kombination aus SLNB und Target Lymph Node Biopsy (TLNB) wird als Targeted Axillary Dissection (TAD) bezeichnet und wurde erstmals 2016 von Caudle et al. beschrieben [6](#). Durch die TAD könnte bei den bis zu 60% der PatientInnen, die trotz initialer Lymphknotenmetastasierung nach NACT keine Tumorzellen mehr in den Lymphknoten aufweisen [9](#), die radikalere axilläre Lymphonodektomie (ALND) vermieden werden.

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

Da bisher keine prospektiven Daten zu den verschiedenen axillären Operationsverfahren (SLNB, TLNB, TAD, ALND) in Bezug auf das onkologische Outcome, Komplikationen und Lebensqualität verfügbar sind, wurde die AXSANA-Studie als prospektive, internationale nicht interventionelle Registerstudie initiiert, um das optimale operative axilläre Stagingverfahren für neoadjuvant behandelte PatientInnen mit initial positivem Nodalstatus zu ermitteln. Mit der Rekrutierung an deutschen Studienzentren wurde im Juni 2020 begonnen.

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

## Material und Methoden

---

### AXSANA-Studie

---

Die AXSANA-Studie ist eine prospektive, internationale Registerstudie ([NCT04373655](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04373655); [axsana.eubreast.com](https://www.axsana.eubreast.com)). Sie wurde von der Studiengruppe EUBREAST (European Breast Cancer Research Association of Surgical Trialists) initiiert. Die 3 primären Studienziele sind:

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

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

Da die AXSANA-Studie eine nicht interventionelle Registerstudie ist, sollte die Studienteilnahme keinen Einfluss auf die Therapie der PatientInnen haben, sondern diese nach institutionellen und nationalen Standards durchgeführt werden. Die Markierung des TLN vor NACT ist keine Voraussetzung für eine Studienteilnahme ( [Abb. 1](#) ). Alle zur Verfügung stehenden Markierungs- und Lokalisationstechniken für den TLN sind erlaubt, die Anzahl der markierten TLN ist nicht begrenzt. Die Ein- und Ausschlusskriterien für die AXSANA-Studie sind in [Tab. 1](#) zusammengefasst. Ziel ist die internationale, multizentrische Rekrutierung von insgesamt 3000 PatientInnen. Die Auswertung der primären Studienziele ist für 2030 geplant [13](#) . Derzeit sind 28 Länder an der AXSANA-Studie beteiligt. Ziel der aktuellen Arbeit ist ausdrücklich nicht die Auswertung der primären und sekundären Studienziele.

### PatientInnenkollektiv

---

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

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

## Ergebnisse

---

### Charakterisierung PatientInnenkollektiv

---

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

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

---

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

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

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

---

Eine klinische Konversion des axillären Lymphknotenstatus zu ycN0 (basierend auf Palpation und Sonografie nach NACT) wurde für 203 der 313 StudienteilnehmerInnen (64,9%) mit dokumentiert, während bei 109 PatientInnen (34,8%) weiterhin klinisch suspekthe axilläre Lymphknoten nach NACT beschrieben wurden. In 149 Fällen (47,6%) wurde eine TAD geplant, in 151 Fällen (48,2%) eine ALND. Eine alleinige SLNB wurde in 7 Fällen (2,2%) geplant, eine alleinige TLNB in 2 Fällen (0,7%). Die Art der geplanten Operation in Abhängigkeit vom klinischen Nodalstatus nach NACT ist in [Tab. 4](#) aufgeführt.

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

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

---

Bei 55,0% (n = 172 von 313) der PatientInnen waren keine axillären Lymphknotenmetastasen mehr nachweisbar (ypN0). In 140 Fällen (44,7%) wurden histologisch noch Tumorzellen in den axillären Lymphknoten detektiert. Ausschließlich Mikrometastasen lagen bei 14 von 313 PatientInnen (4,5%) vor, Makrometastasen bei 126 von 313 PatientInnen (40,2%). In 1 Fall (0,3%) war keine Bestimmung des ypN-Status möglich, da im TAD-Präparat histologisch keine Lymphknoten nachweisbar waren und keine weitere axilläre Operation durchgeführt wurde. War kein Tumorrest mehr in der Brust nachweisbar (n = 138), so lag der Anteil an ypN0-PatientInnen bei 88,4% (n = 122). Die Korrelation zwischen klinischem Lymphknotenstatus ermittelt anhand von Palpation und Bildgebung und pathologischem Lymphknotenstatus nach NACT ist in [Tab. 5](#) dargestellt. Eine Diskrepanz (ycN0/ypN+ oder ycN+/ypN0) lag bei 97 von 313 PatientInnen (31,0%) vor.

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

44,1–61,6%), eine Spezifität von 81,1% (95%-KI 75,1–87,2%), ein PPV von 68,8% (95%-KI 59,5–78,0%), ein NPV von 68,6% (95%-KI 62,0–75,3%) und eine Genauigkeit von 68,7% (95%-KI 62,9–74,0%) ermittelt.

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

## Diskussion

---

Die vorliegende Arbeit präsentiert erstmals prospektiv erhobene Daten zur Durchführung des axillären Stagings nach NACT bei MammakarzinompatientInnen mit initial suspekten axillären Lymphknoten an einem deutschen Studienkollektiv. Innerhalb der ersten 21 Monate konnten allein in Deutschland mehr als ein Drittel der geplanten 3000 AXSANA-StudienteilnehmerInnen rekrutiert werden. Die Rekrutierung außerhalb Deutschlands hat im Januar 2021 begonnen, so dass das Erreichen des geplanten Rekrutierungszieles bis Ende 2025 realistisch erscheint [13](#).

Die hier präsentierten Daten deutscher StudienteilnehmerInnen belegen, dass die ALND und die TAD im klinischen Alltag entsprechend der Empfehlung der AGO die favorisierten Operationsverfahren in Deutschland sind. Mehr als ein Fünftel der PatientInnen hatte initial mehr als 3 suspekte axilläre Lymphknoten. In den bisher publizierten Machbarkeitsstudien zur TAD ist die Gesamtzahl an PatientInnen mit höherer axillärer Tumorlast eher gering. In der SenTa-Studie, der mit 473 Fällen bisher größten prospektiven Multicenterstudie zur TAD nach NACT, lag der Anteil an PatientInnen mit mindestens 3 suspekten Lymphknoten vor NACT bei 28,8% (n = 136). Dabei konnte der TLN nach initialer Clipmarkierung im Vergleich zur Gruppe mit initial weniger als 3 suspekten Lymphknoten signifikant seltener erfolgreich entfernt werden. Eine FNR wurde für diese Subgruppe nicht angegeben [7](#). Auch in die Studie von Caudle et al., in welcher der TLN präoperativ zusätzlich mit einem radioaktiven Jodseed markiert wurde, waren mit n = 58 (28%) PatientInnen mit mindestens 3 suspekten Lymphknoten eingeschlossen worden [6](#). In den niederländischen Studien mit ausschließlicher Jodseedmarkierung des TLN, was in Deutschland strahlenschutzrechtlich nicht erlaubt ist, war diese PatientInnengruppe ebenfalls zugelassen. Bei Donker et al. betrug die Anzahl n = 41 (40%) [14](#). Für die auf dem San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS) 2020 präsentierte RISAS-Studie mit insgesamt 227 Fällen liegen bisher keine Daten zu DR oder FNR in dieser Subgruppe vor [8](#). Allein an den deutschen AXSANA-Studienzentren konnten für den Auswertungszeitraum von 21 Monaten bereits 144 PatientInnen mit mehr als 3 suspekten Lymphknoten in die Studie eingebracht werden. In diesen Fällen wurde mit 62,7% häufiger als in der Gruppe mit initial 1–3 suspekten Lymphknoten (44,9%) eine ALND geplant, zu 28,4% jedoch eine TAD. Aufgrund der hohen TeilnehmerInnenzahl wird die AXSANA-Studie für PatientInnen mit hoher initialer axillärer Tumorlast daher die dringend benötigten Daten sowohl zur Detektion als auch zur onkologischen Sicherheit (Rezidivraten) nach alleiniger TAD generieren.

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

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

Mit dem Ziel, nach NACT eine TLNB oder TAD durchzuführen, wurde bei 64,4% der deutschen AXSANA-PatientInnen der TLN markiert. Dies erfolgte in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle (83,4%) mit einem Metallclip. Im Gegensatz zur SenTa-Studie, in welcher zu 71% der Tumark Vision Clip verwendet wurde [7](#) , wurden in der AXSANA-Studie in 63,5% der Fälle andere Clips platziert. Durch die genaue Dokumentation der verwendeten Clipfabrikate soll es nach Rekrutierungsende möglich sein, den Clip mit der besten Detektierbarkeit in der Axilla nach NACT zu identifizieren. Außer der Clipmarkierung wurden auch magnetische Seeds und Kohlenstoffsuspension in relevantem Umfang verwendet. Für die Tätowierung des TLN mit Kohlenstoff liegen Daten aus mehreren prospektiven Studien vor, welche hohe Detektionsraten von einheitlich über 90% belegen [21](#) . In der größten dieser Studien, der multizentrischen TATTOO-Studie, wurde für 110 Fälle eine DR für den TLN von 93,6% ermittelt. Die FNR lag mit 9,1% [22](#) zwar höher als in der SenTa-Studie nach Clipmarkierung (4,3%) [7](#) und in der RISAS-Studie nach radioaktiver Jodseedmarkierung mit 3,5% [8](#) , aber dennoch innerhalb des akzeptierten Cut-offs von 10%. Zur TLN-Markierung mit magnetischen Seeds vor NACT sind bisher keine prospektiven Daten als Volltextpublikation verfügbar. In der AXSANA-Studie werden darüber hinaus vielversprechende, radar- und radiofrequenzbasierte Systeme (Savi Scout, LOCALizer) in Bezug auf ihre Erfolgsraten untersucht. Dadurch wird die AXSANA-Studie erstmals prospektive und multizentrisch erhobene Daten zum Vergleich aller verfügbaren Markierungstechniken für axilläre Lymphknoten liefern.

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

## Schlussfolgerung

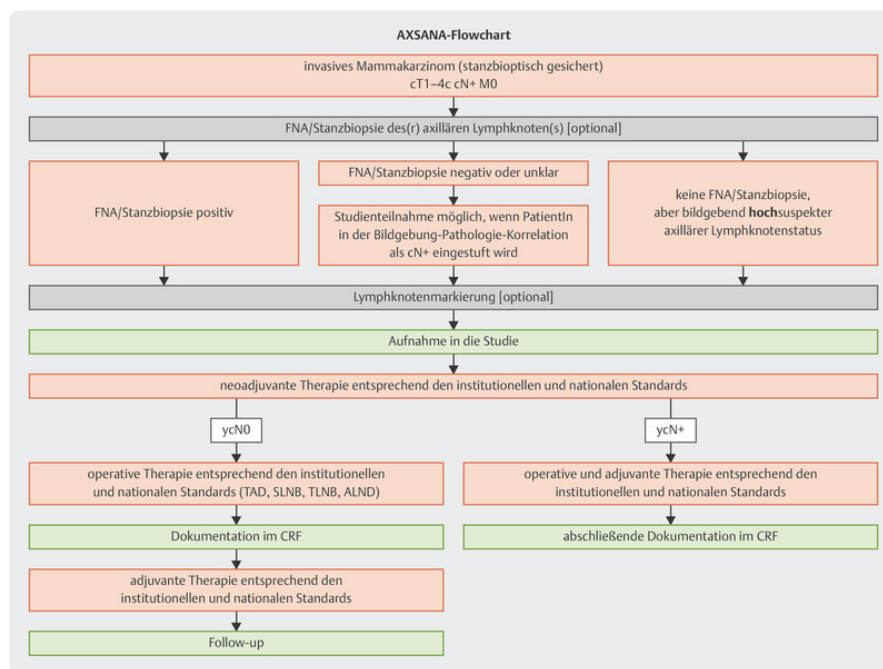
---

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

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



Abb. 1

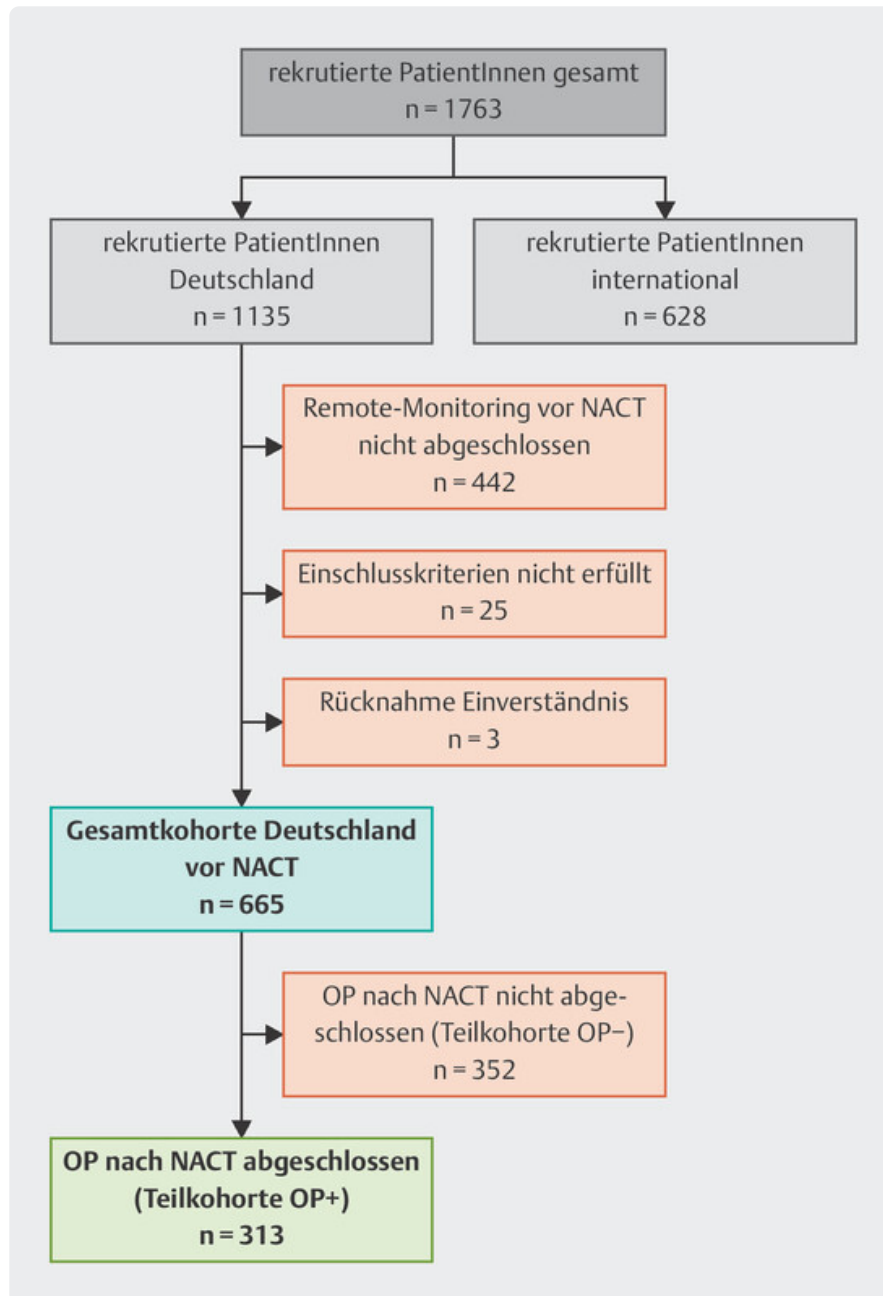


Studiendesign AXSANA.

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

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

Abb. 2



Flussdiagramm AXSANA-Rekrutierungsstand 20.03.2022 und aktuelle Studienkohorten.

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

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

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

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

NACT = neoadjuvante Chemotherapie

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

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

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

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

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

NACT = neoadjuvante Chemotherapie; LK = Lymphknoten