

Aus der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe

der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Direktorin: Univ.-Prof. Dr. Tanja Natascha Fehm

Klinische Erfahrungen der Sentinel-Lymphonodektomie im
Rahmen eines retrospektiven Erhebungsverfahrens am
interdisziplinären Brustzentrum des Uniklinikums Düsseldorf

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Anna Kristina Fiedler

2023

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachterin: Prof. Dr. med. Tanja Fehm

Zweitgutachter: Univ. Prof. Dr. med. Tilman Rau

Ich widme diese Arbeit all jenen, die den Kampf gegen Krebs aufgenommen haben.

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Reinhardt F., Fiedler A., Borgmeier F., Reinecke P., Mattes-György K., Dabir M., Krawczyk N., Kaleta T., Ruckhäberle E., Fehm T., Roth K., Mohrmann S.: Evaluation of intraoperative frozen section analysis with final histopathology results for sentinel lymph node biopsy: Z0011 criteria eligible versus ineligible breast cancer patients, *Geburtshilfe Frauenheilkd*, 2022, 82(6): p. 610-618.

Zusammenfassung

Mittels Sentinellymphonodektomie (SLNE) beim Mammakarzinom ist es möglich, anhand nur weniger Lymphknoten (SLN) adäquate Aussagen über die lymphatische Metastasierung zu treffen. Eine Untersuchung der SLN ist bereits intraoperativ mittels Gefrier-Schnellschnittdiagnostik möglich. Bei positiven SLN zeigt sich jedoch nur bei 30-50% der Erkrankten ein weiterer Lymphknotenbefall (NSLN). Neuere Studienergebnisse weisen darauf hin, dass bei Karzinomen im Frühstadium mit begrenztem lymphatischem SLN-Befall mittels alleiniger SLNE eine ausreichende lokoregionale Tumorkontrolle gewährleistet werden kann. Prädiktionsmodelle wie das MSKCC-Nomogramm helfen dabei, die Wahrscheinlichkeit für weitere NSLN-Metastasen noch besser abzuschätzen. Ziele der Arbeit waren es, die Zuverlässigkeit der intraoperativen Gefrierschnittanalyse zu untersuchen, prädiktive Faktoren für NSLN-Metastasen zu ermitteln und die Anwendbarkeit des MSKCC-Nomogramms zu überprüfen. Anhand von retrospektiv erhobenen Daten von 678 SLNEs zeigte sich am Brustzentrum des Uniklinikum Düsseldorf eine Sensitivität von 81,7%, eine Spezifität von 96,6% und eine Falschnegativrate von 18,3% für die Erkennung eines makrometastatischen SLN-Befalls mittels Gefrierschnittanalyse. Bei 70,8% der falsch negativen Ergebnisse im Schnellschnitt und letztlich Nachweis von Makrometastasen erfolgte eine sekundäre Axilladisektion (ALND). Hier zeigten sich lediglich in 29,4% der Fälle weitere NSLN-Metastasen. Bei nicht erfüllten Z0011-Kriterien (Tumorgröße >5cm, klinisch oder sonographisch auffälliger Axilla, Mastektomie, Verzicht auf eine Bestrahlung oder ≥ 2 positiven SLN) fanden sich in der sekundären ALND bei 33,3% weitere Metastasen. Die Tumorgöße ($p=0,008$), der histologische Tumortyp ($p=0,015$), die Lymphbahninfiltration ($p=0,003$), der Östrogenrezeptorstatus ($p=0,021$), die SLN-Metastasengröße ($p<0,001$) sowie die Anzahl positiver ($p=0,016$) und negativer SLN ($p=0,023$) erwiesen sich als prädiktive Faktoren für eine NSLN-Metastasierung. Das MSKCC-Nomogramm hatte eine AUC (*Area under the curve*) von 0,72. Die Streuung der Werte des Nomogramms waren jedoch sowohl bei positivem als auch negativem NSLN-Status ähnlich. Die ermittelte Zuverlässigkeit der Gefrierschnittanalyse ist vergleichbar mit den Ergebnissen anderer Studien. Eine sekundäre ALND stellte, selbst bei makrometastatischem Befall oder nicht erfüllten Z0011-Kriterien, in den meisten Fällen eine Übertherapie dar. Die ermittelten prädiktiven Faktoren bestätigten sich auch in anderen Studien. Lediglich das extrakapsuläre Wachstum der Metastasen zeigte sich in unserer Kohorte nicht als signifikanter Risikofaktor. Das MSKCC-Nomogramm hatte in unserer Kohorte eine gute Vorhersagekraft für NSLN-Metastasen.

Abstract

Sentinel Lymph Node Biopsy (SLNE) in breast cancer treatment is a procedure to make precise predictions about lymphatic involvement by only removing few lymph nodes (SLN). An examination of the SLN is possible intraoperatively by frozen section analysis. However, with positive SLN, only 30-50% of patients show further positive non sentinel lymph nodes (NSLN). Recent study results indicate that in early-stage carcinomas with limited lymphatic SLN involvement, SLNE alone can provide sufficient locoregional tumor control. Predictive tools such as the MSKCC nomogram, which are based on different tumor characteristics, help to estimate the probability of further NSLN metastases. Based on retrospectively collected data with 678 SLNEs at Breast Cancer Center of Düsseldorf University this study aims to examine the reliability of the intraoperative frozen section analysis, to determine predictive factors for NSLN metastases and to test the applicability of the MSKCC nomogram. Frozen section analysis shows a sensitivity of 81.7%, a specificity of 96.6% and a false negative rate of 18.3% for detection of macrometastases in SLNE. Secondary axillary dissection (ALND) was performed in 70.8% of false negative results in frozen section analysis and detection of macrometastases in final histopathology. Here in only 29.4% of the cases further NSLN metastases were found. If the Z0011 criteria were not fulfilled (tumor size >5cm, clinically or sonographically positive lymph nodes, mastectomy, omitting of radiotherapy or ≥ 2 positive SLN), further metastases were found in 33.3% of the secondary ALND. Tumor size ($p=0.008$), histologic tumor type ($p=0.015$), lymphatic invasion ($p=0.003$), estrogen receptor status ($p=0.021$), SLN metastasis size ($p<0.001$), number of positive ($p=0.016$) and negative SLNs ($p=0.023$) turned out to be predictive factors for NSLN metastases in univariate analysis. The MSKCC nomogram showed an AUC (Area under the curve) of 0.72 in the whole cohort and the subgroup of Z0011 criteria ineligible patients. The values of the nomogram showed a similar dispersion for both positive and negative NSLN status. Sensitivity, specificity and false negative rate of frozen section analysis were similar to other studies. Secondary ALND, even in the presence of macrometastatic involvement of the SLN or ineligible Z0011 criteria, proves to be an over-treatment in most cases. The determined predictive factors were also confirmed for NSLN metastases in other studies. Only the extranodal growth of metastases was not shown to be a significant predictive factor in our cohort. The MSKCC-nomogram showed an acceptable predictive value for NSLN metastases.

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|-----------------|--|
| µm | Mikrometer |
| A. | Arterie |
| ACOSOG | <i>American College of Surgeons Oncology Group</i> |
| AGO | Arbeitsgemeinschaft für gynäkologische Onkologie |
| AJCC | <i>American-Joint-Committee-on-Cancer</i> |
| ALND | axilläre Lymphknotendissektion |
| AUC | <i>Area under the Curve</i> |
| BET | brusterhaltende Therapie |
| BRCA-1/2 | <i>BReast CAncer 1/2-Gen</i> |
| bzgl. | bezüglich |
| FNR | Falschnegativrate |
| G | Grading |
| H&E | Hämatoxylin-Eosin-Färbung |
| HER2 | <i>Human Epidermal Growth Factor Receptor 2</i> |
| IBCSG | <i>International Breast Cancer Study Group</i> |
| IHC | Zytokeratin-Immunhistologie |
| L | Lymphgefäßinvasion |
| lat. | Lateinisch |
| M | Fernmetastasierung |
| ME | Mastektomie |
| N | Nodalstatus |
| NSLN | Non-Sentinellymphknoten |
| NSABP | <i>National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project</i> |
| R | Resektionsrand |
| ROC | <i>Receiver Operating Curve</i> |
| SLN | Sentinellymphknoten |
| SLNE | Sentinellymphonodektomie |
| T | Tumorstatus |
| TAD | <i>Targeted axillary dissection</i> |
| UICC | <i>Union for International Cancer Control</i> |
| UKD | Uniklinikum Düsseldorf |
| V | Blutgefäßinvasion |
| V. | Vene |
| v.a. | vor allem |
| V.a. | Verdacht auf |

Inhaltsverzeichnis

| | | |
|---------|--|----|
| 1 | Einleitung..... | 1 |
| 1.1 | Epidemiologie des Mammakarzinoms | 1 |
| 1.2 | Risikofaktoren | 1 |
| 1.3 | Prognostische und prädiktive Faktoren | 1 |
| 1.4 | Stadieneinteilung und intrinsische Subtypen | 2 |
| 1.5 | Therapie des Mammakarzinoms | 2 |
| 1.5.1 | Lokale Therapie | 3 |
| 1.5.1.1 | Operative Therapie | 3 |
| 1.5.1.2 | Strahlentherapie..... | 3 |
| 1.5.2 | Systemische Therapie..... | 4 |
| 1.5.3 | Therapie der Lymphabflusswege | 4 |
| 1.5.3.1 | Axilladisektion | 4 |
| 1.5.3.2 | Sentinel-Lymphonodektomie..... | 5 |
| 1.5.3.3 | Einfluss der ACOSOG Z0011-Studie..... | 6 |
| 1.5.3.4 | Schnellschnittdiagnostik..... | 9 |
| 1.5.3.5 | Vorgehen bei neoadjuvanter Chemotherapie | 9 |
| 1.6 | Prädiktionsmodelle zur Vorhersagbarkeit von NSLN-Metastasen..... | 10 |
| 1.7 | Ziele der Dissertation | 12 |
| 2 | Material und Methoden | 14 |
| 2.1 | Art der Studie und Ethikvotum..... | 14 |
| 2.2 | Patientenkollektiv | 14 |
| 2.3 | Lymphknotenstaging | 15 |
| 2.3.1 | Klinische und sonographische Untersuchung der Axilla | 16 |
| 2.3.2 | Markierung des SLN: Sentinelszintigraphie | 16 |
| 2.3.3 | Operatives Vorgehen einer Sentinellymphonodektomie | 18 |
| 2.3.4 | Operatives Vorgehen bei einer Axilladisektion..... | 19 |
| 2.3.5 | Histopathologische Untersuchung des SLN | 20 |
| 2.4 | Datenmanagement..... | 21 |
| 2.5 | Erhobene Parameter | 21 |
| 2.6 | Statistische Analyse | 24 |
| 2.7 | Prädiktionsmodelle..... | 24 |
| 2.7.1 | Receiver Operating Characteristic-Kurve | 24 |
| 2.7.2 | Memorial Sloan-Kettering Cancer Center-Nomogramm | 25 |
| 3 | Ergebnisse | 26 |

| | | |
|-------|---|----|
| 3.1 | Untersuchung der Zuverlässigkeit der intraoperativen Schnellschnitt-Analyse bei SLNE und deren Einfluss auf die Anzahl sekundärer ALNDs | 26 |
| 3.1.1 | Intraoperative Schnellschnitt-Analyse mittels Gefrierschnittanalyse | 26 |
| 3.1.2 | Einfluss auf ALNDs | 29 |
| 3.2 | NSLN-Status | 30 |
| 3.2.1 | NSLN-Status in Abhängigkeit von SLN-Status im intraoperativen Schnellschnitt | 30 |
| 3.2.2 | NSLN-Status in Abhängigkeit von SLN-Status nach abschließender Histologie..... | 31 |
| 3.2.3 | NSLN-Status in Abhängigkeit von den Z0011-Kriterien | 32 |
| 3.3 | Feststellung prädiktiver Faktoren, die mit dem Vorliegen von NSLN-Metastasen korrelieren | 33 |
| 3.3.1 | Histologische Tumoreigenschaften | 33 |
| 3.3.2 | Immunhistochemische Tumoreigenschaften | 35 |
| 3.3.3 | Pathologische Aufarbeitung | 36 |
| 3.3.4 | SLN-Metastasierung | 37 |
| 3.4 | MSKCC-Nomogramm | 39 |
| 3.4.1 | Vergleich des MSKCC-Nomogramm in Abhängigkeit des NSLN-Status..... | 39 |
| 3.4.2 | ROC-Kurve | 41 |
| 4 | Diskussion | 43 |
| 4.1 | Zuverlässigkeit der intraoperativen Schnellschnittdiagnostik bei der SLNE ... | 43 |
| 4.2 | Prädiktive Faktoren für NSLN-Metastasen | 47 |
| 4.3 | MSKCC-Nomogramm | 50 |
| 4.4 | Limitationen der Ergebnisse..... | 53 |
| 4.5 | Ausblick | 54 |
| 5 | Literatur- und Quellenverzeichnis | 56 |

Abbildungsverzeichnis

| | |
|--|----|
| Abb. 1: Flussdiagramm zum Patientenkollektiv | 15 |
| Abb. 2: Pathologischer Lymphknoten in der Sonographie | 16 |
| Abb. 3: Sentinellymphknotendarstellung mittels Gammakamera | 17 |
| Abb. 4: Sentinellymphonodektomie | 19 |
| Abb. 5: Axilladissektion | 20 |
| Abb. 6: ROC-Kurve | 25 |
| Abb. 7: Falschnegativergebnis im Schnellschnitt abhängig vom Diagnosejahr | 28 |
| Abb. 8: Flussdiagramm der ALNDs | 29 |
| Abb. 9: NSLN-Status abhängig von SLN-Status im intraoperativen Schnellschnitt | 31 |
| Abb. 10: NSLN-Status abhängig vom abschließenden histologischen Ergebnis der SLNE..... | 32 |
| Abb. 11: NSLN-Status abhängig vom T-Stadium..... | 34 |
| Abb. 12: NSLN-Status abhängig von Anzahl befallener SLN..... | 37 |
| Abb. 13: NSLN-Status abhängig von Anzahl negativer SLN..... | 38 |
| Abb. 14: Boxplot zum MSKCC-Nomogramm gruppiert nach NSLN-Status..... | 40 |
| Abb. 15: Boxplot zum MSKCC-Nomogramm gruppiert nach NSLN-Status bei nicht erfüllten Z0011-Kriterien..... | 41 |
| Abb. 16: ROC-Kurve zum MSKCC-Nomogramm | 42 |
| Abb. 17: ROC-Kurve zum MSKCC-Nomogramm bei nicht erfüllten Z0011-Kriterien.... | 42 |

Tabellenverzeichnis

| | |
|---|----|
| Tabelle 1: Intrinsische Subtypen..... | 2 |
| Tabelle 2: Kreuztabelle SLN-Status im Schnellschnitt gegenüber abschließendem SLN-Status nach Einbettung | 27 |
| Tabelle 3: Methode der Detektion abhängig vom Diagnosejahr..... | 29 |
| Tabelle 4: NSLN-Status bei sekundärer ALND in Abhängigkeit der Z0011-Kriterien.... | 30 |
| Tabelle 5: NSLN-Status der Kohorte und abhängig vom Alter | 33 |
| Tabelle 6: NSLN-Status abhängig von Tumorgröße, histologischem Tumortyp, Lymphbahninfiltration und multipler Herde der Mamma..... | 35 |
| Tabelle 7: NSLN-Status abhängig von Östrogen-, Progesteron- und HER2-Rezeptorstatus | 36 |
| Tabelle 8: NSLN-Status abhängig von Methode der Metastasen-Detektion | 36 |
| Tabelle 9: NSLN-Status abhängig von SLN-Metastasierung, extrakapsulärem Wachstum und SLN-Metastasengröße..... | 39 |
| Tabelle 10: Vergleich prädiktiver Faktoren für NSLN-Metastasen..... | 49 |

1 Einleitung

1.1 Epidemiologie des Mammakarzinoms

Brustkrebs (Mammakarzinom) stellt mit ca. 24,5% aller Krebsneuerkrankungen die häufigste Krebserkrankung bei Frauen weltweit dar [1]. In Deutschland sind es ca. 67.000 Neuerkrankungen und ca. 18.000 Sterbefälle pro Jahr [2]. Dabei beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate 87% [2]. Die zweithäufigste Krebserkrankung der Frau ist mit 9,4% Darmkrebs und damit im Vergleich weit abgeschlagen [1].

1.2 Risikofaktoren

Zu den Risikofaktoren, an einem Mammakarzinom zu erkranken, zählen das weibliche Geschlecht, Alter (v.a. 50.-70. Lebensjahr), ein langer hormonell aktiver Zeitraum (frühe Menarche, späte Menopause, Kinderlosigkeit, kurze Stillzeit), eine familiäre Prädisposition (v.a. BRCA-1- und -2-Gen), Bestrahlung der Brust, eine histologisch gesicherte Risikoläsion der Mamma und ein Mamma- oder Ovarialmalignom in der Vorgeschichte [2-5]. Darüber hinaus bestehen modifizierbare Risikofaktoren wie Adipositas, Untergewicht, körperliche Inaktivität, ballaststoffreiche Ernährung, Hormonersatztherapie, Diabetes mellitus Typ II, Konsum von Alkohol und Nikotin, Schichtarbeit und Exposition von chemischen Noxen im Kindesalter [5].

1.3 Prognostische und prädiktive Faktoren

Ein wichtiger Prognosefaktor ist der Lymphknotenbefall [6-9]. Bei fehlenden initialen Lymphknotenmetastasen zeigte sich bei bis zu 89,9% der Mammakarzinomerkrankten ein metastasenfreies Gesamtüberleben [10]. Weitere Prognosefaktoren sind die Tumorgroße, das Ausmaß einer Fernmetastasierung, Einbruch in das Gefäßsystem (Lymph- und Blutgefäße), histologischer Subtyp, Grading und Hormonrezeptorstatus [3, 5, 8, 9, 11-15]. Eine große Metaanalyse zeigte außerdem bei einem Ki-67-Proliferationsindex $\geq 25\%$ eine erhöhte Mortalität [16]. Eine R0-Resektion, ein Alter bei Diagnosestellung um 40 Jahre, und ein schlanker Habitus sind Faktoren, welche die Prognose günstig beeinflussen [17-19]. Darüber hinaus ist das Ansprechen des Karzinoms auf eine neoadjuvante Chemotherapie ein weiterer prognostischer Faktor [20]. Beim metastasierten Mammakarzinom ist außerdem das Vorliegen zirkulierender Tumorzellen ein weiterer Prognosefaktor [21].

Prädiktive Faktoren beeinflussen das Ansprechen einer Therapie. Zu den prädiktiven Faktoren zählen der Östrogen-, Progesteron- und Human Epidermal Growth Factor Receptor (HER)2-Rezeptorstatus sowie der Menopausenstatus [3]. Der Östrogen- und

Progesteronrezeptorstatus ist ein Prädiktor für das Ansprechen einer endokrinen Therapie [22-24]. Bei der adjuvanten Therapie kommen außerdem Genexpressionssignaturen zur Anwendung [5]. Zur Prädiktion einer neoadjuvanten Therapie sollten zu den genannten Faktoren zusätzlich Alter, klinische Tumorgöße und Lymphknotenstatus, der histologische Tumortyp und das Grading erhoben werden [3, 5, 20, 25]. Weitere Faktoren sind Ki-67 und tumorinfiltrierende Lymphozyten, welche jedoch aufgrund nicht definierter Schwellenwerte bislang noch diskutiert werden [26, 27].

1.4 Stadieneinteilung und intrinsische Subtypen

Das Mammakarzinom wird nach Größe des Primärtumors (T), Ausmaß der nodalen Infiltration (N) und Fernmetastasierung (M) in Stadien eingeteilt. Diese Stadieneinteilung erfolgt anhand der Union for International Cancer Control (UICC)- und American-Joint-Committee-on-Cancer (AJCC)-Klassifikation [28, 29]. Darüber hinaus werden der Differenzierungsgrad (Grading=G), Resektionsränder (R), Lymph- (L) und Blutgefäßinvasion (V) in die Stadieneinteilung mit einbezogen. Es werden 4 Stadien unterschieden.

Abhängig von den Rezeptorstatus des Tumors unterscheidet man vier intrinsische Subtypen. Es gibt den Luminal A- und B-Typ (Östrogen- und/oder Progesteronrezeptor positiv und HER2 negativ), den isolierten HER2-positiv-Typ (HER2 positiv, Östrogen- und Progesteronrezeptoren negativ) und den Triple-negativ Typ (alle Rezeptoren negativ). Ist der Östrogen- und/oder Progesteronrezeptor positiv und darüber hinaus auch HER2 positiv, handelt es sich ebenfalls um einen Luminal B-Typ. Zur Unterscheidung zwischen Luminal A und B wird die Ki67-Aktivität herangezogen [3] (vgl. Tabelle 1).

| Subtyp | | ER/PR-Status | HER2-Status | Ki67-Aktivität |
|--------------------|--------------|--------------|-------------|----------------|
| Luminal A | | Positiv | Negativ | Niedrig |
| Luminal B | HER2 positiv | Positiv | Positiv | Hoch |
| | HER2 negativ | | Negativ | |
| HER2-positiv | | Negativ | Positiv | Jeder Wert |
| Triple-negativ Typ | | Negativ | Negativ | Jeder Wert |

Tabelle 1: Intrinsische Subtypen

Die Tabelle zeigt die Einteilung in intrinsische Subtypen in Abhängigkeit von den Rezeptorstatus.

1.5 Therapie des Mammakarzinoms

In Abhängigkeit von Tumorstadium und intrinsischem Subtyp wird die Therapie festgelegt. Therapieoptionen beim Mammakarzinom beinhalten sowohl eine lokale (operative

Therapie und Strahlentherapie) als auch systemische medikamentöse Tumorthherapie. Zur systemischen Therapie gehören die Chemotherapie, endokrine Therapie sowie die Antikörpertherapie.

1.5.1 Lokale Therapie

1.5.1.1 Operative Therapie

Operativ kann eine brusterhaltende Therapie (BET), bei der lediglich der tumoröse Anteil entfernt wird, oder eine komplette Entfernung der Mamma (Mastektomie, ME) erfolgen. Ziel der Operation ist es, den kompletten Tumor zu entfernen. Nach Möglichkeit wird brusterhaltend operiert, es sei denn der Tumor ist zu groß, multizentrisch oder ungünstig gelegen, sodass keine sichere Entfernung des Tumors gewährleistet werden kann. Weitere Gründe für eine ME sind ein inflammatorisches Karzinom, eine Kontraindikation zur Nachbestrahlung oder der Wunsch der Patient:innen [3, 5]. Aufgrund der zunehmenden Diagnostik von Mammakarzinomen in frühen Stadien wird mittlerweile häufiger eine BET durchgeführt [30].

1.5.1.2 Strahlentherapie

Die zweite lokale Therapieform stellt die Strahlentherapie dar. Wenige Wochen nach der Operation wird die gesamte Restbrust und die angrenzende Thoraxwand bestrahlt. Die Brust kann konventionell fraktioniert oder hypofraktioniert bestrahlt werden. Bei der konventionellen Bestrahlung erhalten die Mammakarzinomerkrankten eine Gesamtdosis von ca. 50 Gy in 25-28 Sitzungen über 5-6 Wochen. Im Vergleich dazu verringert sich die Anzahl der Sitzungen und somit auch die Behandlungsdauer bei der hypofraktionierten Bestrahlung. Darüber hinaus wird bei prämenopausalen Erkrankten und bei hohem Rezidivrisiko eine Boosterbestrahlung empfohlen [31]. Eine Bestrahlung ist nach jeder BET indiziert. Bei einer ME ist die Indikation zur Bestrahlung abhängig von dem individuellen Risikoprofil der Patient:innen beispielsweise bei mehr als 3 befallenen Lymphknoten, Tumorgröße ab 5cm, Infiltration der Thoraxwand oder einem verbliebenem Resttumor [3]. Eine Bestrahlung senkt am effektivsten das lokoregionale Rezidivrisiko [32, 33]. Auch besteht die Möglichkeit zur intraoperativen Bestrahlung (IORT) von Teilen der Brust, falls ein geringes Rezidivrisiko vorliegt. Eine zusätzliche Bestrahlung der axillären Lymphabflusswege ist ab 3 Lymphknotenmetastasen und Resttumor der Axilla indiziert [34]. Wurde keine operative Therapie der Axilla durchgeführt, liegen 1-2 Makrometastasen der Lymphknoten vor und erfüllen die Patient:innen nicht die ACOSOG Z0011-Kriterien, ist eine zusätzliche Bestrahlung der axillären Lymphabflusswege zu empfehlen [3, 4].

1.5.2 Systemische Therapie

Die systemische Therapie stellt eine Ergänzung zur lokalen Therapie dar und beinhaltet je nach Tumortyp und Rezeptorstatus die Chemotherapie, die endokrine Therapie und die Antikörpertherapie.

Mittels Chemotherapie lässt sich eine signifikante Verbesserung der rezidivfreien und Gesamtüberlebensrate erzielen [35]. Es wird zwischen adjuvanter und neoadjuvanter Therapie unterschieden. Als adjuvant bezeichnet man eine Chemotherapie, die nach dem operativen Eingriff erfolgt. Eine neoadjuvante Chemotherapie erfolgt vor der Operation und ist eine Möglichkeit, den Tumor und eine eventuelle axilläre Infiltration zu verringern und eine weniger invasive operative Therapie zu ermöglichen [36-38]. Bezüglich der Rezidiv-, Progress- und Langzeitüberlebensrate bestehen keine Unterschiede zwischen beiden Therapieregimen [39, 40]. Eine neoadjuvante Chemotherapie ist jedoch aufgrund der genannten weiteren Vorteile zu bevorzugen [41, 42]. Bei inflammatorischen oder primär inoperablen bzw. fortgeschrittenen Karzinomen besteht eine absolute Indikation einer neoadjuvanten Therapie [3, 36, 43]. Die Chemotherapie wird an die oben genannten biologischen Tumoreigenschaften angepasst und indiziert. Dabei werden als Standard anthrazyklin- und taxanhaltige Therapieschemata verwendet [3, 5, 44-46].

Eine weitere Option ist die endokrine Therapie. Die Entstehung des Mammakarzinoms ist häufig hormonabhängig. Durch den bewussten Entzug von Hormonen bzw. deren Hemmung durch Aromatasehemmer oder Gonadotropin-Releasing-Hormon-Analoga (GnRH-Analoga) lassen sich hormonabhängige Tumore therapieren [35]. Auch die Blockade von Östrogenrezeptoren ist möglich [47]. Bei positivem Östrogen- und/oder Progesteronrezeptor ist eine endokrine Therapie indiziert [3, 5, 24, 35, 48].

Als dritte Option steht die Antikörpertherapie zu Verfügung. Bei der Antikörpertherapie werden Medikamente eingesetzt, die gezielt bestimmte Strukturen (z.B. HER2-Rezeptor) der Karzinomzellen angreifen. Ihr Einsatz ist begrenzt, da sie nur wirken, wenn der Tumor den entsprechenden Rezeptor exprimiert [3, 5, 49-52].

1.5.3 Therapie der Lymphabflusswege

1.5.3.1 Axilladisektion

Um zu überprüfen, ob ein Mammakarzinom lymphogen über die Lymphgefäße in die Lymphknoten metastasiert ist, wurden im 20. Jahrhundert alle Lymphknoten der Achselhöhle entfernt. Dies wird als Axilladisektion (Axilla lat. Achselhöhle, Dissektion lat. dissecare, zerschneiden, ALND) bezeichnet. Es handelt sich um einen großen operati-

ven Eingriff, bei dem über 10 Lymphknoten entfernt werden. Dieser Eingriff war lange Zeit der Standard zum Staging und der lokoregionalen Tumorkontrolle beim Mammakarzinom [53-55]. Es kam jedoch häufig zu Komplikationen wie Lymphödemen, Schmerzen, motorischen und sensiblen Einschränkungen [56-61]. In den 1970ern wies das National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-04 darauf hin, dass Patient:innen mit klinisch unauffälligen Lymphknoten, bei denen statt einer ALND eine Bestrahlung der Achsel durchgeführt wurde, keinen signifikanten Unterschied der Überlebens- und Rezidivrate zu den Patient:innen, die eine ALND erhielten, hatten [62]. Dies war ein erster Hinweis darauf, dass klinisch nodal negative Patient:innen durch eine ALND unter bestimmten Voraussetzungen übertherapiert wurden. Durch die Fortschritte in der Diagnostik des Mammakarzinoms stiegen die Zahlen der Patient:innen mit einem frühen Stadium des Karzinoms, welche überwiegend klinisch unauffällige Lymphknoten hatten. Jedoch gab es bislang keine Alternative zur ALND, die zuverlässig die Prognose mittels des Nodalstatus bestimmt und außerdem bei bereits vorliegenden Lymphknotenmetastasen zur lokoregionalen Tumorkontrolle dient [5, 8, 63].

1.5.3.2 Sentinel-Lymphonodektomie

Die Sentinel-Lymphonodektomie (SLNE; Nodus lat. Knoten; Ektomie griech. heraus-schneiden) revolutionierte in den letzten zwei Jahrzehnten das operative Vorgehen des Mammakarzinoms. Bei der SLNE werden lediglich die Sentinel-Lymphknoten (SLN, Wächterlymphknoten) operativ entfernt. Ein SLN ist derjenige Lymphknoten, in den die gesamte Lymphe eines Gebietes zuerst drainiert wird, bevor sie im Verlauf weitere Lymphknoten erreicht [64-66]. Es können auch mehrere SLNs vorliegen, wenn die Lymphe über verschiedene Abflusswege abgeleitet wird. Tumorzellen, die lymphatisch streuen, erreichen also zuerst jenen SLN. Ist der Lymphknoten frei von Tumorzellen (negativ), ist davon auszugehen, dass auch alle nachfolgenden Lymphknoten (Non-Sentinel-Lymphknoten, NSLN) tumorfrei sind [67-69].

Krag et al. und Giuliano et al. zeigten 1993 und 1994 erstmals, dass es beim Mammakarzinom möglich ist, mithilfe der SLNE Vorhersagen über den lymphatischen Tumorbefall zu treffen und das ohne eine vollständige Entfernung aller Lymphknoten der Achselhöhle [66, 70-73]. Diese Ergebnisse wurden Anfang 2000 prospektiv von Veronesi et al. und der NSABP B32 Studie in großen Patientengruppen überprüft [74, 75]. Patient:innen, denen lediglich die SLNs entfernt wurden und diese tumorfrei waren, wiesen eine genauso hohe krankheitsfreie Überleben- und Gesamtüberlebensrate auf, wie Patient:innen, die eine vollständige ALND erhielten [76]. Die SLNE erwies sich zusätzlich als signifikant nebenwirkungsärmer als die ALND [56, 64, 77-81]. Mittlerwei-

le gilt die SLNE als Standard bei nodal negativen Mammakarzinomen. Lediglich bei von Metastasen befallenen (positiven) SLN bestand weiterhin die Indikation zur ALND [71].

1.5.3.3 Einfluss der ACOSOG Z0011-Studie

Unter immer zuverlässigerer Screeningdiagnostik fand sich auch eine Zunahme an Patient:innen im Frühstadium des Mammakarzinoms, welche bereits in 20-29% der Fälle positive Lymphknotenstatus aufwiesen [82, 83]. Bei 50-70% dieser Patient:innen zeigte sich nach erfolgter ALND jedoch nur ein reiner Befall der SLN, sodass diese übertherapiert worden waren [84-91]. 2011 wies die multizentrische American College of Surgeons Oncology Group (ACOSOG) Z0011-Studie mit 891 Teilnehmenden darauf hin, dass in bestimmten Patientengruppen selbst bei ein bis zwei positiven SLN keine weitere ALND erfolgen muss. Kriterien zum ACOSOG Z0011-Studieneinschluss waren ein invasiver Tumor <5cm, eine klinisch unauffällige Axilla (cN0) sowie 1-2 positive SLNs. Es erfolgte eine Randomisierung in einen SLNE plus ALND- versus alleinigen SLNE-Studienarm. Im Anschluss erfolgte in beiden Studienarmen eine brusterhaltende Therapie mit anschließender tangentialer Bestrahlung der Brust sowie systemischer Therapie. Ein Vergleich der beiden Arme ergab kein schlechteres Outcome der Patient:innen mit alleiniger SLNE [5 Jahres-Überlebensrate 91,8% vs. 92,5%, 5 Jahres-Krankheitsfreies Überleben 82,2% vs. 83,9% (p=0,14), 5 Jahres-axilläre Rezidivrate 3,1% vs. 1,6% (p=0,11)] [92]. Die Studie stieß jedoch auf Kritik, da sich hieraus keinesfalls eine Empfehlung für alle Patient:innen aussprechen ließ. Diese ist nur für diejenigen anwendbar, welche die genannten Kriterien erfüllen. Ein ausgeprägtes extrakapsuläres Tumorwachstum war ebenfalls ein Ausschlusskriterium. Darüber hinaus wurden trotz des Einschlusskriteriums einer tangentialen Bestrahlung der Brust die Patient:innen teils nodal oder nicht bestrahlt, sodass keine sicheren Rückschlüsse auf den Einfluss einer ergänzenden Bestrahlung getroffen werden konnten [93]. Auch wurde die Studie frühzeitig abgebrochen, da sich eine niedrigere Mortalität mit weniger als erwarteten Ereignissen zeigte. Dies könnte daran liegen, dass in der ACOSOG Z0011-Kohorte ein großer Anteil hormonell aktiver Tumore vorlag, welche eine höhere Rezidivrate erst nach mehr als 5 Jahren aufweisen [94]. Hierdurch wurde die statistische Aussagekraft der Studie vermindert [95, 96]. Des Weiteren wiesen 44,8% der Patient:innen, welche nur eine SLNE erhielten, lediglich Mikrometastasen auf. 2016 und 2017 wurde die Studie um die Ergebnisse nach einem medianen Überwachungszeitraum derselben Kohorte von 9,3 Jahren ergänzt [97, 98]. Die 10 Jahres-Rezidiv-, -Gesamtüberlebens-, sowie -Krankheitsfreies Überlebensrate unterschieden sich, unter den spezifischen Einschlusskriterien, erneut nicht signifikant zwischen den beiden Stu-

dienarmen [10 Jahres-Überlebensrate 86,3% vs. 83,6% ($p=0,62$), 10 Jahres-Krankheitsfreies Überlebensrate 80,2% vs. 78,2% ($p=0,32$), 10 Jahres-lokoregionale Rezidivrate 5,3% vs. 6,2% ($p=0,36$)]. Insbesondere in den Subgruppen hormonell aktiver Tumore und der unterschiedlichen Bestrahlungsformen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede im Outcome. Hormonrezeptornegative (16%), invasiv lobuläre Tumoren (6,5-8,5%) und ein Alter unter 50 Jahren (32-37%) zeigten sich jedoch weiterhin in der untersuchten Kohorte unterrepräsentiert. Gerade bei diesen Patientengruppen besteht jedoch ein erhöhtes Rezidivrisiko [99, 100]. Eine Metaanalyse mehrerer retrospektiver Studien bestätigte die Ergebnisse der ACOSOG Z0011-Studie [101].

Die International Breast Cancer Study Group (IBCSG) 23-01 Studie zeigte 2013 ebenfalls Ergebnisse, die auf einen Verzicht einer ALND trotz positiver SLN in bestimmten Patientengruppen hinwiesen. Sie betrachtete Patient:innen mit reinem mikrometastatischen nodalen Befall und primärer Tumorgröße bis 5cm [102]. Diese wurden ebenfalls in eine alleinige SLNE- vs. SLNE und ALND-Gruppe randomisiert. Die Studie schloss darüber hinaus auch Patient:innen mit ein, welche eine Mastektomie erhielten. Bei dem Großteil der Patient:innen (91%) erfolgte jedoch eine brusterhaltende Therapie mit anschließender Bestrahlung. Darüber hinaus erhielt die Mehrzahl eine ergänzende systemische Therapie. Auch in dieser Studie zeigte sich kein signifikanter Unterschied der 5 Jahres-Gesamtüberlebens- und –tumorspezifischen krankheitsfreien Überlebensrate. Abermals hatte sich jedoch eine geringere Anzahl an Ereignissen, als erwartet worden war, gezeigt, was unter anderem auf die ergänzende Therapie mittels Bestrahlung und systemischer Therapie zurückzuführen sein könnte [103]. Nach einem medianen Beobachtungszeitraum von 9,7 Jahren bestätigten sich auch hier die Ergebnisse weiterhin [104].

Auch die AMAROS-Studie, welche bei positiven SLN eine reine Bestrahlung der Achsel gegenüber einer komplettierenden ALND stellte, zeigte keinen Benefit in Bezug auf die axilläre Rezidivrate nach einem medianen Überwachungszeitraum von 6,1 Jahren bei jedoch gesteigerter Nebenwirkungsrate nach ALND [105]. Einschlusskriterien waren ebenfalls eine Tumorgröße bis 5cm und eine klinisch unauffällige Axilla. Wurden lediglich isolierte Tumorzellen in den SLN nachgewiesen, wurden die SLN als negativ bewertet. Der Anteil an Patient:innen, die eine Mastektomie erhielten, war mit 127 (17%) bzw. 121 (18%) in beiden untersuchten Gruppen größer als in der IBCSG 23-01-Studie. Darüber hinaus wurden bis zu 4 positive SLN toleriert. Auch hier kam es zu weniger Ereignissen als erwartet. Die Mehrzahl der Patient:innen wurde wie bei den anderen beiden Studien ergänzend systemisch behandelt.

In allen drei Studien betrug der Anteil an weiteren positiven Lymphknoten in der ALND nur 13-30%.

Die Leitlinienempfehlungen zum operativen Vorgehen der Axilla wurden auf Basis der Studienergebnisse angepasst, welche zu einem deutlichen Rückgang der ALND bei Patient:innen mit kleinen Tumoren (cT1-2), klinisch unauffälliger Axilla und 1-2 positiven SLNs führte [80, 106-109]. Bei einem reinen mikrometastatischen Befall der SLN kann, aufgrund der Ergebnisse der IBSCG 23-01-Studie, auf eine weitere Therapie der Axilla (mittels ALND oder Bestrahlung) verzichtet werden [3]. Dies gilt auch bei dem alleinigen Vorliegen von isolierten Tumorzellen [110]. Bei initial klinisch oder sonographisch auffälliger Axilla besteht die Empfehlung zur präoperativen Biopsie oder Feinnadelaspiration der entsprechenden Lymphknoten [111, 112]. Bei tumorfreien Lymphknoten kann auf eine ALND bei den oben genannten Bedingungen ebenfalls verzichtet werden. Die entsprechenden Lymphknoten sollten operativ entfernt werden [3]. Werden die Z0011-Kriterien nicht erfüllt, ist die ALND weiterhin bei Makrometastasen in den SLN der Standard. In den neueren Leitlinien wird alternativ hierzu eine Bestrahlung der Axilla gemäß den Ergebnissen der AMAROS-Studie empfohlen [105, 113]. Ist eine Detektion der SLN nicht möglich, besteht die Indikation zur ALND.

Es zeigt sich, dass zunehmend auch bei nodalpositiven Patient:innen außerhalb der Einschlusskriterien der ACOSOG Z0011-Studie bereits auf eine ALND verzichtet wird [114-116]. Lag ein ausgeprägtes extranodales Tumorwachstum vor, hatte dies zum Ausschluss aus der ACOSOG Z0011-Studie geführt. Hier zeigte eine Metaanalyse mit 624 Patient:innen ein signifikant erhöhtes Mortalitäts- und Rezidivrisiko bei einem extranodalem Befall, sodass bislang unklar ist, ob bei jenen Patient:innen ebenfalls auf eine ALND verzichtet werden kann [117]. Auch der Einfluss auf die Ergebnisse der ACOSOG Z0011-Studie bezüglich einer Bestrahlung der Brust bleibt bislang unklar. Ein signifikanter Strahleneffekt auf die Axilla konnte selbst bei einer alleinigen Bestrahlung der Brust nachgewiesen werden [118]. Patient:innen mit einer ME, bei denen nur bei erhöhter Tumorlast eine Bestrahlung indiziert ist, könnten folglich bei Verzicht auf eine ALND untertherapiert werden. In einer multizentrischen niederländischen Studie mit 9086 nicht-metastasierten T1-2-Mammakarzinomen erfüllten nur 558 Fälle (6,1%) die Z0011-Kriterien [119]. Dem zufolge hatte also ein Großteil an Patient:innen, trotz eines Frühstadiums und begrenztem Tumorbefall, bislang weiterhin führend eine Indikation zur ALND bei positiven SLN und kann daher nicht von den neuen Entwicklungen der axillären Therapie profitieren.

1.5.3.4 Schnellschnittdiagnostik

Mittels Schnellschnittdiagnostik ist es möglich, bereits intraoperativ Aussagen über eine lymphatische Metastasierung zu treffen. Dies ermöglicht die Vermeidung einer sekundären ALND als zweizeitigen Eingriff [120]. Am häufigsten wird die Gefrierschnittanalyse angewandt. Die Sensitivität und Falschnegativraten (FNR) der Untersuchung sind jedoch schwankend (Sensitivität 55,6-83,6%, FNR 16,3-44,4%) [121, 122]. Darüber hinaus kommt es zu einer verlängerten Operationsdauer [121]. Die Ergebnisse der ACOSOG Z0011- und IBCSG 23-01 Studie führten auch zu einem Rückgang der intraoperativen Schnellschnittuntersuchungen [123, 124]. Grund hierfür ist die abnehmende klinische Konsequenz für die Patient:innen. Durch Zunahme von Mammakarzinomen im Frühstadium, präoperatives axilläres Staging mittels Sonographie und Biopsie pathologischer Befunde können zunehmend Patient:innen identifiziert werden, welche, trotz eingeschränkten axillären Befalls, keine Indikation zur erweiternden ALND aufweisen. Diese profitieren nicht von einem bereits intraoperativ festgestellten Befall der SLN und würden einer längeren Operationsdauer ausgesetzt. Für Patient:innen außerhalb der Z0011-Kriterien stellt sie jedoch weiterhin ein Mittel dar, um bereits intraoperativ über eine ALND-Indikation zu entscheiden.

1.5.3.5 Vorgehen bei neoadjuvanter Chemotherapie

Mittlerweile nimmt die neoadjuvante Chemotherapie einen immer größer werdenden Stellenwert ein. Mittels neoadjuvanter Chemotherapie ist es möglich, ein Downstaging bis zur kompletten Remission einer bereits vorhandenen axillären Metastasierung -vor allem bei HER2-Rezeptor positiven Tumoren- zu erreichen [36, 125, 126], sodass v.a. ein lymphatisches Staging nach neoadjuvanter Therapie im klinischen Alltag -auch aufgrund der Vermeidung invasiverer Operationen- zunehmende Relevanz findet. In früheren Studien zeigte sich, dass eine SLNE vor neoadjuvanter Therapie im Vergleich zu einer SLNE nach neoadjuvanter Therapie nur eine minimal geringere Detektionsrate (89-90%), bei vergleichbarer FNR (8,4-12%) aufwies [127, 128]. Bei jedoch bereits vor Therapie klinischer und feinnadelbiopsisch gesicherter nodaler Metastasierung zeigte sich, dass abhängig von dem Rezeptorstatus eine SLNE nach neoadjuvanter Therapie mit einer höheren Fehleranfälligkeit (höhere FNR (12,6-14,2%) und niedrigere Detektionsrate (80-89%)) einhergeht. Jedoch fand sich auch eine Reduktion an komplettierender ALND und somit geringerer Morbidität im Vergleich zu einer SLNE vor neoadjuvanter Therapie [128-135]. Die SENTINA-Studie wies außerdem darauf hin, dass mit steigender Anzahl entfernter SLN sowie einer Kombination der Tracermethoden, die FNR gesenkt werden konnte [129]. Eine Markierung (mittels Clipping oder radioaktiv) pathologischer Lymphknoten zeigte ebenfalls eine Reduktion der FNR [136-138]. In bis

zu einem Drittel der Fälle handelte es sich jedoch bei geclippten Lymphknoten nach neoadjuvanter Therapie nicht (mehr) um einen SLN [136, 139]. Dies unterstreicht die Notwendigkeit einer prätherapeutischen Markierung befallener Lymphknoten mit deren anschließender Entfernung im Sinne einer gezielten Axilladisektion (TAD: *targeted axillary dissection*). Aktuell wird in der S3- und AGO-Leitlinie bei klinisch unauffälliger Axilla eine SLNE nach neoadjuvanter Chemotherapie empfohlen [3, 5]. Auch bei initial klinisch und histologisch gesichertem lymphatischem Befall wird bei einer klinisch unauffälligen Axilla nach neoadjuvanter Therapie eine SLNE von mindestens 2 SLNs mittels kombinierter Tracermethode empfohlen. Zuvor sollten die befallenen Lymphknoten markiert und dann gezielt nach neoadjuvanter Therapie entfernt werden. Bei negativen SLN nach neoadjuvanter Therapie ist eine alleinige SLNE ausreichend. Bei positiven SLN sind die Kriterien analog zur ACOSOG Z0011-, IBCSG 23-01- und AMAROS-Studie mit einem Verzicht auf eine ergänzende ALND bei begrenztem lymphatischem Befall jedoch nicht anwendbar, da hier selbst nur isolierte Tumorzellen- bereits eine Therapieresistenz zeigten [139]. Darüber hinaus ist der Anteil an NSLN-Metastasen höher [140]. Aus diesem Grund wird auch bei geringfügiger lymphatischer Metastasierung eine ALND mit gezielter Entfernung prätherapeutisch markierter befallener Lymphknoten empfohlen. Die SENOMAC-Studie untersucht aktuell den Verzicht einer ALND, unter bestimmten Kriterien, trotz neoadjuvanter Therapie [141].

1.6 Prädiktionsmodelle zur Vorhersagbarkeit von NSLN-Metastasen

Vor den Ergebnissen der ACOSOG Z0011-Studie erhielten alle Patient:innen mit Metastasen befallenen SLN eine komplettierende ALND. Bei der Mehrzahl der ALNDs werden jedoch keine weiteren NSLN-Metastasen entdeckt, sodass die Erkrankten ohne weiteren Benefit einem zusätzlichen operativen Eingriff unterzogen wurden [86-90]. Es stellte sich die relevante Frage, wie sich jene Erkrankten identifizieren lassen, die trotz positiver SLN ein geringes Risiko für weitere axilläre NSLN-Metastasen haben und bei denen auf eine ALND verzichtet werden kann.

Um diese Entscheidung zu erleichtern, können Modelle zur Berechnung der Wahrscheinlichkeit weiterer metastasenbefallener NSLNs bei positiven SLN herangezogen werden. Sie dienen dem Operationsteam zur Einschätzung der Notwendigkeit einer komplettierenden ALND.

Eines der bekanntesten und am häufigsten zitierten Prädiktionsmodelle ist das Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) Nomogramm [142]. Laut Pschyrembel stellt ein Nomogramm eine graphische Darstellung von funktionalen Zusammenhängen

mehrerer voneinander abhängiger Größen dar [84]. Es wurde 2003 vor der ACOSOG Z0011-Studie im MSKCC in New York von Van Zee et al. anhand von retrospektiv erhobenen Patientendaten entwickelt. Die mittels multipler Regressionsanalyse ermittelten prädiktiven Faktoren für NSLN-Metastasen wurden dann in einem Nomogramm zusammengefasst und prospektiv getestet. Das Nomogramm schließt Grading, histologischen Tumortyp, lymphovaskuläre Invasion, Multifokalität, Östrogenrezeptorstatus, Anzahl an positiven und negativen SLNs, primäre Tumorgröße und die Methode der Detektion ein. Diese stellen Risikofaktoren für NSLN-Metastasen dar, welche in publizierten Studien bereits festgestellt werden konnten [86, 143-148]. Es ergibt sich ein Wert in Prozent, welcher die Wahrscheinlichkeit für NSLN-Metastasen darstellt. Ein Schwellenwert, ab welchem ein Vorliegen für NSLN-Metastasen sehr wahrscheinlich ist und eine ALND zu empfehlen wäre, wurde nicht definiert.

In den folgenden Jahren wurden weitere Prädiktionsmodelle entwickelt, welche teils weniger Variablen benötigten und einfacher in der Anwendung waren (u.a. Mayo Modell [149], Tenon Score [150], MD Anderson (MDA) Score [151], Cambridge Modell [152], Stanford Modell [153], Van den Hoven Modell [154], Tübinger Regressionsmodell [84]). Zur Vergleichbarkeit und Qualitätsprüfung der Prädiktionsmodelle wird in Studien häufig die *area under the curve* (AUC) verwendet. Diese ist ein Mittel, um Sensitivität und Spezifität eines Tests bei variablen Schwellenwerten graphisch darzustellen. Eine genauere Erläuterung dieses statistischen Mittels erfolgt in Kapitel 2.7.1. Die Tools haben in ihren eigenen Populationen eine hohe Vorhersagbarkeit [90].

2009 zeigten französische Forscher:innen in einer prospektiven multizentrischen Studie mit 561 SLN positiven Patient:innen, dass die AUCs verschiedener Modelle (MSKCC-, Mayo-, Stanford-, Cambridge-Nomogramm, Tenon-, MDA-, Saidi-Score, RP-ROC und CART) zur Vorhersage weiterer NSLN-Metastasen sich deutlich unterschieden [87]. Vor allem in einer Subgruppe mit lediglich mikrometastatischen oder isolierten tumorzellbefallenen SLN waren die Unterschiede groß. In dieser Studie schnitten der Tenon-Score mit einer AUC von 0,81 und das MSKCC-Nomogramm mit einer AUC von 0,78 insgesamt, auch in der Subgruppe mit rein mikrometastatischem SLN-Befall (hier noch ergänzt durch das Stanford-Nomogramm), am besten ab. Sie waren außerdem neben zwei weiteren Prädiktionsmodellen als einzige in der Lage, eine hohe Anzahl an Patient:innen mit geringem Risiko für NSLN-Metastasen zu ermitteln. Eine chinesische Arbeitsgruppe verglich vier Jahre später verschiedene Validitätsstudien und zeigte, dass alle 6 miteinander verglichenen Modelle (MSKCC-, Mayo-, Stanford-, Cambridge- Nomogramm, Tenon- und MDA-Score) eine bessere Vorhersagbarkeit als der reine Zufall haben [90]. Das MSKCC- und das Cambridge Nomo-

gramm waren im internationalen Vergleich mehrerer Studien am zuverlässigsten, da die Ergebnisse nicht von dem Anteil an Mikrometastasen der Kohorte beeinflusst wurden. Lag eine Population mit einem Mikrometastasenanteil von über 30% vor, schnitten ebenfalls der Tenon-Score und das Stanford-Nomogramm signifikant besser ab. Das MSKCC-Nomogramm zeigte in Vergleichsstudien eine mittlere AUC von 0,72 (95CI 0,70-0,73) und damit eine gute Vorhersagbarkeit für NSLN-Metastasen [90, 155]. Eine Studie der Universität Freiburg stellte 2008 jedoch nur eine AUC von 0,58 fest [156]. 2018 ergab eine andere deutsche Studie der Universität Tübingen hingegen mit einer AUC von 0,73 erneut eine adäquate Vorhersagbarkeit [84].

In der Post-ACOSOG Z0011-Ära wird die Indikation einer ALND trotz positiver SLN strenger gestellt. Mikrometastasen und isolierte Tumorzellen spielen bei der Entscheidung zur ALND keine Rolle mehr. Die Anzahl positiver SLN und die Tumorgröße, welche auch in vielen der Prädiktionsmodelle relevante Variablen sind, sind nun Standard zur Entscheidung für oder gegen eine ALND. Prädiktionsmodelle zur Vorhersagbarkeit von NSLN-Metastasen können jedoch weiterhin ein Hilfsmittel zur Evaluation einer ALND, insbesondere bei Patient:innen, welche nicht unter die ACOSOG Z0011-Kriterien fallen, darstellen. Ein zuverlässiges Prädiktionsmodell zur Bestimmung der Wahrscheinlichkeit zusätzlicher Metastasen befallener axillärer NSLN für Patient:innen in Deutschland könnte es dem Operationsteam erleichtern zu entscheiden, ob auf eine ALND trotz positiven SLN verzichtet werden kann.

1.7 Ziele der Dissertation

Das Mammakarzinom stellt weiterhin mit hohen Inzidenzen eine relevante Erkrankung im klinischen Alltag dar. Der lymphatische Befall ist als prognostischer Faktor für die weitere Therapie entscheidend. Die ALND zur Ermittlung und lokoregionalen Kontrolle der lymphatischen Metastasierung verliert zunehmend an Relevanz und wurde weitestgehend durch die SLNE abgelöst. Studienergebnisse der letzten 10 Jahre weisen darauf hin, dass bei Karzinomen im Frühstadium selbst eine geringe lymphatische Metastasierung keinen Einfluss auf die Rezidivwahrscheinlichkeit und Mortalität hat, so dass eine komplettierende ALND mit höherer Morbidität bei diesen Patient:innen eine Übertherapie darstellt. Präoperativ gewonnene Informationen des Karzinoms können Hinweise auf eine mögliche NSLN-Metastasierung und Notwendigkeit einer ALND liefern. Hierdurch verliert auch der intraoperative Schnellschnitt zur früheren Erkennung einer lymphatischen Metastasierung und Vermeidung einer zweizeitigen Operation immer weiter an Bedeutung. Prädiktionsmodelle können die Einschätzung für das Vorliegen von NSLN-Metastasen noch weiter ergänzen. Daher waren Ziele dieser Disser-

tation anhand von retrospektiv erhobenen Daten aus dem Brustzentrum des Uniklinikums Düsseldorf von 2008 bis 2013 wie folgt:

1. Die Untersuchung der Zuverlässigkeit der intraoperativen Schnellschnittdiagnostik bei der SLNE im Brustzentrum des Uniklinikums Düsseldorf und deren Einfluss auf die Anzahl sekundärer ALNDs.
2. Die Feststellung von prädiktiven Faktoren, die mit dem Vorliegen weiterer NSLN-Metastasen in einer ALND korrelieren.
3. Die Überprüfung der Anwendung des MSKCC-Nomogramm [142] zur Berechnung der Wahrscheinlichkeit weiterer NSLN-Metastasen für Patient:innen des Brustzentrums des Uniklinikums Düsseldorf.

2 Material und Methoden

2.1 Art der Studie und Ethikvotum

Es handelt sich um eine retrospektive nicht-interventionelle Studie.

Die Studiendurchführung wurde von der Ethikkommission der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf geprüft und beurteilt. Die Studiennummer lautet 4409.

2.2 Patientenkollektiv

In die Studie eingeschlossen wurden alle Patient:innen, die zwischen dem 01. Januar 2008 und 31. Dezember 2013 die Diagnose eines histologisch gesicherten Mammakarzinoms oder eines Carcinoma in situ erhalten haben, sich im Zuge dessen in dem interdisziplinären Brustzentrum des Uniklinikums Düsseldorf (UKD) vorstellten und im Rahmen dieser Behandlung intern oder an anderen Krankenhäusern eine SLNE erhalten haben. Das Brustzentrum des UKD ist von der Ärztekammer Westfalen-Lippe, deutschen Krebsgesellschaft und ClarCert GmbH zertifiziert. Patient:innen, die für eine SLNE geplant waren, diese jedoch nicht durchgeführt wurde, wurden nicht in die Studie mit einbezogen. Dies betraf 15 Fälle. Gründe dafür waren, dass in der Sentinelszintigraphie die Lymphknoten nicht anreicherten (5 Fälle) oder trotz einer Markierung intraoperativ die SLN nicht sicher identifiziert werden konnten (8 Fälle). Eine Patientin erhielt eine SLNE bei Mastopathie ohne Nachweis maligner Zellen und wurde ebenfalls ausgeschlossen. Eine weitere Patientin wurde ausgeschlossen, da zwar eine SLNE durchgeführt wurde, jedoch retrospektiv nicht mehr sicher zwischen den SLNs und NSLNs, die zusammen in den Schnellschnitt geschickt wurden, differenziert werden konnte (vgl. Abb. 1).

Die Studie umfasst nach den genannten Ausschlusskriterien 684 Patient:innen. 69 Patient:innen erhielten die SLNE im Rahmen der Behandlung einer neoadjuvanten Chemotherapie. Davon wurde bei 6 Patient:innen die SLNE nach der neoadjuvanten Chemotherapie durchgeführt. Diese wurden ebenfalls aus dem Patientenkollektiv ausgeschlossen. Es verbleiben 678 Patient:innen, deren Daten analysiert wurden (vgl. Abb. 1).

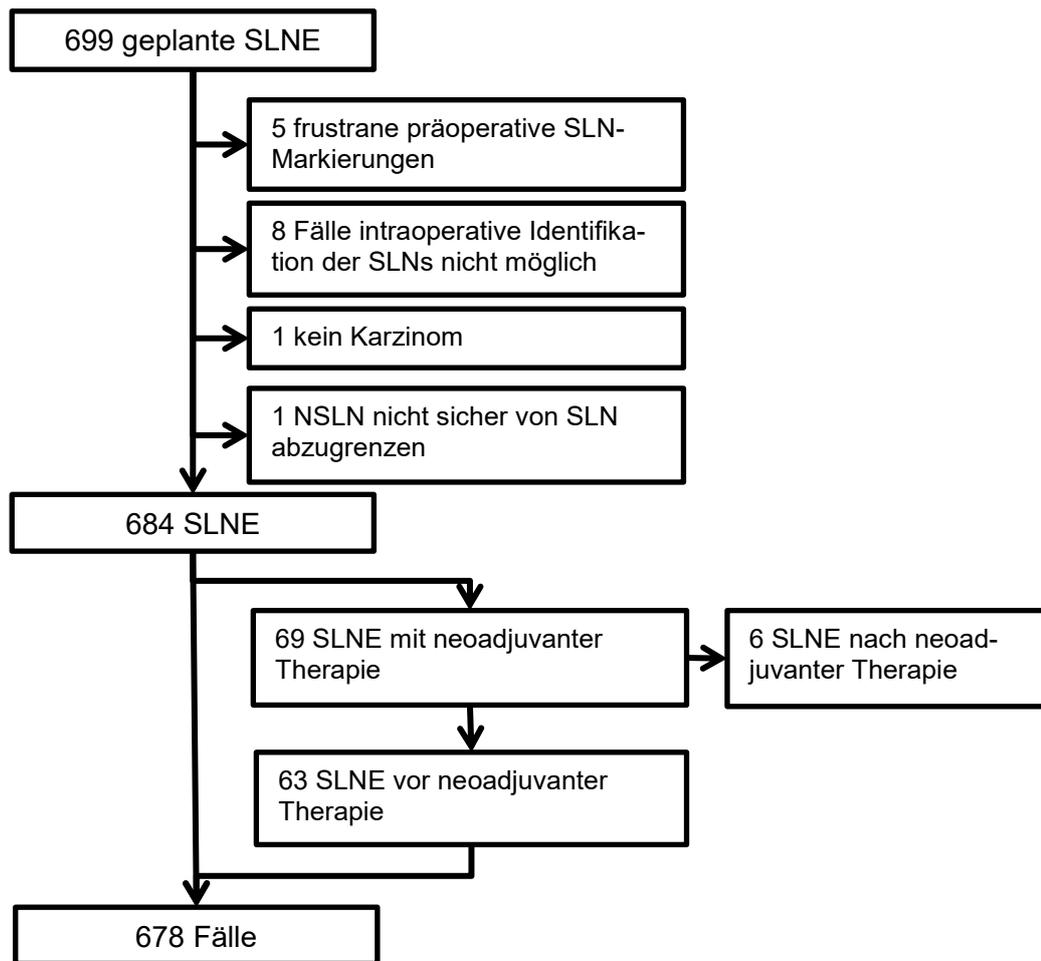


Abb. 1: Flussdiagramm zum Patientenkollektiv

Die Abbildung zeigt den Studienausschluss einiger Patient:innen mit geplanter SLNE aufgrund von fehlender prä- oder intraoperativer SLN-Markierung, Tumortyp, histologischer SLN-Identifikation und neoadjuvanter Therapie.

In der Kohorte finden sich 7 männliche Patienten (1%). Patient:innen, deren Mammae sowohl rechts- als auch linksseitig tumorbefallen waren und die deshalb beidseitig eine SLNE erhielten, wurden als zwei getrennte Fälle betrachtet. Dies betrifft 22 Patient:innen (3,2%).

Da es sich um eine standardisierte therapeutische Option handelt, gibt es keine Ausschlusskriterien. Alle Patient:innen wurden nach ausführlicher Aufklärung über die Behandlung des Mammakarzinoms und freiwillig gewährleisteter Unterschrift operiert.

2.3 Lymphknotenstaging

Im Folgenden wird im Einzelnen das Vorgehen des Lymphknoten-Stagings am Brustzentrum des UKD bei zuvor histologisch gesichertem Mammakarzinom erläutert.

2.3.1 Klinische und sonographische Untersuchung der Axilla

Aus der Mammographie lassen sich bereits erste Hinweise auf eine potentielle maligne Infiltration der Lymphknoten finden. Präoperativ erfolgt zudem die klinische und sonographische Untersuchung der Lymphknoten auf Malignität. Zunächst wird die Axilla ipsi- und kontralateral inspiziert und palpirt. Als pathologisch gelten Lymphknoten, die größer als 1 cm und von derber Konsistenz sind.

Im Anschluss erfolgt eine Untersuchung mittels eines hochfrequenten Ultraschallgeräts. Hierzu wird der Linear-Schallkopf verwendet, der in die Axilla gesetzt wird. Lymphknoten werden auf die Form und Morphologie von echoreichem Hilus (lat. Stiehl) und echoarmen Cortex (lat. Rinde) untersucht. Sonographisch pathologische Morphologien der Lymphknoten sind wie folgt: ganz oder partiell fehlender bzw. verdrängter Hilus, Cortex mit einer verminderten oder verbreiterten Echogenität, unregelmäßige Begrenzung oder starke Vergrößerung (vgl. Abb. 2).



Abb. 2: Pathologischer Lymphknoten in der Sonographie

Bild eines sonographisch pathologischen Lymphknotens mit verdrängtem Hilus, verbreiterem Cortex und unregelmäßiger Begrenzung. Foto: S. Mohrmann

2.3.2 Markierung des SLN: Sentinelszintigraphie

In der Frauenklinik des UKD erfolgt die Markierung der SLN fast ausschließlich mittels der radioaktiven Markierung durch Technetium-99m Nanocoll. Dieser Vorgang wird in einem Szintigramm festgehalten.

Nach ärztlicher Aufklärung und schriftlicher Zustimmung der Patient:innen erfolgt die Sentinelszintigraphie einen Tag vor oder am Tag der Operation. Abhängig von der Dauer bis zur Operation wird die Tracerkonzentration gewählt. Um die Strahlenbelastung für das operative Team möglichst gering zu halten, wird, je kürzer die Dauer zur Operation beträgt, eine geringere Menge des Radiopharmakons injiziert. Erfolgt die

Operation in 24 Stunden werden üblicherweise 120 MBq Technetium verwendet. Zu Beginn des beobachteten Zeitraums war der Standard noch 150 MBq Technetium.

Es werden 0,8ml des Tracers in vier Aliquots periareolär gespritzt. Frühestens 90 Minuten nach der Injektion erfolgt die Szintigraphie mittels einer Gammakamera. Es werden Bilder in vier verschiedenen Positionen jeweils 3 Minuten lang angefertigt. Zunächst erfolgt eine Einstellung ohne Abdeckung des Injektionsorts in 0°-Stellung der Kamera. Dies dient den Nuklearmediziner:innen zur Erkennung des genauen Injektionsortes. Die weiteren drei Einstellungen erfolgen mit einer Bleiabdeckung des Injektionsortes von ventral in 0°, schräg in 45°- und lateral in 90°-Stellung der Gammakamera (siehe Abb. 3).

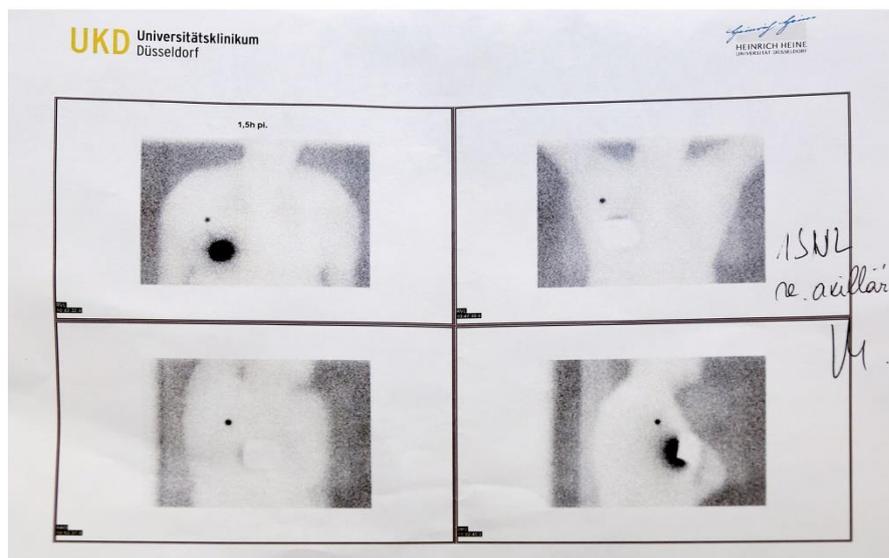


Abb. 3: Sentinellymphknotendarstellung mittels Gammakamera

Darstellung eines radioaktiv markierten Sentinellymphknotens mittels Gammakamera wie sie präoperativ am Uniklinikum Düsseldorf vorliegt. Die kleine schwarze Markierung stellt einen markierten Lymphknoten in verschiedenen Ausrichtungen der Kamera dar. Foto: N. Kesting

Erfolgt die SLNE noch am selben Tag werden die Aufnahmen bereits nach kürzerer Zeit angefertigt oder es erfolgen keine Aufnahmen, sondern lediglich eine Markierung der Lymphknoten durch das Radionuklid.

Sollten sich keine Anreicherungen des Technetiums zeigen, werden die Patient:innen gebeten, den Arm zu bewegen. Dadurch wird der Injektionsort massiert und eine bessere Verteilung in das Lymphsystem provoziert. Zeigt sich danach weiterhin keine Anreicherung, wird eine weitere geringere Dosis Technetium injiziert und die Szintigraphie nach einer Stunde wiederholt. Sollte es weiterhin zu keiner sichtbaren Anreicherung kommen, gilt die Szintigraphie als frustan. Es besteht jedoch die Möglichkeit, dass,

obwohl es in der Bildgebung zu keiner erkennbaren Anreicherung kam, intraoperativ trotzdem ein radioaktiv markierter Lymphknoten nachgewiesen werden kann.

2.3.3 Operatives Vorgehen einer Sentinellymphonodektomie

Bei einer Sentinellymphonodektomie (SLNE) wird lediglich der oder die SLN, also jener/ jene Lymphknoten, der/ die an erster Stelle der Lymphdrainage sitzt/ sitzen, entfernt.

Zu Beginn der Operation wird unter Kenntnis des Szintigraphiebefundes der SLN mittels einer Gammasonde aufgespürt. An der Stelle der höchsten emittierenden Strahlung bzw. des höchsten Ausschlages der Sonde wird bei einer brusterhaltenden Operation ein Schnitt in der vorderen Axillarlinie vor dem Musculus pectoralis major durchgeführt. Bei einer Entfernung der kompletten Brust, der Mastektomie, ist kein zusätzlicher Hautschnitt nötig, da die Lymphknotendetektion durch den Mastektomieschnitt erfolgt. In situ findet eine erneute Detektion durch die Sonde statt. Dann wird der Lymphknoten stumpf und teils scharf präpariert. Wurde der Lymphknoten identifiziert, wird vor der Exstirpation mittels Gammasonde nochmals kontrolliert (vgl. Abb. 4). Die gemessene Radioaktivität wird in *Counts* pro Sekunde oder Minute angegeben. *Counts* ist eine Einheit, die angibt, wie hoch die Radioaktivität in Zerfall pro Zeiteinheit ist. Je höher die *Counts* sind, umso stärker ist die Radioaktivität. Der SLN ist der Lymphknoten mit der höchsten Aktivität. Im Anschluss wird der Lymphknoten entfernt und nach einer letzten Kontrolle ex corpore mittels der Gammasonde in das pathologische Institut zur Schnellschnittuntersuchung geschickt. Abhängig von der Restaktivität werden eventuell noch weitere SLN entfernt und zur Schnellschnittuntersuchung geschickt. Anschließend erfolgen die Blutstillung und Fortsetzung der Operation der Brust. Sollte nach dem Schnellschnitt eine ALND notwendig werden, wird eine Erweiterung des ursprünglichen Schnittes durchgeführt.

**Abb. 4: Sentinellymphonodektomie**

Foto eines radioaktiv markierten Lymphknotens während einer Sentinellymphonodektomie, welcher mittels einer Gammasonde detektiert wurde. Die Pinzettenspitze zeigt den Lymphknoten. Foto: N. Kesting

2.3.4 Operatives Vorgehen bei einer Axilladisektion

Bei einer Axilladisektion (ALND) werden alle Lymphknoten der Level I und II der Axilla entnommen. Level I-LK befinden sich lateral des Musculus pectoralis minor, Level II-LK innerhalb des Musculus pectoralis minor und Level III-LK medial des Musculus pectoralis und infra- sowie supraklavikulär.

Zunächst inzidiert man die Haut unter Darstellung des Musculus pectoralis major, des Musculus pectoralis minor und schließlich seiner Faszie. Mit der Spaltung der Faszie eröffnet man die Axilla (siehe Abb. 5). Nun werden die Lymphknoten und das umliegende Gewebe präpariert (Begrenzung: cranial A. und V. axillaris und subclavia, lateral A. und V. thoracodorsalis und medial Nervus thoracicus longus). Hier finden sich ca. 10-40 Lymphknoten [157]. Unter Schonung der Gefäße und Nerven werden diese entnommen und in das pathologische Institut geschickt. Die Wundhöhle und das Level III der Axilla werden abschließend inspiziert und palpiert, um pathologisch veränderte Lymphknoten zu identifizieren und ebenfalls zu entfernen. Zuletzt erfolgt die Blutstillung und Einlage einer Redon-Drainage. Handelt es sich um einen zweizeitigen Eingriff wird dieser als sekundäre ALND bezeichnet. Komplikationen stellen, neben Infektionen und Nachblutungen, Lymphödeme, Sensibilitätsausfälle, motorische Störungen und chronische Schmerzen dar.

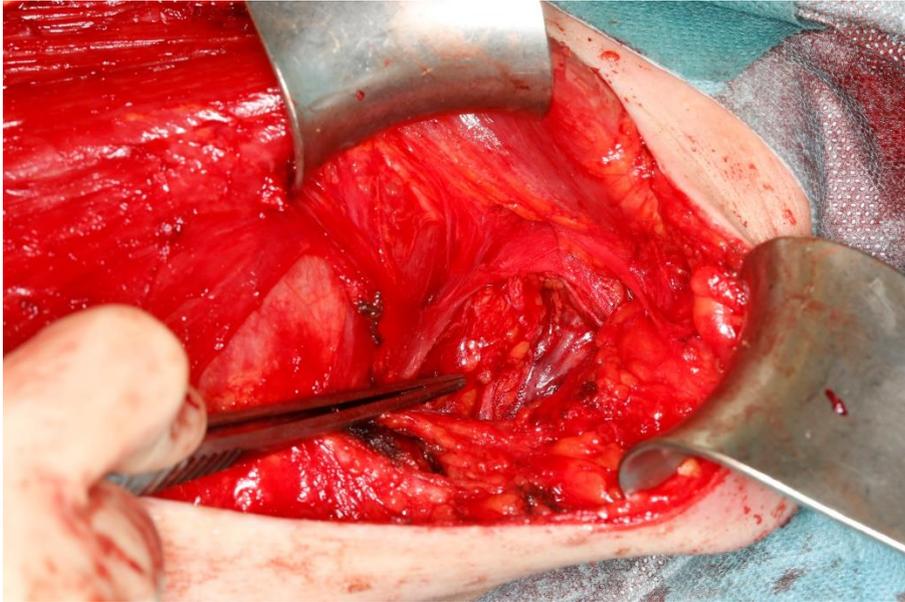


Abb. 5: Axilladisektion

Die Abbildung zeigt eine präparierte linke Achselhöhle nach vorheriger Mastektomie. Mit der Pinzette wird auf ein Lymphknotenpaket gezeigt. Foto: N. Kesting

2.3.5 Histopathologische Untersuchung des SLN

Zeitgleich zur Operation erfolgt eine Schnellschnittanalyse des SLN mittels Gefrierschnittanalyse. Zunächst wird der eingesandte Lymphknoten makroskopisch palpiert und inspiziert. Dann erfolgen eine longitudinale Halbierung des Lymphknotens und eine nochmalige Inspektion auf makroskopische Hinweise für eine Metastase. Anschließend wird der Lymphknoten mittels Kyrostat gefroren und in 100-250 µm dicke Schichten geschnitten. Mindestens 3 dieser Schnitte werden mikroskopisch von zwei Pathologen unabhängig voneinander auf Tumorzellen untersucht. Dieses Schnellschnittergebnis wird dem Operationsteam innerhalb von 20 Minuten telefonisch übermittelt.

Anschließend erfolgt die komplette Einbettung des restlichen Lymphknotens in Formalin und Paraffin zur abschließenden histologischen Untersuchung. Es erfolgen Serienschnittstufen und eine Hämatoxylin-Eosin-Färbung (H&E). Eine der ersten Schnittstufen wird zunächst als Leerschnitt belassen und für weitere immunhistochemische Aufarbeitungen geplant. Die histologische Aufarbeitung bietet den Vorteil, dass mehr Schichten untersucht und auch eine andere Möglichkeit der Färbung besteht, sodass dort eine genauere Beurteilung der Lymphknoten möglich ist.

Makrometastasen weisen eine Größe >2mm auf und Mikrometastasen eine Größe von 0,2-2 mm. Kleinere Befunde nennt man isolierte Tumorzellen und können durch eine Aufarbeitung mit Pan-Zytokeratin, die sogenannte Zytokeratin-Immunhistologie (IHC), identifiziert werden.

Das extrakapsuläre Wachstum der Metastasen und die Lymphgefäßinvasion fanden erst in jüngerer Zeit zunehmend Anwendung am UKD. Die erhobenen Daten beruhen auf der expliziten Erwähnung dieser Befunde in den abschließenden histopathologischen Fallberichten.

2.4 Datenmanagement

Die Datenerhebung erfolgte ausschließlich retrospektiv. Die Ärzt:innen des Brustzentrums am UKD folgten in der Diagnostik und Therapie der Patient:innen den Empfehlungen der zum jeweiligen Zeitpunkt aktuellen S3-Leitlinien und den jährlich aktualisierten Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft für gynäkologische Onkologie (AGO) Organkommission Mamma.

Die erhobenen Daten wurden aus dem Archiv des Brustzentrums entnommen und umfassten Akten und digitale Aufzeichnungen der Nuklearmedizin, Gynäkologie und Pathologie. Dokumentiert wurden die Daten in Microsoft Excel 2010. Die Daten wurden anonymisiert.

2.5 Erhobene Parameter

Die folgenden Parameter wurden erhoben:

- Patientenspezifika:
 - Datum der Diagnosestellung
 - Alter bei Diagnosestellung in Jahren
 - betroffene Seite (rechts-/linksseitig)
- Tumorcharakteristika:
 - Tumorgröße in mm
 - Tumorgröße (T) (in der Subgruppe neoadjuvant vor und nach neoadjuvanter Therapie)
 - Tis: Carcinoma in situ
 - T1mic: Mikroinvasion $\leq 0,1$ cm
 - T1a: $\leq 0,5$ cm
 - T1b: $> 0,5 - 1$ cm
 - T1c: $> 1 - 2$ cm
 - T2: $> 2 - 5$ cm
 - T3: > 5 cm
 - T4a: jede Größe mit Infiltration der Brustwand
 - T4b: jede Größe mit Infiltration der Haut

- Nodalstatus (N)
 - N0: keine Lymphknotenmetastasen
 - Ni+: isolierte Tumorzellen
 - N1mi: Mikrometastasen > 0,2 bis ≤ 2 mm
 - N1a: 1 - 3 Metastasen
 - N1b: Metastasen entlang der A. mammaria interna
 - N1c: N1a + N1b ≤ 3 Metastasen
 - N2a: 4 - 9 Metastasen
 - N2b: klinisch nachweisbare Metastasen der A. mammaria interna
 - N3: ≥ 10 Metastasen
- Fernmetastasen (M)
 - M0: keine Fernmetastasen
 - M1: Fernmetastasen
- Lymphgefäßinvasion (L)
 - L0: Keine eindeutige Lymphgefäßinvasion
 - L1: Nachweis einer Lymphgefäßinvasion
- Blutgefäßinvasion (V)
 - V0: Keine Blutgefäßinvasion
 - V1: mikroskopischer Nachweis einer Blutgefäßinvasion
 - V2: makroskopischer Nachweis einer Blutgefäßinvasion
- Resttumorgröße (R)
 - R0: Kein Residualtumor
 - R1: Histologisch Karzinom im Resektionsrand
- Grading (G)
 - G1: gut differenziert (low grade)
 - G2: mäßig differenziert
 - G3: gering differenziert/ undifferenziert (high grade)
- Histologie:
 - Histologischer Tumortyp
 - Carcinoma in situ Komponente vorhanden?
 - Multifokalität oder Multizentrität vorhanden?
 - Histologischer Tumortyp des weiteren Tumors bei Multizentrität/-fokalität
- Rezeptorstatus:
 - Östrogenrezeptor-Status auf einer Skala von 0-12
 - Progesteronrezeptor-Status auf einer Skala von 0-12
 - HER2neu-Status auf einer Skala von 0-3

- Ki67/Mib1-Status in %
- Diagnostik:
 - Lymphknoten klinisch auffällig?
 - Lymphknoten sonographisch auffällig?
 - Lymphknoten in anderen Voruntersuchungen auffällig (z.B. Mammographie, CT)?
- Sentinelszintigraphie:
 - Art der Sentinelmarkierung
 - Konzentration des Szintigraphie-Tracers in MBq
- Lymphknoten-Status intra- und postoperativ:
 - Schnellschnittergebnis des SLN-Status intraoperativ (Anzahl befallene Lymphknoten, Lymphknoten gesamt, detektierte Makro-, Mikrometastasen und isolierte Tumorzellen)
 - abschließendes Ergebnis des SLN-Status nach histologischer Aufarbeitung (Anzahl befallene Lymphknoten, Lymphknoten gesamt, detektierte Makro-, Mikrometastasen und isolierte Tumorzellen)
 - Methode der Detektion der Metastase
 - Größe der größten SLN Metastase in mm
 - Kapselüberschreitendes Wachstum
 - Anzahl befallener und insgesamt entfernter Lymphknoten (SLN und NSLN)
 - Gab es eine ALND?
 - War die ALND sekundär?
 - Anzahl zusätzlich gefundener positiver Lymphknoten bei der ALND
- Therapie:
 - Z0011-Kriterien erfüllt? (Tumorgroße <5cm, klinisch und sonographisch unauffällige Axilla, brusterhaltende Therapie mit anschließender Bestrahlung und maximal 2 positive SLN)
 - Art der Operation
 - neoadjuvante Chemotherapie
 - adjuvante Chemotherapie
 - Bestrahlung der Brust
 - intraoperative Bestrahlung der Brust

2.6 Statistische Analyse

Die Auswertung der erhobenen Daten erfolgte mithilfe des statistischen Programms IBM Statistical Package for the Social Sciences (SPSS Statistics) Version 25.0 für Microsoft Windows 10. Die Überprüfung auf Normalverteilung bei intervallskalierten Variablen wurde mittels des Shapiro-Wilks-Tests ermittelt. Mittelwertsunterschiede zwischen zwei mindestens ordinalskalierten Gruppen wurden bei non parametrischen unabhängigen Stichproben mittels des Mann-Whitney-U-Tests ermittelt. Zusammenhänge von nicht intervallskalierten Variablen wurden mit dem X^2 -Test (Chi-Quadrat-Test) analysiert. Bei Stichprobengrößen einzelner Zellen <5 wurde stattdessen der exakte Test nach Fisher verwendet. Die Ergebnisse der genannten Tests galten bei $p < 0,05$ als signifikant. Mittelwerte und Standardabweichungen werden mit M und SD bezeichnet. Die Sensitivität entspricht dem Quotienten aus richtig positiven Ergebnissen und der Summe aus richtig positiven und falsch negativen Ergebnissen. Die Spezifität definiert den Quotienten aus richtig negativen Ergebnissen und der Summe aus falsch positiven und richtig negativen Ergebnissen. Die FNR wurde aus dem Quotienten aus falsch negativen Ergebnissen zur Gesamtzahl aller tatsächlich Erkrankten berechnet. Die Ermittlung der Daten und Berechnung der Statistik erfolgte durch die Autorin A. Fiedler nach Erlernung des Umgangs mit SPSS Statistics durch die *Medical Research School* Düsseldorf. Die Auswertung und Diskussion der Ergebnisse wurde von F. Reinhardt, F. Borgmeier und S. Mohrmann betreut.

2.7 Prädiktionsmodelle

Bei den Prädiktionsmodellen handelt es sich um Formeln, die es ermöglichen, eine Vorhersage über die Wahrscheinlichkeit von zusätzlichen NSLN nach positiven SLN zu treffen. In dieser Arbeit wurde die Kohorte auf ihre Auftretenswahrscheinlichkeit von NSLN Metastasen mithilfe des MSKCC-Nomogramms überprüft [142]. Es wurde untersucht, wie gut die Vorhersage in der Kohorte anhand der *Area under the curve* (AUC) war.

2.7.1 Receiver Operating Characteristic-Kurve

Die *Receiver operating characteristic*-Kurve (ROC-Kurve) stellt die Richtig-Positiv-Rate (=Sensitivität) und Falsch-Positiv-Rate (=1-Spezifität) eines Tests bei variablen Schwellenwerten graphisch dar. Für jeden berechneten Wert wird die Sensitivität in Relation zur Falsch-Positiv-Rate in ein Koordinatensystem eingetragen.

Auch ist es möglich, anhand der Fläche unter einer solchen Kurve (*Area under the curve* = AUC) die Qualität eines diagnostischen Tests zu interpretieren. Bei einem optimalen diagnostischen Test beträgt der Wert der AUC den Höchstwert = 1. Die richtig posi-

tiven Befunde erreichen hier bei niedrigen falsch positiven Befunden ihr Maximum und es bleibt bei einer hohen Sensitivität. Nimmt die niedrigste AUC von 0,5 an, verhält sich der diagnostische Test ebenso wie eine rein zufällige Einteilung der Patient:innen in positiv oder negativ (vgl. Abb. 6).

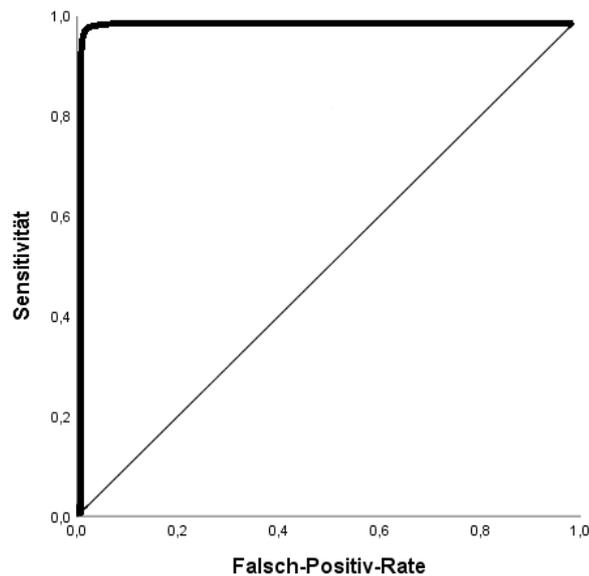


Abb. 6: ROC-Kurve

Die dicke Linie der Abbildung zeigt eine ideale ROC-Kurve mit einer AUC von 1. Die dünne Linie zeigt eine AUC von 0,5, entsprechend einer rein zufälligen Aufteilung der Patient:innen in positiv oder negativ durch den diagnostischen Test.

2.7.2 Memorial Sloan-Kettering Cancer Center-Nomogramm

Das Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC)-Nomogramm wurde 2003 veröffentlicht [142]. In die Berechnung der Auftretenswahrscheinlichkeit für zusätzliche NSLN-Metastasen fließen die Werte aus 8 Variablen ein: pathologisch bestimmte Tumorgöße, Tumortyp und Grading, lymphovaskuläre Infiltration, Multifokalität, Östrogenrezeptorstatus des Primärherdes, Methode der Detektion der SLN-Metastasen, Anzahl positiver SLN und Anzahl negativer SLN. Diese Variablen wurden in einen Online-Kalkulator der Webseite des MSKCC eingegeben (<http://nomograms.mskcc.org/breast/BreastAdditionalNonSLNMetastasesPage.aspx>). Es ergibt sich eine Prozentzahl, welche das Risiko für weitere NSLN-Metastasen darstellt.

3 Ergebnisse

3.1 Untersuchung der Zuverlässigkeit der intraoperativen Schnellschnitt-Analyse bei SLNE und deren Einfluss auf die Anzahl sekundärer ALNDs

3.1.1 Intraoperative Schnellschnitt-Analyse mittels Gefrierschnittanalyse

Die Ergebnisse der SLNE des Schnellschnittes wurden in einer Kreuztabelle den abschließenden histologischen Ergebnissen nach Einbettung der SLN gegenübergestellt (siehe Tabelle 2). Es lagen die Daten von 662 SLNEs vor, da bei 16 SLNEs die Daten des Schnellschnittergebnisses fehlen. Hiervon lagen bei 191 SLNEs (28,9%) SLN-Metastasen nach abschließender Einbettung vor. Bei 38 SLNEs (5,7%) zeigte sich ein rein mikrometastatischer Befall und bei 22 (3,3%) lediglich isolierte Tumorzellen der SLNs.

Im Schnellschnitt richtig negativ bzw. metastasenfrem identifiziert wurden 468 SLNEs (87,2%). Falsch negativ waren 69 SLNEs (12,8%). Hiervon lag bei 34,8% ein makrometastatischer Befall vor (24 Fälle). Falsch positiv war kein einziger Fall.

In 10 Fällen (1,5%) wurde im Schnellschnitt der Verdacht auf eine SLN-Metastasierung geäußert. Hiervon zeigten sich in 7 Fällen (70%) tatsächlich Metastasen. 5 Fälle wiesen nach dem Verdachtsfall im Schnellschnitt eine Makrometastase auf (50%).

| | | Abschließender SLN-Status nach Einbettung | | | | Gesamt |
|------------------------------|---------------------------------------|---|---------------------------|----------------|-----------------------|-----------------|
| | | Negativ | Positiv | | | |
| | | | Mindestens Makrometastase | Mikrometastase | Isolierte Tumorzellen | |
| SLN-Status im Schnellschnitt | | | | | | |
| Negativ | Anzahl | 468 | 24 | 26 | 19 | 537 |
| | % innerhalb Schnellschnitt | 87,2% | 4,5% | 4,8% | 3,5% | 100,0% |
| | % innerhalb abschließendem SLN-Status | 99,4% | 18,3% | 68,4% | 86,4% | 81,1% |
| Positiv | Anzahl | 0 | 102 | 11 | 2 | 115 |
| | % innerhalb Schnellschnitt | 0,0% | 88,7% | 9,6% | 1,7% | 100,0% |
| | % innerhalb abschließendem SLN-Status | 0,0% | 77,9% | 28,9% | 9,1% | 17,4% |
| V.a. | Anzahl | 3 | 5 | 1 | 1 | 10 |
| | % innerhalb Schnellschnitt | 30,0% | 50,0% | 10,0% | 10,0% | 100,0% |
| | % innerhalb abschließendem SLN-Status | 0,6% | 3,8% | 2,6% | 4,5% | 1,5% |
| Gesamt | | 471 (71,1%) | 131 (19,8%) | 38 (5,7%) | 22 (3,3%) | 662 (100,0%) |
| | | | 191 (28,9%) | | | |

Tabelle 2: Kreuztabelle SLN-Status im Schnellschnitt gegenüber abschließendem SLN-Status nach Einbettung

Eine Kreuztabelle des SLN-Status im Schnellschnitt gegenüber dem abschließenden histologischen Ergebnis nach Einbettung. Eine SLN-Metastasierung nach abschließender Einbettung lag bei 191 (28,9%) SLNEs vor. Im Schnellschnitt waren 69 Fälle (12,8%) falsch negativ. Hiervon fanden sich bei 24 SLNEs Makrometastasen. Falsch positiv zeigte sich kein einziger Fall. Der Verdacht auf eine Metastasierung wurde in 10 Fällen geäußert. Hier von waren 7 Fälle (70%) tatsächlich metastasiert. SLN=Sentinel-Lymphknoten, SLNE=Sentinellymphonodektomie.

Wertete man die Verdachtsfälle im Schnellschnitt als positiven SLN-Status, zeigte sich eine Sensitivität von 63,9% (115+7/191). Die Spezifität lag bei 99% (468/471). Alle falsch positiven Fälle waren lediglich als Verdacht auf eine Metastasierung gestellt worden. Die FNR betrug 36,1% (69/191).

Betrachtete man den rein makrometastatischen Befall inklusive der Verdachtsfälle als positiven Befund, fanden sich 24 falsch negative Fälle (3,6%). Hieraus ergaben sich eine Sensitivität von 81,7% (102+5/131), eine Spezifität von 96,6% (513/531) und eine FNR von 18,3% (24/131).

Im Jahr 2010 war der Anteil der falsch negativen Ergebnisse mit 13 von insgesamt 95 Untersuchungen am höchsten (13,7%) und sank in den Folgejahren auf 10 von insgesamt 124 Untersuchungen (8,1%) im Jahr 2013 ab (vgl. Abb. 7).

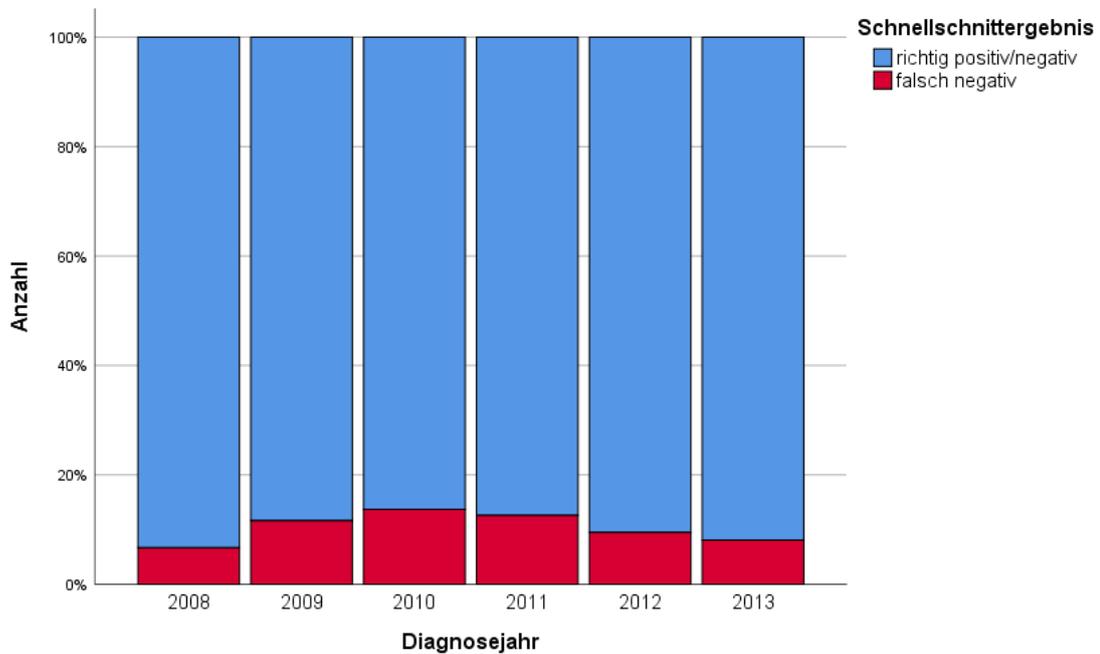


Abb. 7: Falschnegativergebnis im Schnellschnitt abhängig vom Diagnosejahr

Anzahl der Schnellschnittergebnisse abhängig vom Diagnosejahr. In rot markiert sind die falsch negativen Ergebnisse. Hier findet sich ein Maximum im Jahr 2010 mit 13 falsch negativen Ergebnissen von insgesamt 95 Schnellschnittuntersuchungen. Dies entspricht 13,7%.
 2008: 5 von 75 (6,7%); 2009: 13 von 112 (11,6%); 2010: 13 von 95 (13,7%); 2011: 15 von 119 (12,6%); 2012: 13 von 137 (9,5%); 2013: 10 von 124 (8,1%)

Im Vergleich der gewählten histopathologischen Methode der Detektion zeigte sich, dass 2010 die Metastasendetektion mittels IHC mit 44,8% (13/29 positiven SLN-Status) am höchsten war. Hierbei war auch die Metastasen-Detektion mittels Gefrierschnittanalyse (15/29 positiven SLN-Status, 51,7%) und nach abschließender histologischer Aufarbeitung mittels Serienschnitt sowie H&E am geringsten (1/29 positiven SLN-Status, 3,4%). In den Folgejahren sank die Anzahl an Detektionen mittels IHC wieder auf 25% (7/28 positiven SLN-Status) im Jahr 2013. Der Anteil an Detektionen mittels Gefrierschnittanalyse stieg wieder an (18/28 positiven SLN-Status, 64,3%) (vgl. Tabelle 3).

| Diagnosejahr | Methode der Detektion | | | | | | |
|--------------|-----------------------|-------|-----|-------|-------------------|-------|----------------------|
| | Gefrierschnitt | | IHC | | Serienschnitt H&E | | Positiver SLN-Status |
| 2008 | 19 | 76% | 3 | 12% | 3 | 12% | 25 |
| 2009 | 16 | 55,2% | 11 | 37,9% | 2 | 6,9% | 29 |
| 2010 | 15 | 51,7% | 13 | 44,8% | 1 | 3,4% | 29 |
| 2011 | 20 | 52,6% | 14 | 36,8% | 4 | 10,5% | 38 |
| 2012 | 27 | 64,3% | 13 | 31% | 2 | 4,8% | 42 |
| 2013 | 18 | 64,3% | 7 | 25% | 3 | 10,7% | 28 |
| Gesamt | 115 | 60,2% | 61 | 31,9% | 15 | 7,9% | 191 |

Tabelle 3: Methode der Detektion abhängig vom Diagnosejahr

Hier zeigt sich tabellarisch aufgetragen die Methode der Detektion aller positiven Lymphknotenstatus abhängig vom Diagnosejahr. Es findet sich eine Zunahme der Metastasen-nachweise mittels Zytokeratin-Immunhistochemie (IHC) im Jahr 2010 mit Abnahme des Nachweises mittels Gefrierschnitt und Serienschnitt Hämatoxylin-Eosin-Färbung (H&E), welche sich in den folgenden Jahren wieder umkehrt.

3.1.2 Einfluss auf ALNDs

Insgesamt wurden unter den 678 SLNEs 154 ALNDs durchgeführt (22,7%). 41 ALNDs waren sekundär (26,6%), hiervon erfolgten 5 ALNDs nach neoadjuvanter Therapie und wurden daher in den weiteren Berechnungen ausgeschlossen (12,2%). Es verblieben 36 sekundäre ALNDs (23,4%) (vgl. Abb. 8). Bei 90,2% der Fälle mit positivem SLN-Status im Schnellschnitt erfolgte eine primäre ALND (101/115). Ein Fall mit Verdacht auf eine Metastasierung erhielt eine primäre ALND (10%, 1/10).

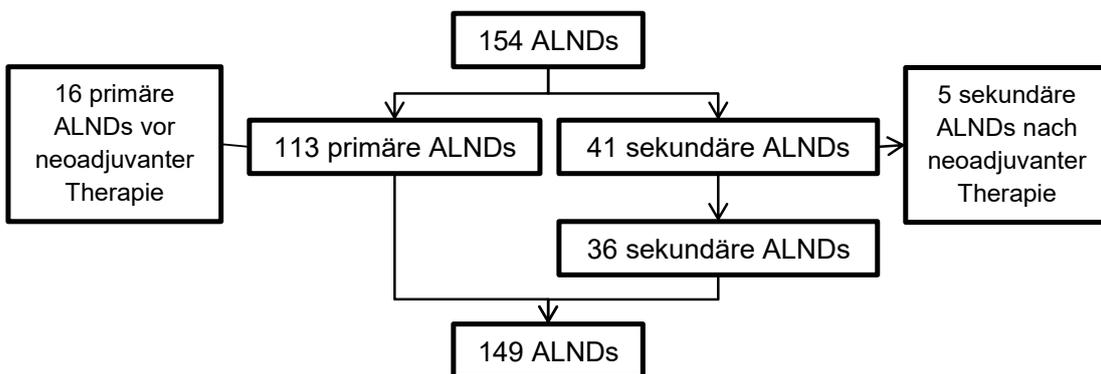


Abb. 8: Flussdiagramm der ALNDs

Die Abbildung zeigt die Anzahl an ALNDs getrennt nach primären und sekundären ALNDs. 5 sekundäre ALNDs wurden ausgeschlossen, da diese nach neoadjuvanter Therapie stattfanden. Insgesamt wurden 149 ALNDs ausgewertet. ALND=Axilladisektion.

Von 69 falsch negativen SLN-Status im Schnellschnitt wurde bei 34 Fällen (49,3%) eine ALND durchgeführt. Hiervon waren 28 ALNDs sekundär (82,4%). Dies entsprach 77,8% aller sekundären ALNDs (28/36) und 40,6% aller falsch negativen SLNE (28/69). Bei 7 dieser 28 sekundären ALNDs (25%) nach falsch negativem Schnellschnitt zeigten sich weitere NSLN-Metastasen. Betrachtete man auch hier nur den makrometastatischen Befall, erhielten 70,8% eine sekundäre ALND (17/24). Hiervon wiesen 5 Fälle (29,4%) weitere NSLN-Metastasen auf. Unter allen sekundären ALNDs fanden sich bei 27,8% (10/36) weitere NSLN-Metastasen.

Insgesamt erfüllten von allen 678 SLNEs 357 Fälle (52,7%) die ACOSOG Z0011-Kriterien. Hiervon erhielten 13,7% (49 Fälle) eine ALND. 12 dieser ALNDs waren sekundär (24,5%). Von den Fällen mit erfüllten Z0011-Kriterien und sekundärer ALND hatten 16,7% weitere NSLN-Metastasen (2 Fälle). Wurden die Kriterien nicht erfüllt, erhielten 100 Fälle eine ALND (100/321, 31,2%). Hiervon waren es 24 Fälle (24%), die eine sekundäre ALND erhielten. Von diesen wiesen 33,3% (8 Fälle) positive NSLN auf. Dieser Zusammenhang war nicht signifikant ($p=0,438$) (vgl. Tabelle 4).

| | NSLN positiv | NSLN negativ | p-Wert |
|-------------------------------|--------------|--------------|--------|
| Z0011-Kriterien erfüllt | 2 (16,7%) | 10 (83,3%) | 0,438 |
| Z0011-Kriterien nicht erfüllt | 8 (33,3%) | 16 (66,7%) | |

Tabelle 4: NSLN-Status bei sekundärer ALND in Abhängigkeit der Z0011-Kriterien

Die Tabelle zeigt die NSLN-Metastasierung bei sekundärer ALND abhängig von der Erfüllung der Z0011-Kriterien. Im Vergleich finden sich bei nicht erfüllten Z0011-Kriterien häufiger NSLN-Metastasen. Dieser Zusammenhang ist jedoch nicht signifikant. Exakter Test nach Fisher= $p=0,438$. NSLN=Non-Sentinellymphknoten, ALND=Axilladisektion.

3.2 NSLN-Status

Es lagen die Daten von 149 Fällen vor, da 5 ALNDs sekundär nach neoadjuvanter Therapie erfolgten und somit ausgeschlossen wurden (vgl. Abb. 8).

3.2.1 NSLN-Status in Abhängigkeit von SLN-Status im intraoperativen Schnellschnitt

Es lagen die Daten von 146 Fällen vor, da bei 3 Fällen keine intraoperative Schnellschnittdiagnostik durchgeführt wurde.

Von den 146 vorliegenden Patientendaten wurden bei 101 Fällen (69,2%) im intraoperativen Schnellschnitt SLN-Metastasen festgestellt. Hiervon hatten 48 Fälle (47,5%) nach ALND weitere NSLN-Metastasen. Demgegenüber lagen also in 53 Fällen (52,5%) keine weiteren NSLN-Metastasen vor (vgl. Abb. 9).

Bei 5 Fällen (3,4%) wurde in der intraoperativen Schnellschnitt-Analyse der Verdacht auf eine SLN-Metastasierung geäußert. Von diesen Verdachtsfällen hatten 2 (40%) weitere NSLN-Metastasen.

Bei 40 Fällen (27,4%) mit negativen SLN-Status im intraoperativen Schnellschnitt wurde trotzdem eine ALND vorgenommen. Hier lagen bei 16 Fällen (40%) weitere NSLN-Metastasen vor.

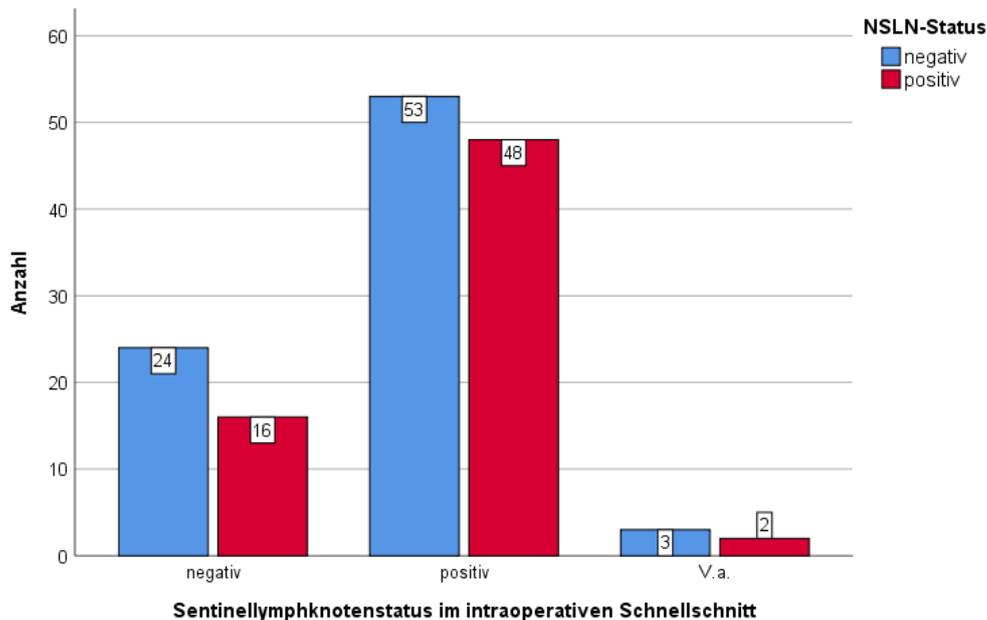


Abb. 9: NSLN-Status abhängig von SLN-Status im intraoperativen Schnellschnitt

Gruppierendes Balkendiagramm zum Vergleich des SLN-Status im intraoperativen Schnellschnitt in Bezug auf den NSLN-Status bei Patient:innen, welche abschließend eine ALND erhielten. 53 Patient:innen (52,5%) hatten trotz positiver SLN keine weitere NSLN-Metastasierung. NSLN=Non-Sentinellymphknoten

3.2.2 NSLN-Status in Abhängigkeit von SLN-Status nach abschließender Histologie

Insgesamt lagen in 66 Fällen (44,3%) NSLN-Metastasen vor. 83 Fälle (55,7%) hatten keine weiteren NSLN-Metastasen.

81,8% der positiven NSLN-Status (54/66) hatten einen SLN-Befall mit Makrometastasen. Dies entsprach 45,4% aller Fälle mit Nachweis von Makrometastasen in der SLNE (54/119). Dementsprechend hatten 54,6% (65 Fälle) trotz Nachweis von Makrometastasen in der SLNE keine weiteren NSLN-Metastasen. 4 Fälle (6,1% aller 66 positiven NSLN-Status bzw. 22,2% der 18 Fälle mit rein mikrometastatischen Metastasierungen) hatten einen reinen mikrometastatischen Befall der SLN und ein Fall (1,5% aller 57 positiven NSLN-Status bzw. 50% der zwei Fälle mit Nachweis isolierter Tumorzellen)

einen reinen Befall mit isolierten Tumorzellen. Von diesen 5 positiven NSLN-Status mit Metastasengröße unter 2mm hatten 4 Fälle (80%) zuvor präoperativ in der klinischen Diagnostik pathologische Lymphknoten. Die genannten Verteilungen sind Abb. 10 zu entnehmen.

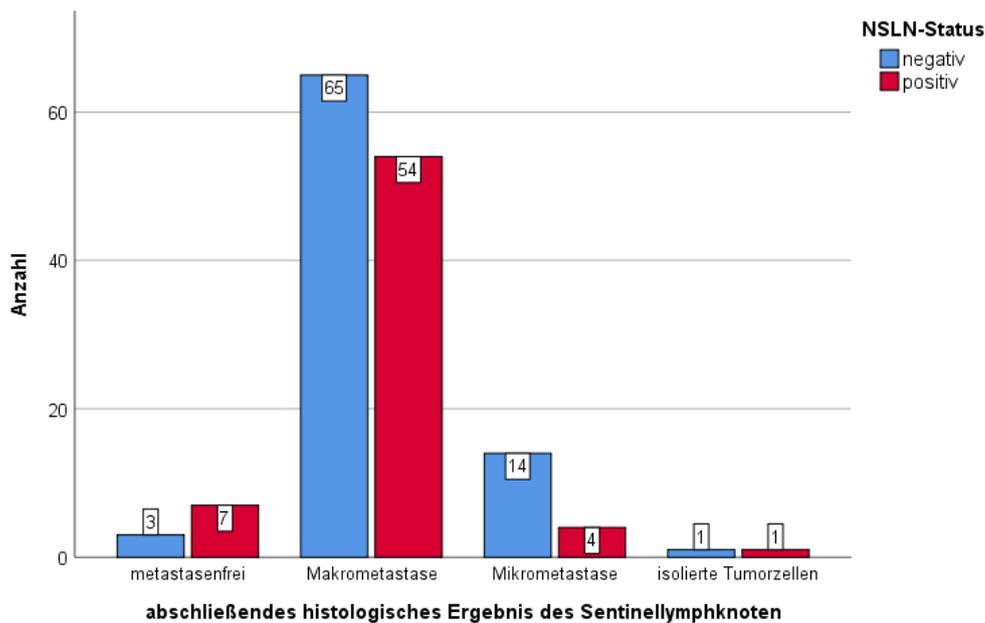


Abb. 10: NSLN-Status abhängig vom abschließenden histologischen Ergebnis der SLNE
 Gruppierendes Balkendiagramm zum Vergleich des SLN-Status und der -Metastasengröße in Bezug auf den NSLN-Status. 65 Fälle (54,6%) hatten trotz Makrometastasierung keine weiteren NSLN-Metastasen. NSLN=Non-Sentinellymphknoten

In 10 Fällen (6,7%) erfolgte trotz tumorfreier SLN eine Entnahme von NSLN mittels ALND. Hiervon hatten 7 Fälle (70%), trotz negativer SLN, einen Nachweis von Metastasen der NSLN. Von diesen 7 Fällen hatten 4 Fälle (57,1%) bereits klinisch auffällige Lymphknoten in der präoperativen Diagnostik, weshalb eine ALND erfolgte. In einem Fall lag bereits eine Fernmetastasierung bei Diagnosestellung vor. Ein Fall zeigte lediglich in einem der NSLN eine Mikrometastase. Bei der letzten Patientin war eine Radioaktivität im Lymphknoten nach Sentinelszintigraphie zu verzeichnen. Der Lymphknoten wurde jedoch aufgrund der geringen Radioaktivität (27 Counts) als NSLN bezeichnet. Hier hat sich schließlich eine Metastase gezeigt.

3.2.3 NSLN-Status in Abhängigkeit von den Z0011-Kriterien

Von den 149 Fällen erfüllten 49 (32,9%) die Z0011-Kriterien. Diese wiesen zu 28,6% positive NSLN-Status auf (14 Fälle). Wurden die Kriterien nicht erfüllt, wiesen 52% der Fälle (52/100) NSLN-Metastasen auf. Dieser Zusammenhang war signifikant ($\chi^2(1)=7,316$, $p=0,007$).

3.3 Feststellung prädiktiver Faktoren, die mit dem Vorliegen von NSLN-Metastasen korrelieren

In Bezug auf den NSLN-Status wurden die folgenden Variablen untersucht: Alter, Tumorgröße, histologischer Tumortyp, histologisches Grading, lymphovaskuläre Invasion, Multifokalität/Multizentrität, Östrogen-, Progesteron- und HER2-Rezeptorstatus und die Methode der Detektion. Zudem wurde die Anzahl positiver und negativer SLN hinsichtlich des NSLN-Status untersucht.

Nach univariater Analyse zeigten sich folgende Parameter signifikant: durchschnittliche Tumorgröße ($p=0,008$), histologischer Tumortyp ($p=0,015$), Lymphbahninfiltration ($p=0,003$), Östrogenrezeptorstatus ($p=0,021$), Metastasengröße ($p<0,001$), Anzahl positiver SLN ($p=0,016$) und Anzahl negativer SLN ($p=0,023$).

Das Alter der Patient:innen war nicht normalverteilt. Es zeigte sich, dass sich das Alter der NSLN positiven Fälle ($M=57,52$ Jahre, $SD=14,168$) nicht signifikant vom Alter der NSLN negativen Fälle ($M=56,27$ Jahre, $SD=12,438$) unterschied (vgl. Tabelle 5) ($p=0,577$). Im Vergleich der Patientengruppen älter versus jünger als 50 Jahre zeigte sich ebenfalls kein signifikanter Zusammenhang ($p=0,525$).

| Variable | NSLN positiv | NSLN negativ | p-Wert |
|-----------------|--------------|--------------|--------|
| Anzahl | 66 (44,3%) | 83 (55,7%) | |
| Alter | 57,52 Jahre | 56,27 Jahre | 0,577 |
| Alter \leq 50 | 26 (41,3%) | 37 (58,7%) | 0,525 |
| Alter $>$ 50 | 40 (46,5%) | 46 (53,5%) | |

Tabelle 5: NSLN-Status der Kohorte und abhängig vom Alter

Vergleich des Alters der Patient:innen in Bezug auf den NSLN-Status. Das numerische Alter unterscheidet sich in den beiden Gruppen nicht signifikant; $U=2593,00$, $z=-0,558$, $p=0,577$, zweiseitig getestet. Ebenso verhält es sich für das nominale Alter; $X^2(1)=0,405$, $p=0,525$. NSLN=Non-Sentinellymphknoten

3.3.1 Histologische Tumoreigenschaften

Es lagen in 148 Fällen Angaben zur durchschnittlichen Tumorgröße vor. Die durchschnittliche Tumorgröße der NSLN positiven Fälle lag bei 29,36mm ($SD=14,568$ mm). Dem gegenüber lag bei NSLN negativen Fällen eine durchschnittliche Tumorgröße von 23,07mm ($SD=11,833$ mm) vor. Betrachtete man nur die Subgruppe der NSLN negativen Fälle konnte eine Normalverteilung angenommen werden. Die Variable Tumorgröße der gesamten Kohorte (NSLN positive und negative Fälle) war nicht normalverteilt, sodass bei den Berechnungen nicht parametrische Tests angewandt wurden. Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied ($p=0,008$). Das auf der Tumorgröße basierende T-

Stadium zeigte sich ebenfalls signifikant unterschiedlich in beiden Gruppen ($p < 0,001$). Diese Ergebnisse werden in Abb. 11 noch einmal verdeutlicht.

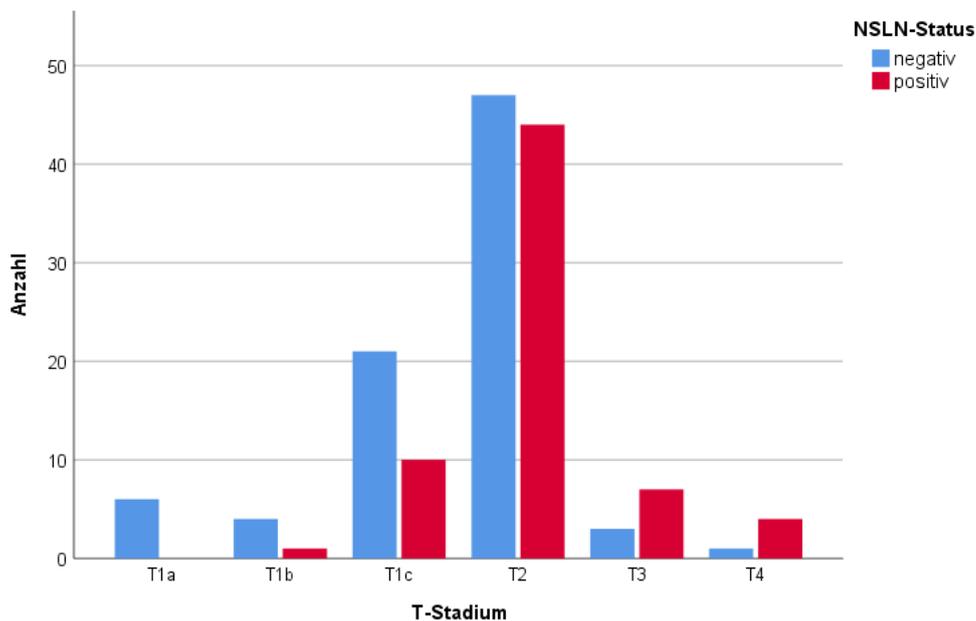


Abb. 11: NSLN-Status abhängig vom T-Stadium

Gruppierendes Balkendiagramm zum Vergleich der Tumorstadiume in Bezug auf den NSLN-Status. Es zeigt sich ein gehäuftes Auftreten von NSLN-Metastasen bei zunehmender Tumorstadiume. Numerisch zeigt sich ein signifikanter Unterschied; $U=2022,50$, $z=-2,639$, $p=0,008$, zweiseitig getestet. Auch die ordinalskalierte Variable wies einen signifikanten Unterschied auf; $U=1919,00$, $z=-3,487$, $p < 0,001$, zweiseitig getestet. NSLN=Non-Sentinellymphknoten

Lagen NSLN-Metastasen vor, fand sich häufiger [17 Fälle (65,4%)] ein invasiv lobulärer Tumor, wohingegen bei negativen NSLN häufiger ein invasiv duktaler Typ [70 Fälle (58,8%)] oder ein Tumor einer anderen Typisierung [4 Fälle (100%)] vorlag (vgl. Tabelle 6). Dieser Zusammenhang war signifikant ($p=0,015$).

Das histologische Grading zeigte keinen signifikanten Zusammenhang mit dem Auftreten von NSLN-Metastasen ($p=0,656$) (vgl. Tabelle 6).

Bei positiven NSLN fand sich häufiger eine Infiltration der Lymphbahnen (=L1) [40 Fälle (63,5%)]. Demgegenüber wurden bei negativen NSLNs häufiger der SLN-Status als L0 klassifiziert [45 Fälle (61,6%)]. Dieser Zusammenhang zeigte sich signifikant ($p=0,003$) (vgl. Tabelle 6). Es lagen die Daten von 136 Fällen vor.

Lagen multiple Tumorherde der Mamma vor, fanden sich bei 15 Fällen (50%) positive NSLNs. Es zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang ($p=0,482$) (vgl. Tabelle 6).

| Variable | NSLN positiv | NSLN negativ | p-Wert |
|--------------------------|--------------|--------------|--------------|
| Histologischer Tumortyp | | | 0,015 |
| Invasiv duktal | 49 (41,2%) | 70 (58,8%) | |
| Invasiv lobulär | 17 (65,4%) | 9 (34,6%) | |
| Andere | 0 (0%) | 4 (100%) | |
| Histologisches Grading | | | 0,656 |
| 1 | 4 (44,4%) | 5 (55,6%) | |
| 2 | 42 (42,9%) | 56 (57,1%) | |
| 3 | 20 (47,6%) | 22 (52,4%) | |
| Lymphbahninfiltration | | | 0,003 |
| Ja | 40 (58,8%) | 28 (41,2%) | |
| Nein | 23 (33,8%) | 45 (66,2%) | |
| Multiple Herde der Mamma | | | 0,482 |
| Ja | 15 (50%) | 15 (50%) | |
| Nein | 51 (42,9%) | 68 (57,1%) | |

Tabelle 6: NSLN-Status abhängig von Tumorgröße, histologischem Tumortyp, Lymphbahninfiltration und multipler Herde der Mamma

Vergleich des histologischen Tumortyps, Gradings, der Lymphbahninfiltration und des Auftretens multipler Herde in Bezug auf den NSLN-Status. Es zeigt sich ein signifikanter Zusammenhang bei dem histologischen Tumortyp und dem Befall der Lymphbahnen. Histologischer Tumortyp: $X^2(2)=8,336$, $p=0,015$. Histologisches Grading: $U=2642,00$, $z=-0,445$, $p=0,656$, zweiseitig getestet. Lymphbahnbefall: $X^2(1)=8,546$, $p=0,003$. Multiple Herde: $X^2(1)=0,495$, $p=0,482$. NSLN=Non-Sentinellymphknoten

3.3.2 Immunhistochemische Tumoreigenschaften

Ein positiver Östrogenrezeptorstatus zeigte sich signifikant häufiger bei positiven NSLNs ($p=0,021$) (vgl. Tabelle 7).

Progesteron- ($p=0,31$) und HER2-Rezeptorstatus ($p=0,725$) zeigten jeweils keinen signifikanten Zusammenhang zum Auftreten von NSLN-Metastasen (vgl. Tabelle 7).

| Variable | NSLN positiv | NSLN negativ | p-Wert |
|---------------------------|--------------|--------------|--------------|
| Östrogenrezeptorstatus | | | 0,021 |
| Positiv | 63 (47,7%) | 69 (52,3%) | |
| Negativ | 3 (17,6%) | 14 (82,4%) | |
| Progesteronrezeptorstatus | | | 0,31 |
| Positiv | 56 (46,3%) | 65 (53,7%) | |
| Negativ | 10 (35,7%) | 18 (64,3%) | |
| HER2-Rezeptorstatus | | | 0,725 |
| Positiv | 12 (41,4%) | 17 (58,6%) | |
| Negativ | 54 (45%) | 66 (55%) | |

Tabelle 7: NSLN-Status abhängig von Östrogen-, Progesteron- und HER2-Rezeptorstatus

Vergleich der Rezeptorstatus des Tumors in Bezug auf den NSLN-Status. Es besteht ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten von NSLN-Metastasen und Östrogenrezeptorstatus; Exakter Test nach Fisher= $p=0,021$. Progesteronrezeptorstatus: $X^2(1)=1,029$, $p=0,31$; Her2-Rezeptorstatus: $X^2(1)=0,124$, $p=0,725$. NSLN=Non-Sentinellymphknoten

3.3.3 Pathologische Aufarbeitung

Es lagen von 146 Fällen Daten zur Methodik der histologischen Metastasen-Detektion vor, da in 3 Fällen weder in den SLN noch NSLN Metastasen gefunden wurden. Bei negativem NSLN-Status wurde die Metastasierung häufiger mittels Zytokeratin-Immunhistologie (=IHC) [18 Fälle (72%)] und abschließender histologischer Aufarbeitung (=Serienschnitt H&E) [9 Fälle (64,3%)]. Bei Nachweis von NSLN-Metastasen wurde bei 81,8% die Metastasierung mittels Gefrierschnittanalyse festgestellt (54/66). Es bestand kein signifikanter Zusammenhang ($p=0,096$) (vgl. Tabelle 8).

| Methode der Detektion | NSLN positiv | NSLN negativ |
|-----------------------|--------------|--------------|
| Gefrierschnitt | 54 (50,5%) | 53 (49,5%) |
| IHC | 7 (28%) | 18 (72%) |
| Serienschnitt H&E | 5 (35,7%) | 9 (64,3%) |

Tabelle 8: NSLN-Status abhängig von Methode der Metastasen-Detektion

Das Auftreten von NSLN-Metastasen abhängig von der Methode der Metastasen-Detektion ist nicht signifikant. $X^2(2)=4,693$, $p=0,096$, NSLN=Non-Sentinellymphknoten, IHC=Zytokeratin-Immunhistochemie, H&E=Hämatoxylin-Eosin-Färbung

Bei 14 Fällen der mittels IHC identifizierten positiven SLN lagen Makrometastasen (56%) vor. Hiervon wiesen 4 Fälle eine weitere NSLN-Metastasierung auf (28,6%). Bei 10 Fällen wurden Mikrometastasen (40%) und bei einem Fall isolierte Tumorzellen mittels IHC detektiert (4%). Zwei der Fälle mit Mikrometastasen und der Fall mit isolierten Tumorzellen in der IHC wiesen anschließend NSLN-Metastasen auf (20% der Mik-

rometastasen und 100% der isolierten Tumorzellen). Diese Fälle hatten präoperativ eine klinisch auffällige Axilla. Keiner der positiven NSLN-Status und initialer Metastasen-Detektion mittels IHC erfüllte die Z0011-Kriterien (4 Fälle mit bereits klinisch auffälliger Axilla und 3 Fälle mit ME).

3.3.4 SLN-Metastasierung

Es zeigen sich bei positiven NSLN-Status höhere Anzahlen an SLN-Metastasen. Abb. 12 zeigt, dass bei lediglich einem metastasenbefallenen SLN bei 58 Fällen (66,7%) keine weitere NSLN-Metastasierung auftrat, während mit steigender Anzahl an befallenen SLN auch die prozentuale Anzahl an Fällen mit NSLN-Metastasierung stieg (vgl. Tabelle 9). Dies war ein signifikanter Unterschied bei nicht normalverteilter Variable ($p=0,016$).

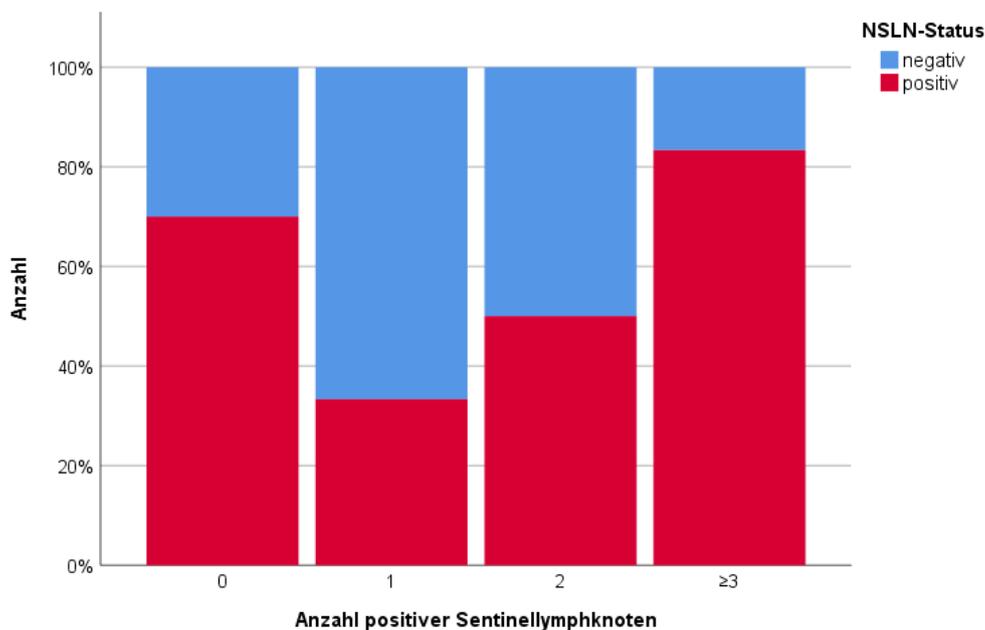


Abb. 12: NSLN-Status abhängig von Anzahl befallener SLN

Balkendiagramm zum Vergleich der Anzahl an SLN-Metastasen in Bezug auf den NSLN-Status. Mit steigender Anzahl an SLN-Metastasen steigt die prozentuale Anzahl an Fällen mit positiven NSLN; NSLN positiv: $M=1,58$, $SD=1,068$, NSLN negativ: $M=1,30$, $SD=0,777$; $U=2070,5$, $z=-2,407$, $p=0,016$, zweiseitig getestet. Es finden sich 7 Fälle, welche trotz negativer SLN eine NSLN-Metastasierung zeigen. SLN=Sentinel-Lymphknoten, NSLN=Non-Sentinellymphknoten

Des Weiteren zeigte sich ein Zusammenhang zwischen Anzahl negativer SLN in Bezug zum NSLN-Status. Lag die Anzahl an negativen SLN bei 0, folglich waren also alle SLN metastasiert, fanden sich bei 38 Fällen (52,1%) NSLN-Metastasen. Mit steigender Anzahl an negativen SLNs nahm die Anzahl der Fälle mit NSLN-Metastasen ab (vgl. Abb. 13 und Tabelle 9). Bei nicht normalverteilter Variable zeigten sich signifikant weniger negative SLNs bei positiven NSLN- als bei negativen NSLN-Status ($p=0,023$).

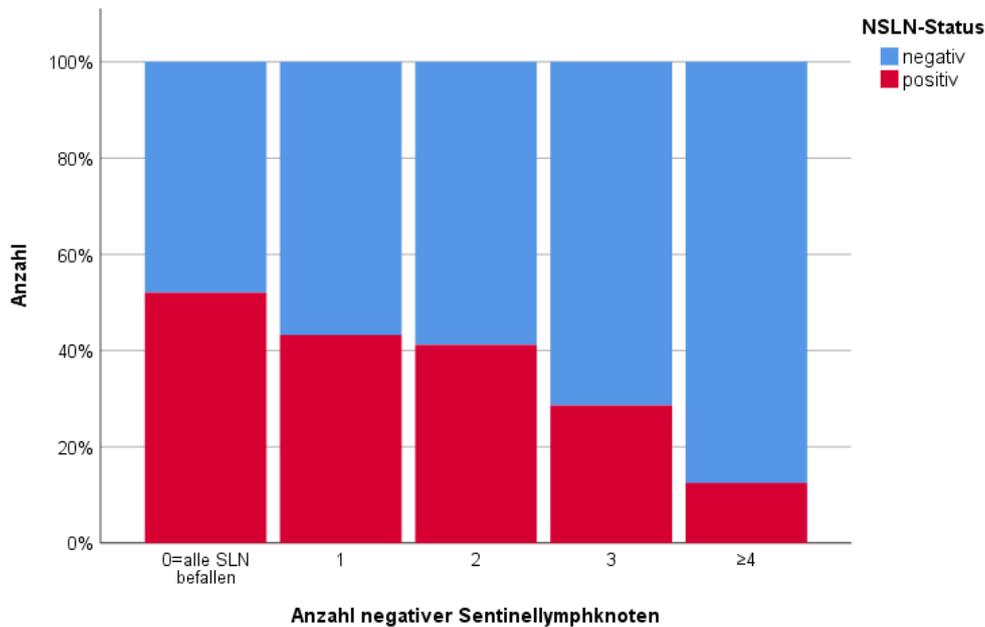


Abb. 13: NSLN-Status abhängig von Anzahl negativer SLN

Das Balkendiagramm zeigt einen Vergleich der Anzahl an negativen SLN in Bezug auf den NSLN-Status. Mit steigender Anzahl an negativen SLN treten positive NSLN seltener auf; positive NSLNs: $M=0,71$, $SD=1,049$, negative NSLNs: $M=1,3$, $SD=1,695$; $U=2184,500$, $z=-2,279$, $p=0,023$, zweiseitig getestet. SLN=Sentinel-Lymphknoten, NSLN=Non-Sentinellymphknoten

Von 82 Fällen (55%) lagen Daten zum extrakapsulären Metastasenwachstum vor. Bei 42 Fällen (51,2%) lag ein extrakapsuläres Wachstum vor. Hiervon wiesen 22 Fälle (52,4%) weitere NSLN-Metastasen auf. Überschritt die Metastase nicht die Kapsel, fanden sich bei 26 Fällen (65%) keine weiteren Metastasen. Dieser Unterschied war nicht signifikant ($X^2(1)=2,513$, $p=0,113$).

Die Größe der größten Metastase der SLN lag von 105 Fällen (70,5%) vor. Hier zeigte sich bei nicht normalverteilter Variable ein signifikanter Unterschied zwischen positiven NSLNs ($M=8,72\text{mm}$, $SD=6,58\text{mm}$) und negativen NSLNs ($M=4,91\text{mm}$, $SD=4,095\text{mm}$) ($U=800,500$, $z=-3,527$, $p<0,001$).

Tabelle 9 stellt die genannten Ergebnisse zum NSLN-Status in Abhängigkeit von der Anzahl der positiven und negativen SLN sowie extrakapsulärem Wachstum und Metastasengröße dar.

| Variable | NSLN positiv | NSLN negativ | p-Wert |
|--------------------------|--------------|--------------|------------------|
| Anzahl positiver SLN | 1,58 | 1,30 | 0,016 |
| 0 | 7 (70%) | 3 (30%) | |
| 1 | 29 (33,3%) | 58 (66,7%) | |
| 2 | 20 (50%) | 20 (50%) | |
| ≥3 | 10 (83,3%) | 2 (16,7%) | |
| Anzahl negativer SLN | 0,71 | 1,3 | 0,023 |
| 0 | 38 (52,1%) | 35 (47,9%) | |
| 1 | 16 (43,2%) | 21 (56,8%) | |
| 2 | 7 (41,2%) | 10 (58,8%) | |
| 3 | 4 (28,6%) | 10 (71,4%) | |
| ≥4 | 1 (12,5%) | 7 (87,5%) | |
| Extrakapsuläres Wachstum | | | 0,113 |
| Ja | 22 (52,4%) | 20 (47,6%) | |
| Nein | 14 (35%) | 26 (65%) | |
| SLN-Metastasengröße | 8,72mm | 4,91mm | <0,001 |

Tabelle 9: NSLN-Status abhängig von SLN-Metastasierung, extrakapsulärem Wachstum und SLN-Metastasengröße

Vergleich der Anzahl an positiven und negativen SLN in Bezug auf den NSLN-Status. Es zeigt sich ein signifikanter Unterschied zum Auftreten von NSLN-Metastasen mit steigender Anzahl an positiven und negativen SLN (Anzahl positiver SLN: $U=2070,5$, $z=-2,407$, $p=0,016$, zweiseitig getestet; Anzahl negativer SLN: $U=2184,500$, $z=-2,279$, $p=0,023$, zweiseitig getestet). Darüber hinaus zeigt sich ein signifikanter Unterschied in der Metastasengröße ($U=800,500$, $z=-3,527$, $p<0,001$). Beim extrakapsulärem Wachstum findet sich kein signifikanter Unterschied ($X^2(1)=2,513$, $p=0,113$). SLN=Sentinel-Lymphknoten, NSLN=Non-Sentinel-Lymphknoten

3.4 MSKCC-Nomogramm

Im Folgenden wird das MSKCC-Nomogramm als Prädiktionsmodell zur Vorhersagbarkeit von weiteren NSLN-Metastasen bei positiven SLN auf seine Anwendbarkeit in dem Brustzentrum des UKD überprüft.

3.4.1 Vergleich des MSKCC-Nomogramm in Abhängigkeit des NSLN-Status

Eine ALND vor neoadjuvanter Therapie erfolgte in 149 Fällen. Bei 10 Fällen lag ein negativer SLN-Status vor (vgl. Kapitel 3.2.2), sodass das MSKCC-Nomogramm nicht angewandt werden konnte. Bei 17 Fällen fehlten nach Aktenlage einzelne Variablen der MSKCC-Formel, sodass eine Berechnung ebenfalls nicht möglich war.

Von den verbliebenen 122 Fällen waren 67 NSLN-Status negativ mit einem Mittelwert des MSKCC-Nomogramms von 38,76% (SD 22,986%). In der Gruppe der positiven

NSLN-Status fanden sich 55 Fälle mit einem Mittelwert des MSKCC-Nomogramms von 57,4% (SD 22,239%). Für die Gruppe der NSLN-Status negativen Fälle konnte von einer Normalverteilung ausgegangen werden. Die gesamte Kohorte zeigte jedoch in der Variable der MSKCC-Werte keine Normalverteilung, sodass im Weiteren eine non parametrische Testung erfolgte. Die Mittelwertsunterschiede waren signifikant ($p=0,001$). Es traten, wie in Abb. 14 verdeutlicht, jedoch sowohl für negative als auch positive NSLN-Status ähnliche Streuungen des MSKCC-Nomogramms mit sich überschneidenden Quartilenabständen auf (NSLN-Status negativ: Min. 5%, Max. 92%; NSLN-Status positiv: Min. 4%, Max. 93%).

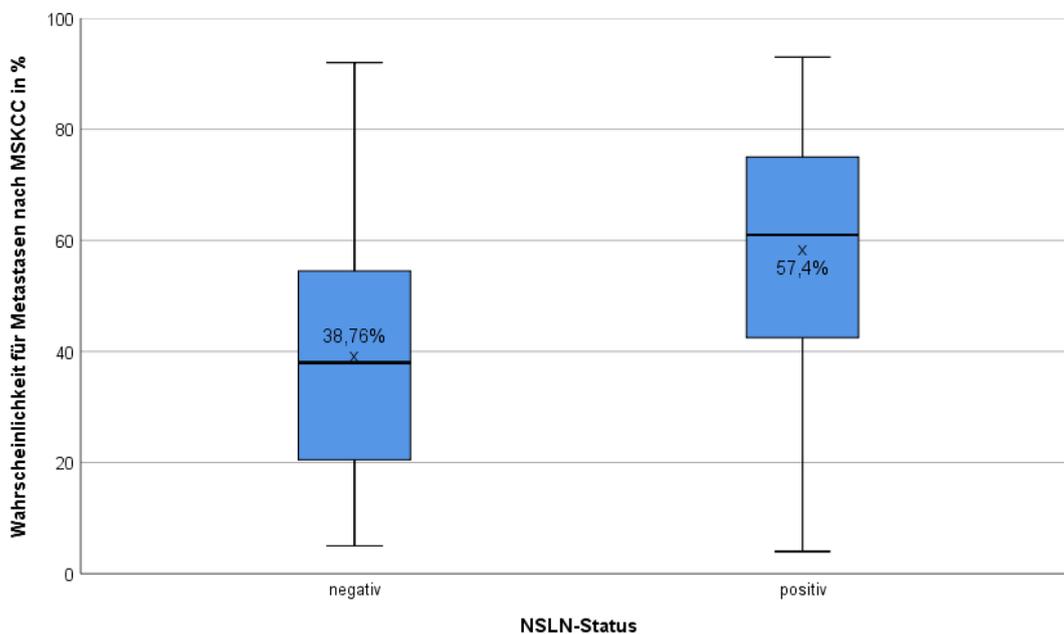


Abb. 14: Boxplot zum MSKCC-Nomogramm gruppiert nach NSLN-Status

Gruppiertes Boxplotdiagramm zum Vergleich des MSKCC-Nomogramms in Bezug auf negativen und positiven NSLN-Status. Bei positiven NSLN-Status zeigten sich höhere MSKCC-Werte; $U=1018,00$, $z=-4,243$, $p=0,001$, zweiseitig getestet. Die minimalen und maximalen Werte sind in beiden Gruppen nahezu identisch. X=Mittelwert, NSLN=Non-Sentinellymphknoten

Schließt man nur die Fälle ein, welche die Z0011-Kriterien nicht erfüllten, lagen 80 Fälle vor. Hiervon hatten 51,3% der Fälle weitere NSLN-Metastasen (41 Fälle). Hier zeigte sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied der Mittelwerte des MSKCC-Nomogramms zwischen NSLN negativen und positiven Fällen bei non parametrischer Variable (NSLN-Status negativ $M=40,67\%$, $SD=23,321\%$ vs. NSLN-Status positiv $M=60,02\%$, $SD=23,402\%$). Eine weite Streuung der MSKCC-Werte fand sich auch hier in beiden Gruppen (NSLN-Status negativ: Min. 6%, Max. 92%, NSLN-Status positiv: Min. 4%, Max. 93%) (vgl. Abb. 15).

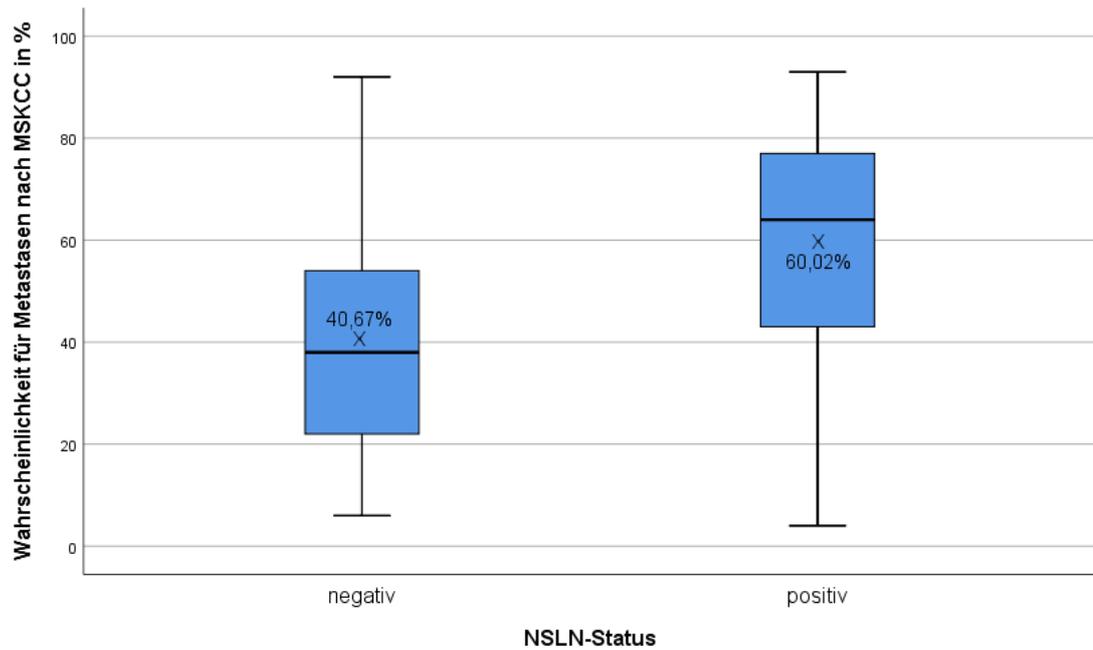


Abb. 15: Boxplot zum MSKCC-Nomogramm gruppiert nach NSLN-Status bei nicht erfüllten Z0011-Kriterien

Das Boxplotdiagramm zeigt die mittels MSKCC-Nomogramm errechnete Wahrscheinlichkeit für NSLN-Metastasen gruppiert nach tatsächlichem NSLN-Status. Es fanden sich signifikante Unterschiede der Mittelwerte mit höheren Werten in der NSLN-Status-positiv-Gruppe, bei jedoch ähnlicher Streuung der Werte; $U=443,5$, $z=-3,427$, $p=0,001$, zweiseitig getestet. NSLN=Non-Sentinellymphknoten.

3.4.2 ROC-Kurve

Von dem MSKCC-Nomogramm wurde die ROC-Kurve berechnet. Zur Darstellung und Interpretation einer ROC Kurve siehe Kapitel 2.7.1.

Abb. 16 zeigt die ROC-Kurve des MSKCC-Nomogramms. Die AUC lag bei 0,72.

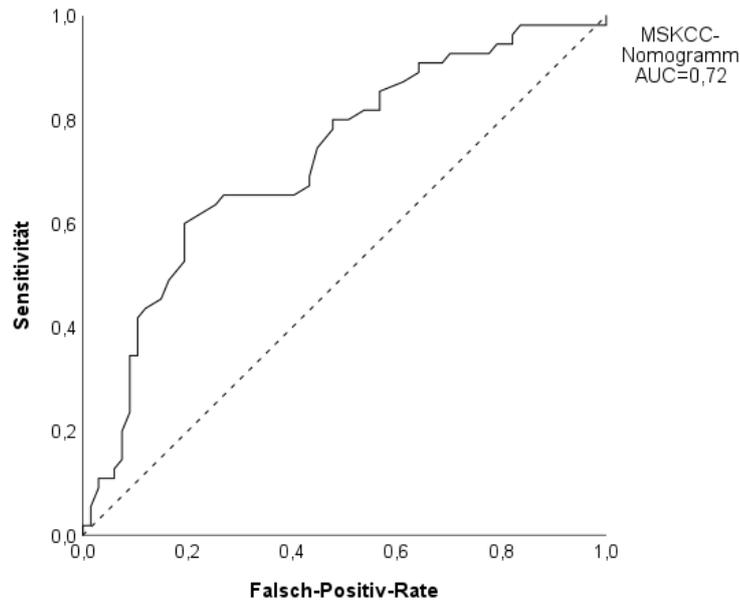


Abb. 16: ROC-Kurve zum MSKCC-Nomogramm

Abgebildet wird die ROC-Kurve des MSKCC-Nomogramms (durchgezogene Linie). Die AUC beträgt 0,72. Die gestrichelte Linie entspricht einer AUC von 0,5. ROC=Receiver operating curve, AUC=Area under the curve

Betrachtete man nur die 80 Fälle, welche die Z0011-Kriterien nicht erfüllten, lag die AUC ebenfalls bei 0,72. Die ROC-Kurve hierzu ist in Abb. 17 dargestellt.

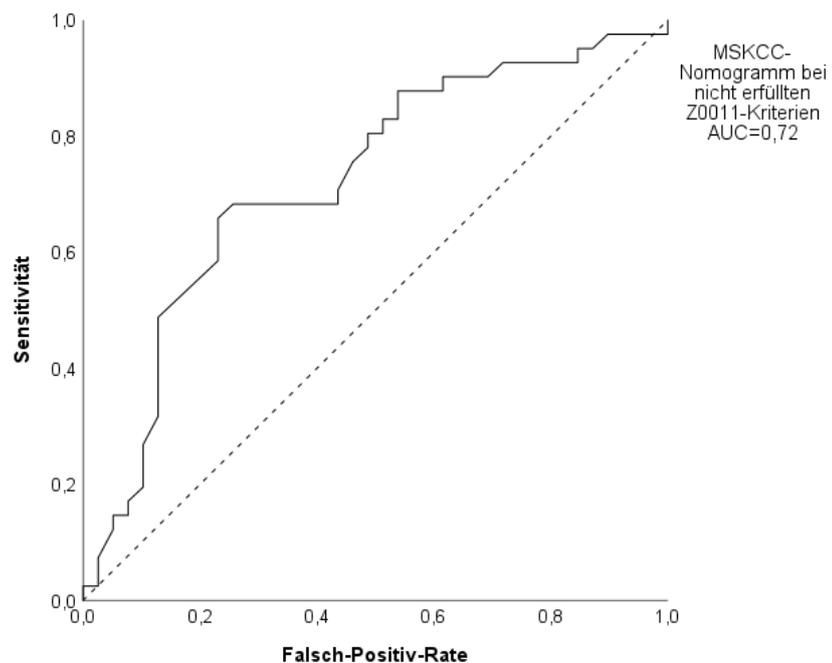


Abb. 17: ROC-Kurve zum MSKCC-Nomogramm bei nicht erfüllten Z0011-Kriterien

Die Abbildung stellt die ROC-Kurve des MSKCC-Nomogramms bei nicht erfüllten Z0011-Kriterien dar (durchgezogene Linie). Die AUC beträgt 0,72. Die gestrichelte Linie dient als Bezugslinie mit einer AUC von 0,5. ROC=Receiver operating curve, AUC=Area under the curve

4 Diskussion

4.1 Zuverlässigkeit der intraoperativen Schnellschnittdiagnostik bei der SLNE

Von insgesamt 662 durchgeführten Schnellschnittuntersuchungen mittels Gefrierschnittanalyse wurden 115 SLN-Status richtig positiv (17,4%) und 468 SLN-Status richtig negativ (70,7%) identifiziert. Falsch negativ waren 69 Schnellschnittuntersuchungen (10,4%). In nur 10 Fällen (1,5%) wurde im Schnellschnitt kein eindeutiges Ergebnis festgelegt und lediglich ein Verdacht auf Metastasen geäußert. Es wurde sich also fast immer bereits intraoperativ auf ein Ergebnis festgelegt. Wurde ein Verdacht auf eine Metastasierung geäußert, war dieser in 70% der Fälle richtig und in 50% der Fälle zeigte sich letztlich ein makrometastatischer Befall. Eine Studie, welche die intraoperativen Ergebnisse mittels Gefrierschnittanalyse nach neoadjuvanter Therapie untersuchte, verzeichnete ähnliche Werte. Von 711 Fällen waren 8 Verdachtsfälle auf Metastasen im Schnellschnitt gestellt worden. Dies entspricht 1,1%. Hiervon waren 5 Verdachtsfälle tatsächlich positiv (62,5%) [158]. Die im Schnellschnitt geäußerten Verdachtsfälle wurden in den weiteren Berechnungen dieser Studie als positiver SLN-Status im Schnellschnitt gewertet. Die Sensitivität lag bei 63,9%, die Spezifität bei 99% und die FNR betrug 36,1%. In anderen Studien fanden sich bei der Anwendung einer intraoperativen Gefrierschnittanalyse eine Sensitivität von 57-85%, Spezifität von 99-100% [159-165] und FNR von 13,5-25% [161, 166, 167]. Im Vergleich zeigte sich also eine vergleichbare, jedoch insgesamt, niedrige Sensitivität und hohe FNR in unserer Kohorte. Diese werden im Folgenden weiter eingeordnet.

Von allen falsch negativen SLNE im Schnellschnitt in unserer Kohorte lagen überwiegend (65,2%) lediglich Mikrometastasen oder isolierte Tumorzellen vor.

Seit 2009 wurde die histopathologische Befundung der SLN zunehmend vereinheitlicht [168, 169]. Dies zeigte sich auch in unserer Kohorte in einer Abnahme an falsch negativen Fällen seit 2011. Um Makrometastasen >2 mm sicher detektieren zu können, wird eine Schichtdicke von maximal 2 mm empfohlen. Isolierte Tumorzellen oder Mikrometastasen können so jedoch übersehen werden. Um diese feststellen zu können, ist es notwendig, die Lymphknoten entsprechend dünner zu lamellieren. Jedoch steigt mit Abnahme der Schichtdicke auch die Anzahl an zu untersuchenden Schichten mit entsprechender Zunahme an Kosten für die Herstellung sowie Zeit für die Begutachtung [169]. In unserem Studienzeitraum fand zunehmend die Metastasendetektion mittels

IHC statt, welche die Detektion isolierter Tumorzellen ohne die vorher genannten Punkte ermöglichte [170, 171]. Im Jahr 2010 zeigte sich die höchste Metastasen-Detektion mittels IHC mit 44,8% der SLN positiven Fälle. Zu dieser Zeit war auch die Anzahl falsch negativer Befunde im Schnellschnitt am höchsten mit 13,7%. Letztlich scheint die IHC zu einer Erhöhung falsch negativer Befunde in der Gefrierschnittanalyse zu führen, was plausibel ist, da diese die Detektion kleinster Metastasen ermöglicht. Eine retrospektive Studie aus der NSABP-B32 Kohorte mit 3887 Patient:innen stellte fest, dass sich in nachträglich mittels IHC untersuchten und in 0,5-1 mm geschnittenen Lymphknoten in bis zu 15,9% okkulte Metastasen fanden [172, 173]. Letztlich hatten sich im Hinblick auf die Gesamt- und krankheitsfreie Überlebensrate bei den Patient:innen mit okkulten Metastasen der NSABP-B32 Kohorte zwar signifikante Unterschiede gezeigt, wenn eine erweiternde ALND erfolgte, jedoch waren die Unterschiede so gering, dass sich hieraus kein Benefit für die tägliche Praxis ableiten ließ (5-Jahres-Gesamtüberlebensrate 94,6% vs. 95,8%) [160, 173]. Betrachtete man die Auftretenswahrscheinlichkeit von NSLN-Metastasen bei einer reinen Metastasendetektion mittels IHC, hatten sich in einer Metaanalyse nur bei 9% der Patient:innen weitere NSLN-Metastasen gefunden, sodass zu diskutieren ist, inwieweit eine Metastasendetektion in der SLNE mittels IHC klinische Relevanz hat [174]. In unserer Studie fanden sich jedoch bei 28% der mittels IHC detektierten Metastasierungen weitere NSLN-Metastasen bzw. profitierten somit eher von einer ALND. Bei 56% dieser mittels IHC detektierten Metastasierungen und letztlich Nachweis von NSLN-Metastasen handelte es sich um einen initialen makrometastatischen Befall der SLN, welcher auch durch die empfohlene Schichtdicke von max. 2 mm aufgefallen wäre, also unabhängig von einer IHC. Weaver verglich die Nutzung der IHC mit dem Fischen nach einem Wal mit einem Kescher im Ozean [169]. Hiermit beschrieb er die Gefahr aufgrund der IHC nur die oberste Schicht beurteilen zu können und so jedoch tiefere Ebenen unbeachtet zu lassen. Bei dickeren Schichten führe dies zu einem Übersehen von größeren Metastasen in den Paraffinblöcken ähnlich zu einem Eisberg, von dem nur ein kleiner Teil an der Oberfläche schwimmt. Die Schichtdicke der Paraffinblöcke wurde in unserer Studie nicht untersucht. Es ist jedoch zu diskutieren, ob diese in den genannten Fällen >2 mm betrug, sodass die Makrometastasen erst durch die IHC auffielen.

Eine Metaanalyse zeigte 2011 eine signifikant niedrigere Sensitivität der intraoperativen Gefrierschnittanalyse bei der Detektion von Mikrometastasen in der eigenen Kohorte (Makrometastasengruppe 80,3% vs. Mikrometastasengruppe 28,9%, $p < 0,0001$) [163]. Betrachtet man auch hier das Vorliegen von NSLN-Metastasen als Hinweis auf einen Benefit einer ALND, fanden sich in unserer Kohorte bei rein mikrometastati-

schem Befall der SLN bei nur 22,2% (4 von 18 Fällen) weitere NSLN-Metastasen. In Vergleichsstudien betrug das Risiko weiterer NSLN-Metastasen bei reinem Mikrometastasenachweis in der SLNE 20-35% [174-176]. Nach aktuellen Erkenntnissen der IBCSG 23-01-Studie besteht bei rein mikrometastatischem Befall oder Nachweis isolierter Tumorzellen keine Indikation zur weiteren Therapie der Axilla, da sich bei einem solchen Befund keine Unterschiede für die Gesamt- und krankheitsfreie Überlebensrate bei Verzicht auf eine ergänzende Therapie der Axilla zeigten [102, 104]. In unserer Kohorte hatten sich darüber hinaus zuvor bei 80% der Fälle mit rein mikrometastatischem oder isoliertem Tumorzellbefall und Nachweis von NSLN-Metastasen in der klinischen Diagnostik pathologische Lymphknoten gezeigt, sodass hier bereits präoperativ unabhängig von einem (eventuell falsch negativen) Schnellschnitt eine ALND indiziert war.

Berücksichtigt man diese Ergebnisse und schließt nur den makrometastatischen Befall mit ein, korrigiert sich die Anzahl an falsch negativen Gefrierschnittanalysen auf 24 Fälle (3,6%). Dies entspricht einer Sensitivität von 81,7%, einer Spezifität von 96,6% und einer FNR von 18,3% [120]. Eine Metaanalyse aus 47 Studien mit 13.062 Patient:innen aus dem Jahr 2011 zeigte bei reiner Betrachtung eines makrometastatischen Befalls eine vergleichbare Sensitivität von 80-100% und unveränderte Spezifität von 99-100% [163]. FNR anderer Studien waren ebenfalls vergleichbar (13,5-25%) [161, 166, 167]. Eine weitere Metaanalyse von 2022 mit 47.622 Patient:innen aus 110 Studien beschrieb sogar eine Sensitivität für die Makrometastasendetektion mittels Gefrierschnittanalyse von 90,2% [95% CI (86,5, 93,0)] [177].

Weiser et al. fanden darüber hinaus eine höhere Sensitivität der Gefrierschnittanalyse bei T2- im Vergleich zu T1-Tumoren [178]. Diese Ergebnisse konnten 2009 in einer Studie mit 615 Teilnehmenden nicht reproduziert werden [160]. Wada et al. wiesen 2004 ebenfalls eine höhere Sensitivität bei T2-Tumoren nach. Hier wurde jedoch auch festgestellt, dass, im Vergleich zu den T1b- und -c-Tumoren, ein höherer Anteil an Mikrometastasen bei den T2-Tumoren vorlag [179]. Entsprechend ist zu diskutieren, ob hier der Effekt der höheren Fehleranfälligkeit zur Detektion von Mikrometastasen mittels Gefrierschnittanalyse greift.

2013 wiesen Francissen et al. eine Verlängerung der Operationsdauer durch die Gefrierschnittanalyse um 17 bzw. 35 Minuten (bei BET bzw. ME) nach [121]. Dies und die zeitgleiche pathologische Aufarbeitung und Beurteilung sorgen dafür, dass die intraoperative Schnellschnittuntersuchung mittels Gefrierschnittanalyse kosten- und zeitintensiv ist. Darüber hinaus birgt die Gefrierschnittanalyse die Gefahr einer Zerstörung

von Gewebe und Verminderung der Qualität der Zuschnitte und Färbung für weitere Diagnostik [159, 180]. Demgegenüber steht die Vermeidung einer sekundären ALND. Aus der Kohorte der ALMANAC-Studie fanden sich bei einer sekundären ALND eine Verlängerung der Operationszeit und Liegedauer im Krankenhaus im Vergleich zu einer primären ALND mit entsprechend erhöhten Kosten [181]. Ronka et al. beschrieben jedoch bei einer FNR <35% eine günstige Kosten-Nutzen-Konstellation für die Gefrierschnittanalyse [182]. In unserer Kohorte lag diese bei einer FNR von 18,3% vor.

Francissen et al. und Hoen et al. zeigten in retrospektiven Studien, dass nur 12,8% und 12,4% der Patient:innen von einem intraoperativen Schnellschnitt mit dem Ziel der Vermeidung einer sekundären ALND profitierten [121, 183]. Erfüllten Patient:innen die Z0011-Kriterien und hatten lediglich einen mikrometastatischen Befall profitierten nur 7,7% in einer großen retrospektiven Studie von Cipolla et al. von einem intraoperativen Schnellschnitt [184]. In unserer Kohorte wurde bei 90,2% der Fälle aufgrund einer richtigen Metastasendetektion im Schnellschnitt eine sofortige ALND durchgeführt (101 von 115 Fällen). Eine Metaanalyse aus 2006 zeigte, dass 53% der SLN positiven Patient:innen zusätzliche NSLN-Metastasen aufwiesen [85]. In unserer Kohorte wiesen 44,3% der Patient:innen nach positivem SLN-Status weitere NSLN-Metastasen in der ALND auf. Unter den sekundären ALNDs lagen nur in 27,8% tatsächlich weitere NSLN-Metastasen, also nochmals weniger. Bei 40,6% (28 von 69 Fällen) führte ein falsch negatives Ergebnis im intraoperativen Schnellschnitt zu einer sekundären ALND. Nur in 25% dieser sekundären ALND zeigten sich tatsächlich weitere NSLN-Metastasen. Lag ein rein makrometastatischer Befall unter den falsch negativen SLNEs vor, erhielten 70,8% eine sekundäre ALND (17 von 24 Fällen). Von diesen fanden sich bei 29,4% weitere NSLN-Metastasen. Die übrigen 70,6% waren übertherapiert worden. Bei erfüllten Z0011-Kriterien wiesen nur 16,7% weitere NSLN-Metastasen auf, sodass diese Subgruppe noch einmal weniger von einer sekundären ALND profitierte [120]. Auch in der Subgruppe der Fälle, welche die Z0011-Kriterien nicht erfüllten, hatte nur ein Drittel nach sekundärer ALND weitere NSLN-Metastasen und profitierte von dem Eingriff. Dies verdeutlicht, dass die Patient:innen in unserer Kohorte -auch bei nicht erfüllten Z0011-Kriterien und rein makrometastatischem Befall- überwiegend keinen weiteren Benefit einer sekundären ALND hatten. Unsere Ergebnisse deuten eher darauf hin, dass weniger Patient:innen von einer sekundären ALND profitierten und diese möglichst vermieden werden sollte. Fanden sich bereits im Schnellschnitt positive SLN, wiesen 47,5% der Fälle weitere NSLN-Metastasen auf. Dies verdeutlicht, dass bei Indikation zur ALND abhängig vom SLN-Status der intraoperative Schnellschnitt mit dem

Hauptziel einer sofortigen ALND hier zu bevorzugen ist [185]. Dies betrifft vor allem Patient:innen, die die Z0011-Kriterien nicht erfüllen [120].

Nach den Ergebnissen der ACOSOG Z0011-, IBCSG 23-01- und AMAROS-Studie wurde die Indikation einer ALND bei Mammakarzinomen im Frühstadium zunehmend kritischer gestellt. Aus diesem Grunde verlor auch der intraoperative Schnellschnitt zur frühen Identifikation einer SLN-Metastasierung und somit Vermeidung einer sekundären ALND an Bedeutung [123, 124]. Unsere Studie bestätigt eine hohe Sensitivität und Spezifität sowie niedrige FNR für einen makrometastatischen Befall in SLNs im intraoperativen Schnellschnitt mittels Gefrierschnittanalyse. Selbst bei falsch negativem Ergebnis mit postoperativem Nachweis von Makrometastasen in der abschließenden histologischen Untersuchung der SLN und trotz nicht erfüllter Z0011-Kriterien lagen in der sekundären ALND überwiegend keine weiteren NSLN-Metastasen vor, sodass diese keinen Benefit für die Patient:innen darstellte.

4.2 Prädiktive Faktoren für NSLN-Metastasen

Um die Indikation einer (sekundären) ALND für diejenigen Patient:innen mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für weitere NSLN-Metastasen besser stellen zu können, werden im Weiteren prädiktive Faktoren beschrieben, welche mit dem Vorliegen von NSLN-Metastasen in der ALND in unserer Kohorte korrelierten. Anhand prädiktiver Faktoren für NSLN-Metastasen wurden auch die Prädiktionsmodelle entwickelt.

Es fanden sich in unserer Kohorte in 44,3% der Fälle weitere NSLN-Metastasen. Wurde die Metastasierung bereits im intraoperativen Schnellschnitt festgestellt, lagen in 47,5% der Fälle weitere NSLN-Metastasen vor. Nach univariater Analyse zeigten sich in unserer Kohorte die durchschnittliche Tumorgöße ($p=0,008$), der histologische Tumortyp ($p=0,015$), die Lymphbahninfiltration ($p=0,003$), der Östrogenrezeptorstatus ($p=0,021$), die SLN-Metastasengröße ($p<0,001$), die Anzahl positiver SLN ($p=0,016$) und die Anzahl negativer SLN ($p=0,023$) signifikant als prädiktive Faktoren für NSLN-Metastasen. Eine Metaanalyse aus 2011 identifizierte 8 Faktoren, welche sich in insgesamt 56 Studien als relevanteste (Odds Ratio >2) Risikofaktoren herausstellten. Hierzu zählen Metastasengröße >2 mm, extrakapsuläres Wachstum, >1 positiver SLN, ≤ 1 negative SLN, Tumorgöße >2 cm, Verhältnis von positiven zu negativen SLN $>50\%$ und lymphovaskuläre Invasion [186]. In unserer Kohorte findet sich das extrakapsuläre Wachstum jedoch nicht als signifikanter Einflussfaktor auf das Vorliegen von NSLN-Metastasen. Die übrigen Faktoren stimmen mit unseren Ergebnissen überein.

Auch in der Kohorte, welche zur Erstellung des MSKCC-Nomogramms diente, zeigten sich diese Faktoren signifikant [142]. In das Nomogramm wurden darüber hinaus noch die Faktoren Multifokalität, Östrogenrezeptorstatus, Grading, histologischer Tumortyp und Methode der Metastasen-Detektion einbezogen. Von diesen ergänzenden Faktoren stellte sich lediglich die Methode der Metastasen-Detektion mittels multivariabler logistischer Regressionsanalyse als prädiktiver Faktor für NSLN-Metastasen in der MSKCC-Kohorte heraus. Diese Faktoren wurden jedoch trotzdem in das MSKCC-Nomogramm aufgenommen, um dessen Vorhersagekraft zu steigern [187]. Multifokalität und Grading zeigten sich auch in unserer Kohorte als nicht signifikant. Hingegen wurde der Östrogenrezeptorstatus -im Gegensatz zur MSKCC-Kohorte- als prädiktiver Faktor identifiziert. Die Metastasengröße und das extrakapsuläre Wachstum wurden in der MSKCC-Studie nicht bestimmt. Studien zeigten, dass eine Korrelation zwischen Metastasengröße und Methode der Detektion besteht, sodass auch in der MSKCC-Kohorte von einem signifikanten Einfluss der Metastasengröße auf das Vorliegen von NSLN-Metastasen ausgegangen werden kann [88, 143, 188].

In einer Studie aus Freiburg war auffällig, dass von den in der Metaanalyse detektierten prädiktiven Faktoren nur die Metastasengröße sich als signifikanter Faktor für NSLN-Metastasen zeigte [156]. Auch die ergänzenden Faktoren des MSKCC-Nomogramms stellten sich dort nicht als signifikant heraus, obwohl die Kohorten der MSKCC-Studie und die der Universität Freiburg insgesamt sehr ähnlich zueinander waren [156].

In einer Tübinger Studie von 2018 zeigten sich in deren Kohorte, wie in unserer Kohorte, Tumorgröße, lymphovaskuläre Infiltration, Metastasengröße und Anzahl positiver und negativer SLN-Metastasen als signifikante prädiktive Faktoren [84]. In der Tübinger Kohorte zeigte sich darüber hinaus eine Multifokalität des Karzinoms, in unserer Kohorte zeigten sich hingegen der Östrogenrezeptorstatus und histologische Tumortyp als signifikante Faktoren.

Tabelle 10 verdeutlicht noch einmal die unterschiedlichen Ergebnisse zu prädiktiven Faktoren für eine NSLN-Metastasierung im MSKCC-Nomogramm im Vergleich zu unseren Ergebnissen, der MSKCC-Originalstudie [142] und den anderen deutschen Studien (Studie aus Freiburg [156] und Studie aus Tübingen [84]).

| Signifikanzen (=p-Wert) | Original MSKCC Studie [142] | Studie Freiburg 2008 [156] | Studie Tübingen 2018 [84] | unsere Studie |
|---|--------------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------|---------------------------|
| <u>Tumoreigenschaften:</u> | | | | |
| Tumorgröße | 0,001 | 0,918 | <0,001 | 0,008 |
| Multifokalität | 0,06 | 0,522 | 0,015 | 0,482 |
| Östrogenrezeptor-Status | 0,08 | | 1,0 | 0,021 |
| Lymphbahninfiltration | 0,003 | 0,129 | 0,004 | 0,003 |
| Grading und histologischer Tumortyp | 0,7 | 0,278 und 0,023 | 0,483 und 0,160 | 0,656 und 0,015 |
| <u>Nodale Charakteristika:</u> | | | | |
| Methode der Metastasen- Detektion | <0,001 | | 0,401 | 0,096 |
| Extrakapsuläres Wachstum | | 0,347 | 0,003 | 0,113 |
| SLN-Metastasengröße | | 0,08 | 0,004 | <0,001 |
| Anzahl positiver SLN | <0,001 | 0,919 | 0,004 | 0,016 |
| Anzahl negativer SLN | <0,001 | | <0,001 | 0,023 |
| <u>AUC des MSKCC- Nomogramms</u> | 0,77 und 0,78 | 0,58 | 0,73 | 0,72 |

Tabelle 10: Vergleich prädiktiver Faktoren für NSLN-Metastasen

Unterschiede zwischen NSLN positiven und negativen Fällen in verschiedenen Studien anhand der Faktoren: Tumorgröße, Multifokalität, Östrogenrezeptor-Status, lymphovaskuläre Infiltration, Grading und histologischer Tumortyp, Methode der Metastasen-Detektion, extrakapsuläres Wachstum, Metastasengröße, Anzahl positiver und negativer SLN. Darüber hinaus wird die AUC des MSKCC in den verschiedenen Populationen dargestellt. SLN=Sentinellymphknoten, NSLN=Non-Sentinellymphknoten, AUC=Area under the curve

Letztlich bestätigt unsere Kohorte die bereits detektierten prädiktiven Faktoren für NSLN-Metastasen. Lediglich der Faktor extrakapsuläres Wachstum zeigte in unserer Kohorte keine Signifikanz. In vielen Studien hatte sich dieser jedoch als prädiktiver Faktor herausgestellt [117, 189, 190]. In diesem Zusammenhang ist anzumerken, dass in unserer Kohorte zu diesem Faktor von 45% der Fälle keine Daten vorlagen, da gerade zu Beginn des Untersuchungszeitraumes das extrakapsuläre Wachstum nicht routinemäßig bestimmt wurde. Eine solch hohe Dunkelziffer könnte ursächlich für die Diskrepanz der Ergebnisse sein.

In 7 Fällen (10,6%) hatten sich trotz tumorfreier SLNs weitere NSLN-Metastasen gezeigt. Bei 57,1% dieser Fälle waren bereits präoperativ klinisch oder sonographisch

pathologische Lymphknoten festgestellt worden, sodass die Empfehlung der aktuellen S3- und AGO-Leitlinien zur Indikation einer ALND bei klinisch pathologischen Lymphknoten greift [3, 5]. Auch bei den 5 Fällen (7,6%) mit mikrometastatischen oder isoliertem Tumorzell-Befall und letztlich positiven NSLN lag vorab in der klinischen Diagnostik bei 80% eine Pathologie der Lymphknoten vor. Diese Befunde verdeutlichen die Relevanz einer präoperativen Diagnostik mit Markierung und gezielter Entfernung von pathologischen Lymphknoten. Die klinisch palpatorische Untersuchung allein zeigte dabei eine hohe FNR von 45% zur Identifikation pathologischer Lymphknoten [191]. Bei der sonographischen Diagnostik hingegen findet sich in einer Metaanalyse aus 2006 eine höhere, jedoch schwankende, Sensitivität mit 71% (65,2-76,2%) und hohe Spezifität mit 86,2% (82,6-89,3%) [192]. Abe et al. zeigten in einer retrospektiven Studie, dass bei sonographischem Nachweis von mehr als 2 pathologischen Lymphknoten der positiv prädiktive Wert für eine N2- oder N3-Metastasierung bei 82% liegt [193]. Bei sonographisch unauffälliger Axilla und T1-Tumoren lagen hingegen bei 97,7% keine weiteren NSLN-Metastasen vor [194]. In der neoadjuvanten Therapie wurde bei klinisch auffälligen Lymphknoten vor Therapiebeginn bereits eine TAD zur Vermeidung einer komplettierenden ALND erforscht [195]. Kümmel et al. offenbarten in ihrer prospektiven Studie eine Detektionsrate von 86,9% und FNR von 4,3% [196]. Eine TAD bei präoperativ klinisch auffälligen Lymphknoten unabhängig von einer neoadjuvanten Therapie könnte die FNR der SLNE für NSLN-Metastasen nochmals senken [197]. Die international randomisierte prospektive *Tailored axillary surgery with or without axillary lymph node dissection followed by radiotherapy in patients with clinically node-positive breast cancer* (TAXIS)-Studie untersucht gegenwärtig bei palpatorisch positiven Lymphknoten eine gezielte Entfernung dieser mit anschließender axillärer Bestrahlung gegenüber einer konventionellen ALND zur lokoregionalen Tumorkontrolle [198]. Zwischenergebnisse zeigen, dass die Entfernung der pathologischen Lymphknoten mittels der neuen Methode sogar in 94,3% der Fälle gelang und median nur 4 Lymphknoten entfernt wurden [199]. Inwieweit durch diese, im Vergleich zu einer ALND, geringe Zahl an entfernten Lymphknoten eine lokoregionale Tumorkontrolle zu erzielen war, bleibt abzuwarten.

4.3 MSKCC-Nomogramm

Unsere Kohorte zeigte für das MSKCC-Nomogramm eine AUC von 0,72. Dies entspricht einer akzeptablen Vorhersagekraft für NSLN-Metastasen [200]. Auch in der Tübinger Kohorte von 2018 fand sich eine AUC von 0,73 [84], im Gegensatz zur niedrigen AUC von 0,58 der Universität Freiburg von 2008 [156]. Eine Metaanalyse aus 39 Studien zeigte eine durchschnittliche AUC des MSKCC-Nomogramms von 0,72 (95CI

0,7-0,73) [90]. Von den, in die Berechnung des Nomogramms einfließenden, prädiktiven Faktoren hatten sich größtenteils auch in unserer Kohorte signifikant häufiger NSLN-Metastasen gezeigt, sodass eine hohe AUC zu erwarten war.

Das MSKCC-Nomogramm kann ein Hilfsmittel darstellen, diejenigen Patient:innen zu identifizieren, welche ein erhöhtes Risiko für weitere NSLN-Metastasen haben und somit von einer ALND profitieren würden. In der Post-Z0011-Ära betrifft dies vor allem Patient:innen, welche die Z0011-Kriterien nicht erfüllen. Auch in unserer Kohorte wiesen die Patient:innen, die die Z0011-Kriterien nicht erfüllten, signifikant häufiger eine NSLN-Metastasierung auf. Bei erfüllten Z0011-Kriterien fanden sich trotzdem in 28,6% der Fälle weitere Lymphknotenmetastasen. In der ACOSOG Z0011-Studie hatte sich in der ALND-Gruppe ebenso bei 27,3% der Patient:innen eine NSLN-Metastasierung gezeigt [201]. In der alleinigen SLNE-Gruppe der Studie kann eine ähnlich hohe NSLN-Metastasierung erwartet werden, welche dort jedoch nicht zu einer höheren Morbiditäts- oder Mortalitätsrate führte. Bei Patient:innen, die die Z0011-Kriterien erfüllen, bestünde daher kein Mehrwert durch die Anwendung des MSKCC-Nomogramms, da in dieser Subgruppe, auch bei vorliegenden NSLN-Metastasen, sicher auf eine ALND verzichtet werden kann. 47,3% der Fälle in unserer Kohorte erfüllten jedoch nicht die Z0011-Kriterien und von diesen wiesen in der ALND nur knapp die Hälfte der Fälle (52%) weitere NSLN-Metastasen auf. Auch in anderen Studien zeigte sich ein hoher Anteil an Patient:innen, welche nicht die Kriterien erfüllten [90, 202]. Unter jenen Patient:innen könnten mittels des Nomogramms diejenigen identifiziert werden, welche ein erhöhtes Risiko für weitere NSLN-Metastasen haben und somit von einer, ggf. auch sekundären, ALND bei falsch negativem Schnellschnittergebnis profitieren würden. Darüber hinaus könnte für jene Gruppen, welche in der ACOSOG Z0011-Studie unterrepräsentiert waren (invasiv lobuläre oder hormonrezeptornegative Karzinome), ein Prädiktionsmodell zur ergänzenden Entscheidungsfindung zur Anwendung kommen [180, 203]. Berrang et al. zeigte in einer Subgruppe, welche die Z0011-Kriterien nicht erfüllten, dass alle verglichenen Prädiktionsmodelle eine höhere FNR und geringere AUC aufwiesen [202]. Darüber hinaus zeigte sich, dass in Hochrisikogruppen für NSLN-Metastasen die Wahrscheinlichkeit für weitere Metastasen durch das MSKCC-Nomogramm eher überschätzt, hingegen in den Niedrigrisikogruppen eher unterschätzt wurde [204]. In unserer Kohorte fand sich für die Subgruppe der Patient:innen, welche die Z0011-Kriterien nicht erfüllten, jedoch ebenfalls eine AUC von 0,72 und somit keine schlechtere Vorhersagekraft des MSKCC-Nomogramms im Vergleich zur Gesamtkohorte.

Das MSKCC-Nomogramm gibt keinen definierten Schwellenwert vor, ab welchem von einem erhöhten Risiko für NSLN-Metastasen ausgegangen werden kann bzw. eine ALND zu empfehlen ist. Betrachtet man die Werteverteilung des MSKCC-Nomogramms in unserer Kohorte, fand sich zwar für die Nomogramm-Mittelwerte der NSLN positiven und negativen Gruppen ein signifikanter Unterschied, jedoch zeigten sich in beiden Gruppen ähnliche minimale und maximale Zahlenwerte sowie sich überschneidende Quartilenintervalle (NSLN-Status negativ: 5-92%; NSLN-Status positiv: 4-93%). Auch in der Subgruppe der Patient:innen, welche die Z0011-Kriterien nicht erfüllten, fand sich eine ähnliche Streuung der Werte des MSKCC-Nomogramms bei NSLN positiven und negativen Fällen. Dies bedeutet, dass weitere NSLN-Metastasen sowohl bei sehr hohen als auch sehr niedrigen Werten vorlagen. Selbst bei einer laut MSKCC-Nomogramm niedrigen Wahrscheinlichkeit von 4% für weitere NSLN-Metastasen fanden sich teils weitere NSLN-Metastasen in der ALND. Doch auch Patient:innen ohne weitere NSLN-Metastasen wiesen sehr hohe sowie sehr niedrige Werte auf. Bei einer errechneten Wahrscheinlichkeit von 92% für NSLN-Metastasen fanden sich Fälle, in denen letztlich in der ALND doch keine weiteren NSLN-Metastasen vorlagen. Bei einer solchen Werteverteilung ist bei jeglichen Schwellenwerten von einer jeweils niedrigen Sensitivität und Spezifität auszugehen. Dies spiegelt sich auch in den ROC-Kurven wider. Bei einer Sensitivität von (nur) 60-70% kommt es zu einer sprunghaften Erhöhung der falschpositiv Rate von 20% auf 40% (vgl. Abb. 16 und Abb. 17). In vielen Studien wurde ein Schwellenwert des MSKCC-Nomogramms von <10% für Patient:innen mit geringem Risiko für NSLN-Metastasen definiert. Hierunter zeigten sich jedoch hohe FNR [203, 205]. Eine große prospektive, multizentrische Studie mit 2.822 Patient:innen verdeutlichte darüber hinaus, dass bei diesem Schwellenwert nur 18,5% der Patient:innen als Niedrigrisikogruppe eingestuft wurden, bei welchen dann auf eine ALND verzichtet werden könnte [205]. 2017 errechneten Bonsang-Kitzis et al. einen Schwellenwert von <30% [206]. Dieser galt jedoch nur für Östrogenrezeptor positive, HER2-negative, T1-Tumoren mit reinem isoliertem Tumorzell- oder mikrometastatischem Befall der SLN. Also einer Patientengruppe, welche ohnehin nach den aktuellen Leitlinien keine Indikation für eine ALND erfüllt. Letztlich zeigte sich auch in unserer Kohorte eine höhere Wahrscheinlichkeit für einen NSLN-Metastasenbefall bei höheren MSKCC-Werten. Ein Schwellenwert für eine sichere Entscheidungsfindung zur bzw. gegen eine ALND konnte jedoch nicht festgelegt werden.

Weitere Nachteile des MSKCC-Nomogramms sind die Begrenzungen der Variablen. Größere oder kleinere Tumore als 1-90 mm werden in dem Nomogramm nicht erfasst. Ebenso kann das Nomogramm nur bei weniger als 7 positiven SLN und 14 negativen

SLN angewandt werden. Auch werden nur invasiv duktale und invasiv lobuläre Tumore abgebildet. Auf Tumore anderer Entitäten kann das MSKCC-Nomogramm nicht angewandt werden. Durch diese Einschränkungen konnte das MSKCC-Nomogramm in unserer Kohorte bei 132 Fällen (19,5%) unabhängig vom SLN-Status nicht angewandt werden. Weiter ist der Faktor der pathologisch bestimmten Tumorgroße erst nach abschließender Histologie verfügbar, sodass das Nomogramm nur eingeschränkt eine bereits intraoperative Hilfestellung bei Nachweis von positiven SLN darstellt [207]. Angesichts der Post-Z0011-Ära, in der Prädiktionsmodelle zur Entscheidungsfindung und Vermeidung einer sekundären ALND bei Hochrisikopatienten für NSLN-Metastasen dienen könnten, wäre hier eine Entwicklung eines bereits intraoperativ anwendbaren Prädiktionsmodells von Vorteil.

Das MSKCC-Nomogramm zeigte in unserer Kohorte eine zu anderen Studien vergleichbare Vorhersagekraft von NSLN-Metastasen. Insbesondere bei Patient:innen, welche die Z0011-Kriterien nicht erfüllen, kann das Nomogramm eine Hilfestellung darstellen. Jedoch ist die klinisch-praktische Anwendung limitiert, da die Werte erst postoperativ ermittelt und kein klarer Schwellenwert, ab welchem eine ALND indiziert ist, benannt werden kann.

4.4 Limitationen der Ergebnisse

Vor dem Hintergrund einer retrospektiven Studie sind die genannten Ergebnisse einigen Limitierungen unterworfen.

In der untersuchten Kohorte fanden sich 7 männliche Patienten (1%), welche aufgrund der Anonymisierung der Daten nicht gesondert betrachtet wurden. Das Mammakarzinom beim Mann stellt eine seltene Erkrankung dar, welches häufig erst in einem späteren Stadium mit bereits bestehendem axillären Befall diagnostiziert wird und andere biologische Tumoreigenschaften aufweist [208]. Insbesondere im Hinblick auf das Vorliegen von NSLN-Metastasen im Rahmen einer ALND könnten diese Patienten überrepräsentiert gewesen und die Ergebnisse hierdurch beeinflusst worden sein.

Patient:innen mit beidseitigem Mammakarzinom wurden als zwei getrennte Fälle betrachtet. Hierdurch ist die Unabhängigkeit der Fälle untereinander nicht vollständig gewährleistet, da mehrere Tumore von ein und derselben Patient:in stammen. Dies entsprach 3,2% der Kohorte. Auch diese konnten aufgrund der Anonymisierung der Daten nicht mehr nachvollzogen und gesondert betrachtet werden.

Bei der statistischen Analyse wurden lediglich Korrelationen für das Vorliegen von NSLN-Metastasen bei bestimmten prädiktiven Faktoren errechnet und auf eine Signifi-

kanz überprüft. Um eine Scheinkorrelation durch eine Störgröße (*Confounder*) herausrechnen zu können, wäre eine Regressionsanalyse empfohlen. Da, wie bereits erwähnt, jedoch die Unabhängigkeit der Daten nicht vollständig gegeben war, konnte diese formal nicht angewandt werden. Darüber hinaus war bei 11 zu untersuchenden prädiktiven Faktoren die Stichprobengröße mit 149 ALNDs diskutabel zu gering. Teilweise wird eine Stichprobengröße von bis zu 20 Fällen pro prädiktivem Faktor empfohlen [209]. Dementsprechend ist eine Scheinkorrelation nicht auszuschließen. Verglichen mit Metaanalysen bestätigten sich jedoch die errechneten prädiktiven Faktoren, sodass eine potentielle Scheinkorrelation für diese Studie aktuell wenig Relevanz zu haben scheint.

4.5 Ausblick

Diese Arbeit lieferte wichtige Einblicke in das axilläre Staging. Mittels Gefrierschnellchnittanalyse wurden zuverlässig Makrometastasen der SLN identifiziert und so sekundäre ALND vermieden, welche überwiegend keine weiteren NSLN-Metastasen zeigte. Insbesondere Patient:innen, die die Z0011-Kriterien nicht erfüllen, profitieren somit von der Gefrierschnellschnittdiagnostik. Die prädiktive Faktoren Tumorgöße, histologischer Tumortyp, lymphovaskuläre Infiltration, Östrogenrezeptorstatus, SLN-Metastasengröße und Anzahl an befallener und freier SLN konnten bestätigt werden. Die Anwendung des MSKCC-Nomogramms zur Ermittlung von Hochrisikopatient:innen für NSLN-Metastasen und Verzicht auf eine ALND ist, trotz akzeptabler AUC, im klinischen Alltag eingeschränkt.

Die Radikalität der axillären Therapie nimmt weiterhin ab. Ob auf eine ergänzende ALND auch bei einer ME ohne weitere Bestrahlung und trotz positiver SLN bei nur geringer Tumorgöße verzichtet werden kann, ist Gegenstand einer aktuellen multizentrischen niederländischen Studie [210]. Auch die große international prospektiv randomisierte *POSitive Sentinel NOde: Adjuvant Therapy Alone Versus Adjuvant Therapy Plus Clearance or Axillary Radiotherapy* (POSNOC)-Studie mit 1900 Patient:innen reevaluiert gegenwärtig die Ergebnisse der ACOSOG Z0011-Studie bei Verzicht auf jegliche axilläre adjuvante Therapie [211, 212]. De Boniface et al. untersuchen in der SENOMAC-Studie den Verzicht einer ALND unabhängig des operativen Vorgehens sowie bei Patient:innen mit neoadjuvanter Therapie und T3-Tumoren [141, 213]. In Zukunft dürfte sich also die Patientengruppe, welche von einer ALND bzw. vorherigen Identifizierung mittels Gefrierschnittanalyse oder eines Prädiktionsmodells profitieren würde, weiter reduzieren. Darüber hinaus ist fraglich, inwieweit der Nodalstatus als bislang wichtigster Prognosefaktor in Zukunft für die weitere Therapie angesichts zunehmend

gezielterer Chemotherapien weiter an Relevanz verliert [214]. Auch ein axilläres Downstaging mittels neoadjuvanter Therapie führt zu einem immer weniger invasiven Vorgehen in der axillären Therapie [36, 125, 126]. Ob sogar ganz auf ein axilläres Staging im Sinne einer SLNE bei Niedrigrisikopatient:innen für Rezidive verzichtet werden kann, untersuchen aktuell die prospektiv randomisierten multizentrischen INSEMA- und SOUND-Studien [215-217].

5 Literatur- und Quellenverzeichnis

1. Sung, H., et al., *Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries*. CA Cancer J Clin, 2021. **71**(3): p. 209-249.
2. Koch-Institut, R. and G.d.e.K.i.D. e.V., *Krebs in Deutschland 2015/2016*. 2019.
3. *Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Version 4.4*. Deutsche Krebsgesellschaft e.V. (DKG) und Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), 2021.
4. Ditsch, N., et al., *AGO Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Patients with Early Breast Cancer: Update 2021*. Breast Care (Basel), 2021. **16**(3): p. 214-227.
5. *AGO Breast Committee. Diagnosis and Treatment of Patients with Primary and Metastatic Breast Cancer. Recommendations 2021*. www.agoonline.de. 2021.
6. Fisher, B., et al., *Relation of number of positive axillary nodes to the prognosis of patients with primary breast cancer. An NSABP update*. Cancer, 1983. **52**(9): p. 1551-7.
7. Adair, F., et al., *Long-term followup of breast cancer patients: the 30-year report*. Cancer, 1974. **33**(4): p. 1145-50.
8. Cabanes, P.A., et al., *Value of axillary dissection in addition to lumpectomy and radiotherapy in early breast cancer. The Breast Carcinoma Collaborative Group of the Institut Curie*. Lancet, 1992. **339**(8804): p. 1245-8.
9. Carter, C.L., C. Allen, and D.E. Henson, *Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases*. Cancer, 1989. **63**(1): p. 181-7.
10. Kapoor, N.S., et al., *Long-term Outcome of Patients Managed With Sentinel Lymph Node Biopsy Alone for Node-Negative Invasive Breast Cancer*. Arch Surg, 2012. **147**(11): p. 1047-52.
11. Bundred, N.J., *Prognostic and predictive factors in breast cancer*. Cancer Treat Rev, 2001. **27**(3): p. 137-42.
12. Rosen, P.P., et al., *Factors influencing prognosis in node-negative breast carcinoma: analysis of 767 T1N0M0/T2N0M0 patients with long-term follow-up*. J Clin Oncol, 1993. **11**(11): p. 2090-100.
13. Page, D.L., R.A. Jensen, and J.F. Simpson, *Routinely available indicators of prognosis in breast cancer*. Breast Cancer Res Treat, 1998. **51**(3): p. 195-208.
14. Rakha, E.A., et al., *Prognostic stratification of oestrogen receptor-positive HER2-negative lymph node-negative class of breast cancer*. Histopathology, 2017. **70**(4): p. 622-631.
15. Fisher, E.R., et al., *Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Projects (NSABP). Prognostic discriminants for 8-year survival for node-negative invasive breast cancer patients*. Cancer, 1990. **65**(9 Suppl): p. 2121-8.
16. Petrelli, F., et al., *Prognostic value of different cut-off levels of Ki-67 in breast cancer: a systematic review and meta-analysis of 64,196 patients*. Breast Cancer Res Treat, 2015. **153**(3): p. 477-91.
17. Houssami, N., et al., *The association of surgical margins and local recurrence in women with early-stage invasive breast cancer treated with breast-conserving therapy: a meta-analysis*. Ann Surg Oncol, 2014. **21**(3): p. 717-30.
18. Johnson, H.M., et al., *Quantifying the relationship between age at diagnosis and breast cancer-specific mortality*. Breast Cancer Res Treat, 2019. **177**(3): p. 713-722.

19. Chan, D.S.M., et al., *Body mass index and survival in women with breast cancer-systematic literature review and meta-analysis of 82 follow-up studies*. Ann Oncol, 2014. **25**(10): p. 1901-1914.
20. Cortazar, P., et al., *Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis*. Lancet, 2014. **384**(9938): p. 164-72.
21. Bidard, F.C., et al., *Clinical validity of circulating tumour cells in patients with metastatic breast cancer: a pooled analysis of individual patient data*. Lancet Oncol, 2014. **15**(4): p. 406-14.
22. Freedman, O.C., et al., *Adjuvant endocrine therapy for early breast cancer: a systematic review of the evidence for the 2014 Cancer Care Ontario systemic therapy guideline*. Curr Oncol, 2015. **22**(Suppl 1): p. S95-S113.
23. Yamashita, H., et al., *Immunohistochemical evaluation of hormone receptor status for predicting response to endocrine therapy in metastatic breast cancer*. Breast Cancer, 2006. **13**(1): p. 74-83.
24. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative, G., et al., *Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials*. Lancet, 2011. **378**(9793): p. 771-84.
25. Houssami, N., et al., *Meta-analysis of the association of breast cancer subtype and pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy*. Eur J Cancer, 2012. **48**(18): p. 3342-54.
26. Denkert, C., et al., *Ki67 levels as predictive and prognostic parameters in pretherapeutic breast cancer core biopsies: a translational investigation in the neoadjuvant GeparTrio trial*. Ann Oncol, 2013. **24**(11): p. 2786-93.
27. Wang, K., et al., *Tumor-infiltrating lymphocytes in breast cancer predict the response to chemotherapy and survival outcome: A meta-analysis*. Oncotarget, 2016. **7**(28): p. 44288-44298.
28. Brierley, J., et al., *TNM Classification of Malignant Tumours, 8th Edition*. 2016: Wiley-Blackwell. 272 Pages.
29. Amin, M.B., et al., *The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging*. CA Cancer J Clin, 2017. **67**(2): p. 93-99.
30. Garcia-Etienne, C.A., et al., *Mastectomy trends for early-stage breast cancer: a report from the EUSOMA multi-institutional European database*. Eur J Cancer, 2012. **48**(13): p. 1947-56.
31. Bartelink, H., et al., *Whole-breast irradiation with or without a boost for patients treated with breast-conserving surgery for early breast cancer: 20-year follow-up of a randomised phase 3 trial*. Lancet Oncol, 2015. **16**(1): p. 47-56.
32. Clarke, M., et al., *Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials*. Lancet, 2005. **366**(9503): p. 2087-106.
33. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative, G., et al., *Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials*. Lancet, 2011. **378**(9804): p. 1707-16.
34. Nordenskjold, A.E., et al., *No clear effect of postoperative radiotherapy on survival of breast cancer patients with one to three positive nodes: a population-based study*. Ann Oncol, 2015. **26**(6): p. 1149-1154.
35. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative, G., *Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials*. Lancet, 2005. **365**(9472): p. 1687-717.
36. Fisher, B., et al., *Effect of preoperative chemotherapy on local-regional disease in women with operable breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18*. J Clin Oncol, 1997. **15**(7): p. 2483-93.

37. Deo, S.V., et al., *Randomized trial comparing neo-adjuvant versus adjuvant chemotherapy in operable locally advanced breast cancer (T4b N0-2 M0)*. J Surg Oncol, 2003. **84**(4): p. 192-7.
38. Veronesi, U., et al., *Conservation surgery after primary chemotherapy in large carcinomas of the breast*. Ann Surg, 1995. **222**(5): p. 612-8.
39. van der Hage, J.A., et al., *Preoperative chemotherapy in primary operable breast cancer: results from the European Organization for Research and Treatment of Cancer trial 10902*. J Clin Oncol, 2001. **19**(22): p. 4224-37.
40. Rastogi, P., et al., *Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27*. J Clin Oncol, 2008. **26**(5): p. 778-85.
41. Mieog, J.S., J.A. van der Hage, and C.J. van de Velde, *Neoadjuvant chemotherapy for operable breast cancer*. Br J Surg, 2007. **94**(10): p. 1189-200.
42. Mieog, J.S., J.A. van der Hage, and C.J. van de Velde, *Preoperative chemotherapy for women with operable breast cancer*. Cochrane Database Syst Rev, 2007(2): p. CD005002.
43. Dawood, S., et al., *International expert panel on inflammatory breast cancer: consensus statement for standardized diagnosis and treatment*. Ann Oncol, 2011. **22**(3): p. 515-523.
44. Budd, G.T., et al., *SWOG S0221: a phase III trial comparing chemotherapy schedules in high-risk early-stage breast cancer*. J Clin Oncol, 2015. **33**(1): p. 58-64.
45. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative, G., et al., *Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials*. Lancet, 2012. **379**(9814): p. 432-44.
46. Ferguson, T., et al., *Taxanes for adjuvant treatment of early breast cancer*. Cochrane Database Syst Rev, 2007(4): p. CD004421.
47. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative, G., *Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials*. Lancet, 2015. **386**(10001): p. 1341-1352.
48. Hackshaw, A., et al., *Long-term benefits of 5 years of tamoxifen: 10-year follow-up of a large randomized trial in women at least 50 years of age with early breast cancer*. J Clin Oncol, 2011. **29**(13): p. 1657-63.
49. Cameron, D., et al., *11 years' follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer: final analysis of the HERceptin Adjuvant (HERA) trial*. Lancet, 2017. **389**(10075): p. 1195-1205.
50. Perez, E.A., et al., *Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: planned joint analysis of overall survival from NSABP B-31 and NCCTG N9831*. J Clin Oncol, 2014. **32**(33): p. 3744-52.
51. Yin, W., et al., *Trastuzumab in the adjuvant treatment of HER2-positive early breast cancer patients: a meta-analysis of published randomized controlled trials*. PLoS One, 2011. **6**(6): p. e21030.
52. Goss, P.E., et al., *Adjuvant lapatinib for women with early-stage HER2-positive breast cancer: a randomised, controlled, phase 3 trial*. Lancet Oncol, 2013. **14**(1): p. 88-96.
53. Nemoto, T., et al., *Management and survival of female breast cancer: results of a national survey by the American College of Surgeons*. Cancer, 1980. **45**(12): p. 2917-24.
54. Fisher, B., et al., *Surgical adjuvant chemotherapy in cancer of the breast: results of a decade of cooperative investigation*. Ann Surg, 1968. **168**(3): p. 337-56.

55. Kinne, D.W., *Controversies in primary breast cancer management*. Am J Surg, 1993. **166**(5): p. 502-8.
56. Del Bianco, P., et al., *Morbidity comparison of sentinel lymph node biopsy versus conventional axillary lymph node dissection for breast cancer patients: results of the sentinella-GIVOM Italian randomised clinical trial*. Eur J Surg Oncol, 2008. **34**(5): p. 508-13.
57. Krag, D.N., et al., *NSABP-32: Phase III, randomized trial comparing axillary resection with sentinel lymph node dissection: a description of the trial*. Ann Surg Oncol, 2004. **11**(3 Suppl): p. 208S-10S.
58. Kissin, M.W., et al., *Risk of lymphoedema following the treatment of breast cancer*. Br J Surg, 1986. **73**(7): p. 580-4.
59. Larson, D., et al., *Edema of the arm as a function of the extent of axillary surgery in patients with stage I-II carcinoma of the breast treated with primary radiotherapy*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1986. **12**(9): p. 1575-82.
60. Ivens, D., et al., *Assessment of morbidity from complete axillary dissection*. Br J Cancer, 1992. **66**(1): p. 136-8.
61. Keramopoulos, A., et al., *Arm morbidity following treatment of breast cancer with total axillary dissection: a multivariate approach*. Oncology, 1993. **50**(6): p. 445-9.
62. Fisher, B., et al., *Comparison of radical mastectomy with alternative treatments for primary breast cancer. A first report of results from a prospective randomized clinical trial*. Cancer, 1977. **39**(6 Suppl): p. 2827-39.
63. Pigott, J., et al., *Metastases to the upper levels of the axillary nodes in carcinoma of the breast and its implications for nodal sampling procedures*. Surg Gynecol Obstet, 1984. **158**(3): p. 255-9.
64. Schwartz, G.F., et al., *Proceeding of the consensus conference of the role of sentinel lymph node biopsy in carcinoma of the breast April 19-22, 2001, Philadelphia, PA, USA*. Breast J, 2002. **8**(3): p. 124-38.
65. Morton, D.L., et al., *Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma*. Arch Surg, 1992. **127**(4): p. 392-9.
66. Giuliano, A.E., et al., *Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer*. Ann Surg, 1994. **220**(3): p. 391-8; discussion 398-401.
67. Veronesi, U., et al., *Distribution of axillary node metastases by level of invasion. An analysis of 539 cases*. Cancer, 1987. **59**(4): p. 682-7.
68. Siegel, B.M., K.A. Mayzel, and S.M. Love, *Level I and II axillary dissection in the treatment of early-stage breast cancer. An analysis of 259 consecutive patients*. Arch Surg, 1990. **125**(9): p. 1144-7.
69. Rosen, P.P., et al., *Discontinuous or "skip" metastases in breast carcinoma. Analysis of 1228 axillary dissections*. Ann Surg, 1983. **197**(3): p. 276-83.
70. Krag, D.N., et al., *Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe*. Surg Oncol, 1993. **2**(6): p. 335-9; discussion 340.
71. Lyman, G.H., et al., *American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer*. J Clin Oncol, 2005. **23**(30): p. 7703-20.
72. Heidenreich, P., et al., *Das Konzept des Wächterlymphknotens: Stand und klinische Bedeutung*. Dt Ärztebl 2001; 98: A 534-540 [Heft 9], 2001.
73. Giuliano, A.E., et al., *Sentinel lymphadenectomy in breast cancer*. J Clin Oncol, 1997. **15**(6): p. 2345-50.
74. Veronesi, U., et al., *Sentinel-lymph-node biopsy as a staging procedure in breast cancer: update of a randomised controlled study*. Lancet Oncol, 2006. **7**(12): p. 983-90.
75. Krag, D.N., et al., *Technical outcomes of sentinel-lymph-node resection and conventional axillary-lymph-node dissection in patients with clinically node-*

- negative breast cancer: results from the NSABP B-32 randomised phase III trial.* Lancet Oncol, 2007. **8**(10): p. 881-8.
76. Petrelli, F., V. Lonati, and S. Barni, *Axillary dissection compared to sentinel node biopsy for the treatment of pathologically node-negative breast cancer: a meta-analysis of four randomized trials with long-term follow up.* Oncol Rev, 2012. **6**(2): p. e20.
77. Mansel, R.E., et al., *Randomized multicenter trial of sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in operable breast cancer: the ALMANAC Trial.* J Natl Cancer Inst, 2006. **98**(9): p. 599-609.
78. Fleissig, A., et al., *Post-operative arm morbidity and quality of life. Results of the ALMANAC randomised trial comparing sentinel node biopsy with standard axillary treatment in the management of patients with early breast cancer.* Breast Cancer Res Treat, 2006. **95**(3): p. 279-93.
79. Crane-Okada, R., et al., *Long-term morbidity of sentinel node biopsy versus complete axillary dissection for unilateral breast cancer.* Ann Surg Oncol, 2008. **15**(7): p. 1996-2005.
80. Bromham, N., et al., *Axillary treatment for operable primary breast cancer.* Cochrane Database Syst Rev, 2017. **1**: p. CD004561.
81. Gill, G., S.T.G.o.t.R.A.C.o. Surgeons, and N.C.T. Centre, *Sentinel-lymph-node-based management or routine axillary clearance? One-year outcomes of sentinel node biopsy versus axillary clearance (SNAC): a randomized controlled surgical trial.* Ann Surg Oncol, 2009. **16**(2): p. 266-75.
82. Krag, D.N., et al., *Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial.* Lancet Oncol, 2010. **11**(10): p. 927-33.
83. Reimer, T., et al., *Is Axillary Sentinel Lymph Node Biopsy Required in Patients Who Undergo Primary Breast Surgery?* Breast Care (Basel), 2018. **13**(5): p. 324-330.
84. Gruber, I., et al., *Prediction of Non-sentinel Lymph Node Metastases After Positive Sentinel Lymph Nodes Using Nomograms.* Anticancer Res, 2018. **38**(7): p. 4047-4056.
85. Kim, T., A.E. Giuliano, and G.H. Lyman, *Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in early-stage breast carcinoma: a metaanalysis.* Cancer, 2006. **106**(1): p. 4-16.
86. Chu, K.U., et al., *Do all patients with sentinel node metastasis from breast carcinoma need complete axillary node dissection?* Ann Surg, 1999. **229**(4): p. 536-41.
87. Coutant, C., et al., *Comparison of models to predict nonsentinel lymph node status in breast cancer patients with metastatic sentinel lymph nodes: a prospective multicenter study.* J Clin Oncol, 2009. **27**(17): p. 2800-8.
88. Nos, C., et al., *Prediction of tumour involvement in remaining axillary lymph nodes when the sentinel node in a woman with breast cancer contains metastases.* Br J Surg, 2003. **90**(11): p. 1354-60.
89. Hessman, C.J., et al., *Comparative validation of online nomograms for predicting nonsentinel lymph node status in sentinel lymph node-positive breast cancer.* Arch Surg, 2011. **146**(9): p. 1035-40.
90. Zhu, L., et al., *Which nomogram is best for predicting non-sentinel lymph node metastasis in breast cancer patients? A meta-analysis.* Breast Cancer Res Treat, 2013. **137**(3): p. 783-95.
91. Chen, K., et al., *Validation and comparison of models to predict non-sentinel lymph node metastasis in breast cancer patients.* Cancer Sci, 2012. **103**(2): p. 274-81.
92. Giuliano, A.E., et al., *Locoregional recurrence after sentinel lymph node dissection with or without axillary dissection in patients with sentinel lymph node*

- metastases: the American College of Surgeons Oncology Group Z0011 randomized trial.* Ann Surg, 2010. **252**(3): p. 426-32; discussion 432-3.
93. Jagsi, R., et al., *Radiation field design in the ACOSOG Z0011 (Alliance) Trial.* J Clin Oncol, 2014. **32**(32): p. 3600-6.
 94. Colleoni, M., et al., *Annual Hazard Rates of Recurrence for Breast Cancer During 24 Years of Follow-Up: Results From the International Breast Cancer Study Group Trials I to V.* J Clin Oncol, 2016. **34**(9): p. 927-35.
 95. Glehner, A., et al., *Sentinel lymph node dissection only versus complete axillary lymph node dissection in early invasive breast cancer: a systematic review and meta-analysis.* Eur J Cancer, 2013. **49**(4): p. 812-25.
 96. Janni, W., et al., *Sentinel node biopsy and axillary dissection in breast cancer: the evidence and its limits.* Dtsch Arztebl Int, 2014. **111**(14): p. 244-9.
 97. Giuliano, A.E., et al., *Locoregional Recurrence After Sentinel Lymph Node Dissection With or Without Axillary Dissection in Patients With Sentinel Lymph Node Metastases: Long-term Follow-up From the American College of Surgeons Oncology Group (Alliance) ACOSOG Z0011 Randomized Trial.* Ann Surg, 2016. **264**(3): p. 413-20.
 98. Giuliano, A.E., et al., *Effect of Axillary Dissection vs No Axillary Dissection on 10-Year Overall Survival Among Women With Invasive Breast Cancer and Sentinel Node Metastasis: The ACOSOG Z0011 (Alliance) Randomized Clinical Trial.* JAMA, 2017. **318**(10): p. 918-926.
 99. Miles, R.C., et al., *Local recurrence after breast-conserving surgery: multivariable analysis of risk factors and the impact of young age.* Ann Surg Oncol, 2012. **19**(4): p. 1153-9.
 100. Voduc, K.D., et al., *Breast cancer subtypes and the risk of local and regional relapse.* J Clin Oncol, 2010. **28**(10): p. 1684-91.
 101. Huang, T.W., C.M. Su, and K.W. Tam, *Axillary Management in Women with Early Breast Cancer and Limited Sentinel Node Metastasis: A Systematic Review and Metaanalysis of Real-World Evidence in the Post-ACOSOG Z0011 Era.* Ann Surg Oncol, 2021. **28**(2): p. 920-929.
 102. Galimberti, V., et al., *Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): a phase 3 randomised controlled trial.* Lancet Oncol, 2013. **14**(4): p. 297-305.
 103. Veronesi, U., et al., *Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: ten-year results of a randomized controlled study.* Ann Surg, 2010. **251**(4): p. 595-600.
 104. Galimberti, V., et al., *Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with breast cancer and sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): 10-year follow-up of a randomised, controlled phase 3 trial.* Lancet Oncol, 2018. **19**(10): p. 1385-1393.
 105. Donker, M., et al., *Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial.* The Lancet Oncology, 2014. **15**(12): p. 1303-1310.
 106. Tsao, M.W., et al., *A Population-Based Study of the Effects of a Regional Guideline for Completion Axillary Lymph Node Dissection on Axillary Surgery in Patients with Breast Cancer.* Ann Surg Oncol, 2016. **23**(10): p. 3354-64.
 107. Lyman, G.H., et al., *Sentinel lymph node biopsy for patients with early-stage breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update.* J Clin Oncol, 2014. **32**(13): p. 1365-83.
 108. Jung, J., et al., *Retrospectively validating the results of the ACOSOG Z0011 trial in a large Asian Z0011-eligible cohort.* Breast Cancer Res Treat, 2019. **175**(1): p. 203-215.
 109. Morigi, C., et al., *Feasibility and surgical impact of Z0011 trial criteria in a single-Institution practice.* Breast J, 2020. **26**(7): p. 1330-1336.

110. Gerber, B., et al., *Axillary lymph node dissection in early-stage invasive breast cancer: is it still standard today?* Breast Cancer Res Treat, 2011. **128**(3): p. 613-24.
111. Diepstraten, S.C., et al., *Value of preoperative ultrasound-guided axillary lymph node biopsy for preventing completion axillary lymph node dissection in breast cancer: a systematic review and meta-analysis.* Ann Surg Oncol, 2014. **21**(1): p. 51-9.
112. Houssami, N., et al., *Preoperative ultrasound-guided needle biopsy of axillary nodes in invasive breast cancer: meta-analysis of its accuracy and utility in staging the axilla.* Ann Surg, 2011. **254**(2): p. 243-51.
113. Savolt, A., et al., *Eight-year follow up result of the OTOASOR trial: The Optimal Treatment Of the Axilla - Surgery Or Radiotherapy after positive sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer: A randomized, single centre, phase III, non-inferiority trial.* Eur J Surg Oncol, 2017. **43**(4): p. 672-679.
114. Yao, K., et al., *Impact of the American College of Surgeons Oncology Group Z0011 Randomized Trial on the Number of Axillary Nodes Removed for Patients with Early-Stage Breast Cancer.* J Am Coll Surg, 2015. **221**(1): p. 71-81.
115. Chung, A., et al., *Applicability of the ACOSOG Z0011 criteria in women with high-risk node-positive breast cancer undergoing breast conserving surgery.* Ann Surg Oncol, 2015. **22**(4): p. 1128-32.
116. Kenny, T.C., et al., *Widespread Implications of ACOSOG Z0011: Effect on Total Mastectomy Patients.* Am Surg, 2016. **82**(1): p. 53-8.
117. Nottegar, A., et al., *Extra-nodal extension of sentinel lymph node metastasis is a marker of poor prognosis in breast cancer patients: A systematic review and an exploratory meta-analysis.* Eur J Surg Oncol, 2016. **42**(7): p. 919-25.
118. Belkacemi, Y., et al., *The standard tangential fields used for breast irradiation do not allow optimal coverage and dose distribution in axillary levels I-II and the sentinel node area.* Ann Oncol, 2013. **24**(8): p. 2023-8.
119. Verheuel, N.C., et al., *Potential impact of application of Z0011 derived criteria to omit axillary lymph node dissection in node positive breast cancer patients.* Eur J Surg Oncol, 2016. **42**(8): p. 1162-8.
120. Reinhardt, F., et al., *Evaluation of Intraoperative Frozen Section Analysis with Final Histopathology Results for Sentinel Lymph Node Biopsy: Z0011 Criteria Eligible Versus Ineligible Breast Cancer Patients.* Geburtshilfe Frauenheilkd, 2022. **82**(6): p. 610-618.
121. Francissen, C.M., et al., *Evaluation of the benefit of routine intraoperative frozen section analysis of sentinel lymph nodes in breast cancer.* ISRN Oncol, 2013. **2013**: p. 843793.
122. Rana, M.K., et al., *Evolution of Frozen Section in Carcinoma Breast: Systematic Review.* Int J Breast Cancer, 2022. **2022**: p. 4958580.
123. Jorns, J.M. and K.M. Kidwell, *Sentinel Lymph Node Frozen-Section Utilization Declines After Publication of American College of Surgeons Oncology Group Z0011 Trial Results With No Change in Subsequent Surgery for Axillary Lymph Node Dissection.* Am J Clin Pathol, 2016. **146**(1): p. 57-66.
124. Weber, W.P., et al., *A 10-year trend analysis of sentinel lymph node frozen section and completion axillary dissection for breast cancer: are these procedures becoming obsolete?* Ann Surg Oncol, 2012. **19**(1): p. 225-32.
125. Hunt, K.K., et al., *Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy is accurate and reduces the need for axillary dissection in breast cancer patients.* Ann Surg, 2009. **250**(4): p. 558-66.
126. van Ramshorst, M.S., et al., *Neoadjuvant chemotherapy with or without anthracyclines in the presence of dual HER2 blockade for HER2-positive breast cancer (TRAIN-2): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial.* Lancet Oncol, 2018. **19**(12): p. 1630-1640.

127. Xing, Y., et al., *Meta-analysis of sentinel lymph node biopsy after preoperative chemotherapy in patients with breast cancer*. Br J Surg, 2006. **93**(5): p. 539-46.
128. Kelly, A.M., et al., *Breast cancer sentinel node identification and classification after neoadjuvant chemotherapy-systematic review and meta analysis*. Acad Radiol, 2009. **16**(5): p. 551-63.
129. Kuehn, T., et al., *Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): a prospective, multicentre cohort study*. Lancet Oncol, 2013. **14**(7): p. 609-18.
130. Boughey, J.C., et al., *Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer: the ACOSOG Z1071 (Alliance) clinical trial*. JAMA, 2013. **310**(14): p. 1455-61.
131. Enokido, K., et al., *Sentinel Lymph Node Biopsy After Neoadjuvant Chemotherapy in Patients With an Initial Diagnosis of Cytology-Proven Lymph Node-Positive Breast Cancer*. Clin Breast Cancer, 2016.
132. van der Heiden-van der Loo, M., et al., *Population based study on sentinel node biopsy before or after neoadjuvant chemotherapy in clinically node negative breast cancer patients: Identification rate and influence on axillary treatment*. Eur J Cancer, 2015. **51**(8): p. 915-21.
133. Patten, D.K., et al., *Sentinel lymph node biopsy after neo-adjuvant chemotherapy in patients with breast cancer: Are the current false negative rates acceptable?* Breast, 2015. **24**(4): p. 318-20.
134. Boileau, J.F., et al., *Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in biopsy-proven node-positive breast cancer: the SN FNAC study*. J Clin Oncol, 2015. **33**(3): p. 258-64.
135. Tee, S.R., et al., *Meta-analysis of sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in patients with initial biopsy-proven node-positive breast cancer*. Br J Surg, 2018. **105**(12): p. 1541-1552.
136. Caudle, A.S., et al., *Improved Axillary Evaluation Following Neoadjuvant Therapy for Patients With Node-Positive Breast Cancer Using Selective Evaluation of Clipped Nodes: Implementation of Targeted Axillary Dissection*. J Clin Oncol, 2016. **34**(10): p. 1072-8.
137. Boughey, J.C., et al., *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, 2016. **263**(4): p. 802-7.
138. Donker, M., et al., *Marking axillary lymph nodes with radioactive iodine seeds for axillary staging after neoadjuvant systemic treatment in breast cancer patients: the MARI procedure*. Ann Surg, 2015. **261**(2): p. 378-82.
139. Euhus, D.M., *Management of the clinically positive axilla*. Breast J, 2020. **26**(1): p. 35-38.
140. Moo, T.A., et al., *Is Low-Volume Disease in the Sentinel Node After Neoadjuvant Chemotherapy an Indication for Axillary Dissection?* Ann Surg Oncol, 2018. **25**(6): p. 1488-1494.
141. de Boniface, J., et al., *Survival and axillary recurrence following sentinel node-positive breast cancer without completion axillary lymph node dissection: the randomized controlled SENOMAC trial*. BMC Cancer, 2017. **17**(1): p. 379.
142. Van Zee, K.J., et al., *A nomogram for predicting the likelihood of additional nodal metastases in breast cancer patients with a positive sentinel node biopsy*. Ann Surg Oncol, 2003. **10**(10): p. 1140-51.
143. Kamath, V.J., et al., *Characteristics of the sentinel lymph node in breast cancer predict further involvement of higher-echelon nodes in the axilla: a study to evaluate the need for complete axillary lymph node dissection*. Arch Surg, 2001. **136**(6): p. 688-92.

144. Rahusen, F.D., et al., *Predictive factors for metastatic involvement of nonsentinel nodes in patients with breast cancer*. Arch Surg, 2001. **136**(9): p. 1059-63.
145. Reynolds, C., et al., *Sentinel lymph node biopsy with metastasis: can axillary dissection be avoided in some patients with breast cancer?* J Clin Oncol, 1999. **17**(6): p. 1720-6.
146. Abdessalam, S.F., et al., *Predictors of positive axillary lymph nodes after sentinel lymph node biopsy in breast cancer*. Am J Surg, 2001. **182**(4): p. 316-20.
147. Sachdev, U., et al., *Predictors of nonsentinel lymph node metastasis in breast cancer patients*. Am J Surg, 2002. **183**(3): p. 213-7.
148. Turner, R.R., et al., *Pathologic features associated with nonsentinel lymph node metastases in patients with metastatic breast carcinoma in a sentinel lymph node*. Cancer, 2000. **89**(3): p. 574-81.
149. Degnim, A.C., et al., *Nonsentinel node metastasis in breast cancer patients: assessment of an existing and a new predictive nomogram*. Am J Surg, 2005. **190**(4): p. 543-50.
150. Barranger, E., et al., *An axilla scoring system to predict non-sentinel lymph node status in breast cancer patients with sentinel lymph node involvement*. Breast Cancer Res Treat, 2005. **91**(2): p. 113-9.
151. Hwang, R.F., et al., *Clinicopathologic factors predicting involvement of nonsentinel axillary nodes in women with breast cancer*. Ann Surg Oncol, 2003. **10**(3): p. 248-54.
152. Pal, A., et al., *A model for predicting non-sentinel lymph node metastatic disease when the sentinel lymph node is positive*. Br J Surg, 2008. **95**(3): p. 302-9.
153. Kohrt, H.E., et al., *New models and online calculator for predicting non-sentinel lymph node status in sentinel lymph node positive breast cancer patients*. BMC Cancer, 2008. **8**: p. 66.
154. van den Hoven, I., et al., *A Dutch Prediction Tool to Assess the Risk of Additional Axillary Non-Sentinel Lymph Node Involvement in Sentinel Node-Positive Breast Cancer Patients*. Clin Breast Cancer, 2016. **16**(2): p. 123-30.
155. Kuo, Y.L., et al., *Validation of Memorial Sloan-Kettering Cancer Center nomogram for prediction of non-sentinel lymph node metastasis in sentinel lymph node positive breast cancer patients an international comparison*. Int J Surg, 2013. **11**(7): p. 538-43.
156. Klar, M., et al., *The MSKCC nomogram for prediction the likelihood of non-sentinel node involvement in a German breast cancer population*. Breast Cancer Res Treat, 2008. **112**(3): p. 523-31.
157. Rao, R., et al., *Axillary node interventions in breast cancer: a systematic review*. JAMA, 2013. **310**(13): p. 1385-94.
158. Grabenstetter, A., et al., *Accuracy of Intraoperative Frozen Section of Sentinel Lymph Nodes After Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Carcinoma*. Am J Surg Pathol, 2019. **43**(10): p. 1377-1383.
159. Layfield, D.M., et al., *Intraoperative assessment of sentinel lymph nodes in breast cancer*. Br J Surg, 2011. **98**(1): p. 4-17.
160. van de Vrande, S., et al., *The value of intraoperative frozen section examination of sentinel lymph nodes in breast cancer*. Eur J Surg Oncol, 2009. **35**(3): p. 276-80.
161. Horvath, J.W., et al., *Comparison of intraoperative frozen section analysis for sentinel lymph node biopsy during breast cancer surgery for invasive lobular carcinoma and invasive ductal carcinoma*. World J Surg Oncol, 2009. **7**: p. 34.
162. Perez-Callejo, D., et al., *Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: the role of micrometastasis*. Med Oncol, 2015. **32**(2): p. 450.

163. Liu, L.C., et al., *Intraoperative frozen section analysis of sentinel lymph nodes in breast cancer patients: a meta-analysis and single-institution experience*. *Cancer*, 2011. **117**(2): p. 250-8.
164. Van Diest, P.J., et al., *Reliability of intraoperative frozen section and imprint cytological investigation of sentinel lymph nodes in breast cancer*. *Histopathology*, 1999. **35**(1): p. 14-8.
165. Barakat, F.H., I. Sulaiman, and M.A. Sughayer, *Reliability of frozen section in breast sentinel lymph node examination*. *Breast Cancer*, 2014. **21**(5): p. 576-82.
166. Godazande, G., et al., *Is Necessary Intraoperative Frozen Section In Sentinel Lymph Node Biopsy For Breast Cancer Patients?* *Asian Pac J Cancer Prev*, 2020. **21**(3): p. 647-651.
167. Wong, J., et al., *False negative rate for intraoperative sentinel lymph node frozen section in patients with breast cancer: a retrospective analysis of patients in a single Asian institution*. *J Clin Pathol*, 2015.
168. Weaver, D.L., et al., *Metastasis detection in sentinel lymph nodes: comparison of a limited widely spaced (NSABP protocol B-32) and a comprehensive narrowly spaced paraffin block sectioning strategy*. *Am J Surg Pathol*, 2009. **33**(11): p. 1583-9.
169. Weaver, D.L., *Pathology evaluation of sentinel lymph nodes in breast cancer: protocol recommendations and rationale*. *Mod Pathol*, 2010. **23 Suppl 2**: p. S26-32.
170. Turner, R.R., et al., *Optimal histopathologic examination of the sentinel lymph node for breast carcinoma staging*. *Am J Surg Pathol*, 1999. **23**(3): p. 263-7.
171. Wells, C.A., et al., *The immunocytochemical detection of axillary micrometastases in breast cancer*. *Br J Cancer*, 1984. **50**(2): p. 193-7.
172. Mamounas, E.T., *Optimal Management of the Axilla: A Look at the Evidence*. *Adv Surg*, 2016. **50**(1): p. 29-40.
173. Weaver, D.L., et al., *Effect of occult metastases on survival in node-negative breast cancer*. *N Engl J Med*, 2011. **364**(5): p. 412-21.
174. Cserni, G., et al., *Meta-analysis of non-sentinel node metastases associated with micrometastatic sentinel nodes in breast cancer*. *Br J Surg*, 2004. **91**(10): p. 1245-52.
175. Rutgers, E.J., *Sentinel node biopsy: interpretation and management of patients with immunohistochemistry-positive sentinel nodes and those with micrometastases*. *J Clin Oncol*, 2008. **26**(5): p. 698-702.
176. Meretoja, T.J., et al., *A simple nomogram to evaluate the risk of nonsentinel node metastases in breast cancer patients with minimal sentinel node involvement*. *Ann Surg Oncol*, 2012. **19**(2): p. 567-76.
177. Elshanbary, A.A., et al., *The diagnostic accuracy of intraoperative frozen section biopsy for diagnosis of sentinel lymph node metastasis in breast cancer patients: a meta-analysis*. *Environ Sci Pollut Res Int*, 2022. **29**(32): p. 47931-47941.
178. Weiser, M.R., et al., *Is routine intraoperative frozen-section examination of sentinel lymph nodes in breast cancer worthwhile?* *Ann Surg Oncol*, 2000. **7**(9): p. 651-5.
179. Wada, N., et al., *Evaluation of intraoperative frozen section diagnosis of sentinel lymph nodes in breast cancer*. *Jpn J Clin Oncol*, 2004. **34**(3): p. 113-7.
180. Caudle, A.S., et al., *American College of Surgeons Oncology Group (ACOSOG) Z0011: impact on surgeon practice patterns*. *Ann Surg Oncol*, 2012. **19**(10): p. 3144-51.
181. Goyal, A., et al., *Morbidity in breast cancer patients with sentinel node metastases undergoing delayed axillary lymph node dissection (ALND) compared with immediate ALND*. *Ann Surg Oncol*, 2008. **15**(1): p. 262-7.
182. Ronka, R., et al., *The impact of sentinel node biopsy and axillary staging strategy on hospital costs*. *Ann Oncol*, 2004. **15**(1): p. 88-94.

183. Hoen, N., L. Pral, and F. Golfier, [Value of intraoperative frozen section of sentinel lymph node in breast cancer. Retrospective study about 293 patients]. *Gynecol Obstet Fertil*, 2016. **44**(5): p. 274-9.
184. Cipolla, C., et al., *Current Role of Intraoperative Frozen Section Examination of Sentinel Lymph Node in Early Breast Cancer*. *Anticancer Res*, 2020. **40**(3): p. 1711-1717.
185. Langer, I., et al., *Accuracy of frozen section of sentinel lymph nodes: a prospective analysis of 659 breast cancer patients of the Swiss multicenter study*. *Breast Cancer Res Treat*, 2009. **113**(1): p. 129-36.
186. van la Parra, R.F., et al., *Meta-analysis of predictive factors for non-sentinel lymph node metastases in breast cancer patients with a positive SLN*. *Eur J Surg Oncol*, 2011. **37**(4): p. 290-9.
187. Harrell, F.E., Jr., K.L. Lee, and D.B. Mark, *Multivariable prognostic models: issues in developing models, evaluating assumptions and adequacy, and measuring and reducing errors*. *Stat Med*, 1996. **15**(4): p. 361-87.
188. van la Parra, R.F., et al., *Validation of a nomogram to predict the risk of nonsentinel lymph node metastases in breast cancer patients with a positive sentinel node biopsy: validation of the MSKCC breast nomogram*. *Ann Surg Oncol*, 2009. **16**(5): p. 1128-35.
189. Saidi, R.F., et al., *Nonsentinel lymph node status after positive sentinel lymph node biopsy in early breast cancer*. *Am Surg*, 2004. **70**(2): p. 101-5; discussion 105.
190. Dengel, L.T., et al., *Axillary dissection can be avoided in the majority of clinically node-negative patients undergoing breast-conserving therapy*. *Ann Surg Oncol*, 2014. **21**(1): p. 22-7.
191. Sacre, R.A., *Clinical evaluation of axillar lymph nodes compared to surgical and pathological findings*. *Eur J Surg Oncol*, 1986. **12**(2): p. 169-73.
192. Alvarez, S., et al., *Role of sonography in the diagnosis of axillary lymph node metastases in breast cancer: a systematic review*. *AJR Am J Roentgenol*, 2006. **186**(5): p. 1342-8.
193. Abe, H., et al., *Utility of preoperative ultrasound for predicting pN2 or higher stage axillary lymph node involvement in patients with newly diagnosed breast cancer*. *AJR Am J Roentgenol*, 2013. **200**(3): p. 696-702.
194. Kim, G.R., et al., *Preoperative Axillary US in Early-Stage Breast Cancer: Potential to Prevent Unnecessary Axillary Lymph Node Dissection*. *Radiology*, 2018. **288**(1): p. 55-63.
195. Simons, J.M., et al., *Diagnostic Accuracy of Different Surgical Procedures for Axillary Staging After Neoadjuvant Systemic Therapy in Node-positive Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis*. *Ann Surg*, 2019. **269**(3): p. 432-442.
196. Kuemmel, S., et al., *A Prospective, Multicenter Registry Study to Evaluate the Clinical Feasibility of Targeted Axillary Dissection (TAD) in Node-Positive Breast Cancer Patients*. *Ann Surg*, 2020.
197. Chang, J.M., et al., *Axillary Nodal Evaluation in Breast Cancer: State of the Art*. *Radiology*, 2020. **295**(3): p. 500-515.
198. Henke, G., et al., *Tailored axillary surgery with or without axillary lymph node dissection followed by radiotherapy in patients with clinically node-positive breast cancer (TAXIS): study protocol for a multicenter, randomized phase-III trial*. *Trials*, 2018. **19**(1): p. 667.
199. Weber, W.P., et al., *Tailored axillary surgery in patients with clinically node-positive breast cancer: Pre-planned feasibility substudy of TAXIS (OPBC-03, SAKK 23/16, IBCSG 57-18, ABCSG-53, GBG 101)*. *Breast*, 2021. **60**: p. 98-110.
200. Nahm, F.S., *Receiver operating characteristic curve: overview and practical use for clinicians*. *Korean J Anesthesiol*, 2022. **75**(1): p. 25-36.

201. Giuliano, A.E., et al., *Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial.* JAMA, 2011. **305**(6): p. 569-75.
202. Berrang, T.S., et al., *Which prediction models best identify additional axillary disease after a positive sentinel node biopsy for breast cancer?* Breast Cancer Res Treat, 2012. **133**(2): p. 695-702.
203. Tapia, G., et al., *Predicting non-sentinel lymph node metastasis in Australian breast cancer patients: are the nomograms still useful in the post-Z0011 era?* ANZ J Surg, 2019. **89**(6): p. 712-717.
204. Cserni, G., et al., *Multi-institutional comparison of non-sentinel lymph node predictive tools in breast cancer patients with high predicted risk of further axillary metastasis.* Pathol Oncol Res, 2013. **19**(1): p. 95-101.
205. Rouzier, R., et al., *Multicenter prospective evaluation of the reliability of the combined use of two models to predict non-sentinel lymph node status in breast cancer patients with metastatic sentinel lymph nodes: the MSKCC nomogram and the Tenon score. Results of the NOTEGS study.* Br J Cancer, 2017. **116**(9): p. 1135-1140.
206. Bonsang-Kitzis, H., et al., *Medico-economic impact of MSKCC non-sentinel node prediction nomogram for ER-positive HER2-negative breast cancers.* PLoS One, 2017. **12**(2): p. e0169962.
207. Ramjeesingh, R., et al., *Prediction of involvement of sentinel and nonsentinel lymph nodes in a Canadian population with breast cancer.* Can J Surg, 2009. **52**(1): p. 23-30.
208. Javidiparsijani, S., L.E. Rosen, and P. Gattuso, *Male Breast Carcinoma: A Clinical and Pathological Review.* Int J Surg Pathol, 2017. **25**(3): p. 200-205.
209. Burmeister, E. and L.M. Aitken, *Sample size: how many is enough?* Aust Crit Care, 2012. **25**(4): p. 271-4.
210. van Roozendaal, L.M., et al., *The value of completion axillary treatment in sentinel node positive breast cancer patients undergoing a mastectomy: a Dutch randomized controlled multicentre trial (BOOG 2013-07).* BMC Cancer, 2015. **15**: p. 610.
211. Goyal, A. and D. Dodwell, *POSNOC: A Randomised Trial Looking at Axillary Treatment in Women with One or Two Sentinel Nodes with Macrometastases.* Clin Oncol (R Coll Radiol), 2015. **27**(12): p. 692-5.
212. Goyal, A., et al., *POSNOC-POSitive Sentinel NOde: adjuvant therapy alone versus adjuvant therapy plus Clearance or axillary radiotherapy: a randomised controlled trial of axillary treatment in women with early-stage breast cancer who have metastases in one or two sentinel nodes.* BMJ Open, 2021. **11**(12): p. e054365.
213. Appelgren, M., et al., *Patient-reported outcomes one year after positive sentinel lymph node biopsy with or without axillary lymph node dissection in the randomized SENOMAC trial.* Breast, 2022. **63**: p. 16-23.
214. Jatoi, I., J.R. Benson, and M. Toi, *De-escalation of axillary surgery in early breast cancer.* Lancet Oncol, 2016. **17**(10): p. e430-e441.
215. Reimer, T., et al., *Restricted Axillary Staging in Clinically and Sonographically Node-Negative Early Invasive Breast Cancer (c/iT1-2) in the Context of Breast Conserving Therapy: First Results Following Commencement of the Intergroup-Sentinel-Mamma (INSEMA) Trial.* Geburtshilfe Frauenheilkd, 2017. **77**(2): p. 149-157.
216. Gentilini, O., et al., *Physical function of the upper limb after breast cancer surgery. Results from the SOUND (Sentinel node vs. Observation after axillary Ultra-souND) trial.* Eur J Surg Oncol, 2016. **42**(5): p. 685-9.
217. Reimer, T., et al., *Patient-reported outcomes for the Intergroup Sentinel Mamma study (INSEMA): A randomised trial with persistent impact of axillary*

surgery on arm and breast symptoms in patients with early breast cancer.
EClinicalMedicine, 2023. **55**: p. 101756.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich all den Menschen danken, die meine Promotion ermöglicht haben.

Ich danke meiner Doktormutter, Frau Prof. Dr. med. Tanja Fehm, für die Überlassung dieses Themas, den Korrekturen der Dissertation und wiederholten Denkanstößen.

Darüber hinaus bedanke ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. Tilman Rau für seine Unterstützung zur Klärung meiner Fragen im pathologischen Fachbereich und anschließender Bereitstellung als Zweitgutachter.

Sehr herzlich bedanken möchte ich mich bei Herrn Dr. med. Florian Reinhardt und Herrn Dr. med. Felix Borgmeier, die mich bei den statistischen Auswertungen, Interpretationen und Formulierungen der Fragestellungen maßgeblich unterstützt haben. Sie haben mir immer wieder wertvolles Feedback gegeben.

Hervorheben und von Herzen bedanken möchte ich mich bei Frau Dr. med. Svyetlana Mohrmann, die mir über den langen Zeitraum der Promotion durchgehend und jederzeit bei Fragen jeglicher Art mit Rat und Tat zur Seite gestanden hat. Sie hat mich stets motiviert und mich hervorragend betreut.

Mein Dank gilt außerdem Frau Bouchtat, die mir bei der Sammlung der Daten geholfen hat.

Zuletzt danke ich meiner Familie, Freundinnen und Freunden. Vor allem bedanke ich mich bei meinem Ehemann, Andreas Lorig, der mich geduldig und liebevoll unterstützt und immer wieder aufgebaut hat. Ich danke meiner Tochter, Emma, die mir die Zeit gegeben hat die Dissertation abschließen zu können. Für die Grammatik- und Rechtschreibprüfungen danke ich Fabian Christ.

Danke an all diejenigen, die ich an dieser Stelle nicht alle namentlich nennen kann, die aber immer wieder aufmunternde Worte für mich hatten.