

# Die Rolle der axillären Lymphknoten

## Kontinuierliche Deeskalation der Axillachirurgie

Die Evaluation der axillären Lymphknoten ist unverändert relevant hinsichtlich der Ermittlung der Prognose, da der Befall der Lymphknoten weiterhin ein sehr wichtiger prognostischer Faktor ist und die therapeutische Entscheidungsfindung beeinflussen kann. Während die axilläre Lymphadenektomie früher Standard war, wird sie heute immer seltener durchgeführt. Die Deeskalation der Axillachirurgie ist ein kontinuierlicher Prozess während der letzten 30 Jahre seit Etablierung der Sentinelnode-Biopsie, wobei der Radiotherapie hinsichtlich lokaler Kontrolle der Lymphabflusswege eine zunehmend wichtige Rolle beigemessen wird. Im nodalpositiven Setting befinden sich als operative Techniken die «targeted» oder «tailored axillary dissection» in Etablierung.

ANDREAS GÜNTHERT

SZO 2022; 4: 12–16



Foto: zVg

Andreas Günthert

### Der Lymphknotenstatus und die Axilladisektion

Historisch gesehen diente seit Halsted die radikale axilläre Lymphadenektomie (ALND) der lokalen Kontrolle und gehörte über viele Jahrzehnte als fester Bestandteil zur chirurgischen Therapie (1). Dieser Eingriff wurde nie exakt standardisiert. In Orientierung an M. pectoralis major und minor erfolgt dabei eine Entfernung von 10–30 Lymphknoten aus Level 1–3. Durch die Etablierung der adjuvanten Therapien kam dem Lymphknotenstatus zunehmend ein prognostischer Faktor zu, zumal bei negativen Lymphknoten eine Radikalität in der Axilla in Frage gestellt wurde. Daraufhin wurde die bereits in der Melanomchirurgie etablierte Sentinelnode-Biopsie (SLNB; sentinel lymph node biopsy) auch beim Mammakarzinom evaluiert (2, 3). Tatsächlich scheint die Entfernung von mehr als zehn Lymph-

knoten auch bei befallener Axilla ohnehin prognostisch nicht relevant zu sein (4). Das wesentliche Problem der ALND ist neben dem bisher unklaren therapeutischen Nutzen die Morbidität, insbesondere das Lymphödem, die Einschränkungen der Mobilität und neuropathische Schmerzen in Abhängigkeit von der Radikalität (5–7).

Hinsichtlich der lokalen Kontrolle bei nodalpositivem Status kommt der adjuvanten Therapie eine wesentliche Rolle zu, traditionell insbesondere der Radiotherapie. Die Bestrebungen zur Reduktion der Chirurgie zugunsten der Radiotherapie in der Axilla gehen viele Jahre zurück, wobei initial die Nebenwirkungen der Radiotherapie bei geringerer lokaler Kontrolle die Chirurgie als Standard beibehalten liessen (8, 9). Die Reduktion der chirurgischen Radikalität erfolgte bei cN0 dann aber in einem kontinuierlichen Prozess. Die Ergebnisse der Z0011-Studie, trotz aller Mängel der Studie, wurden daher dankend aufgenommen. Sie bestätigten den Trend zum Verzicht auf die ALND, zumindest bei geringem Befall der axillären Lymphknoten und günstigen Zusatzkriterien (10, 11). Mit der Publikation der AMAROS-Studie unterlag die Chirurgie erstmals der Radiotherapie hinsichtlich der Morbidität. Dabei ist anzumerken, dass hier bei einer Lymphadenektomie im Median 17 Lymphknoten entfernt wurden und 30% der Patientinnen eine Resektion von Lymphknoten des 3. Levels hatten, was einer ungewöhnlich ausgeprägten Radikalität entspricht (7). Insofern ist die Radiotherapie der

#### ABSTRACT

##### The role of axillary lymph nodes in breast carcinoma

The evaluation of axillary lymph nodes remains relevant for determining the prognosis, as lymph node involvement is still a very important prognostic factor and can influence the therapeutic decision-making. Axillary lymphadenectomy used to be the standard, but today it is performed less frequently. De-escalation of axillary surgery has been a continuous process over the last 30 years since the establishment of sentinel node biopsy, while radiotherapy is gaining an increasingly important role for the local control of lymphatic drainage pathways. Targeted or tailored axillary dissection are currently being established as surgical techniques in the nodal-positive setting.

**Keywords:** axillary lymphadenectomy, targeted axillary dissection, tailored axillary dissection, radiotherapy, sentinel node biopsy

Axilla resp. Lymphabflusswege bei cN0 und positiver SLNB in vielen Fällen eine willkommene Alternative und sehr häufig Gegenstand der Diskussionen am Tumorboard, auch wenn in allen Studien die lokale Rezidivrate in der Axilla im Radiotherapie-Arm jeweils höher war (2, 7, 10, 11). Diese lag aber über alle Studien hinweg unter 3%, bei Mikrometastasen sogar unter 1%, sodass bei diesen auf eine spezifische Therapie der Lymphabflusswege verzichtet werden kann (12). In Deutschland hat sich die Rate der axillären Lymphadenektomie bei cN0 und positivem Sentinel in den Jahren 2008 bis 2015 von 97 auf 47% reduziert (13). In einer eigenen, bisher nicht publizierten multizentrischen Schweizer Registerstudie zeigte sich die axilläre Rezidivrate bei pN0 nach SLNB unter 1%.

### Detektion der relevanten Lymphknoten

«Klinisch nodalnegativ» (cN0) ist weltweit nicht einheitlich definiert. In den Studien Z0011 und AMAROS war cN0 definiert als nicht palpable Lymphknoten; nur 59% der Patientinnen der AMAROS-Studie hatten präoperativ eine fakultative Axillasonographie. In vielen Ländern ist eine präoperative Bildgebung der Axilla nicht Standard, was uns etwas unverständlich erscheinen mag. Das MRI zeigt zwar eine hohe Sensitivität; die höchste Spezifität wird aber mit dem Ultraschall inklusive Elastographie und der unmittelbaren zytologischen oder histologischen Abklärung erreicht (14), wobei der biopsierte Lymphknoten in gleicher Sitzung im Optimalfall mit einem Clip oder z. B. einem radioaktiven Seed markiert wird. Durch Bildgebung allein lässt sich ein Befall der Lymphknoten nicht ausschliessen.

Aufgrund der Etablierung der systemischen Therapien ist die lokale Kontrolle weniger von Bedeutung; dennoch spielt jeglicher Befall von Lymphknoten prognostisch eine Rolle. In der MIRROR-Studie konnte gezeigt werden, dass das krankheitsfreie Überleben ohne systemische Therapie bei Patientinnen mit Mikrometastasen resp. isolierten Tumorzellen in den Lymphknoten etwa 10% schlechter war als bei adjuvanter Systemtherapie (76,5 vs. 86,2%) (15). Zudem wird der Befall der Lymphknoten als eine Indikation zu Staging-Untersuchungen angesehen, wobei annähernd 16% der nodalnegativen Patientinnen bereits eine okkulte Fernmetastasierung aufweisen und der Lymphknotenstatus allein daher als Grundlage für Staging-Untersuchungen nicht genügt (16). Insofern hat bei cN0 die chirurgische Abklärung der Lymphknoten primär einen diagnostischen Stellenwert. Diese erfolgt als SLNB mit Tracern wie Blue-Dye, Technetium oder zunehmend auch mit fluoreszierendem Indocyangrün. Bei cN0 kann im Falle einer neoadjuvanten Therapie das gleiche Vorgehen bei akzeptabler Falsch-Negativ-Rate

(FNR) von etwa 9% nach den Daten der GENE-Studie und jüngeren Daten gewählt werden (17).

Bei initial cN+ ist die Situation komplexer. Nach einer neoadjuvanten Therapie sind gemäss einer Studie von Mamtani et al. 47% der initial nodalpositiven Patientinnen anschliessend nodalnegativ (18). Inzwischen ist die Zahl durch Verbesserung der neoadjuvanten Therapien vermutlich noch höher. Drei Studien (SENTINA, ACOSOG-Z1071, Sn-FNAC) evaluierten die Sicherheit und Machbarkeit der SLNB nach neoadjuvanter Therapie (19–21). Fazit dieser Studien ist, dass die FNR bei Markierung mit nur einem Tracer und Detektion von nur einem Lymphknoten deutlich zu hoch ist. Die FNR kann mit Doppelmarkierung (z.B. Tc und Blue dye) halbiert werden, die FNR sinkt zudem auf ein akzeptables Niveau, wenn mehr als 2 Sentinelnodes detektiert werden. Nach anfänglich kontroverser Diskussion und weiteren Studienergebnissen gilt heute die SLNB nach neoadjuvanter Therapie bei initial cN+ als akzeptabel.

Problematisch gestaltet sich hierbei allerdings die Entfernung der initial positiven Lymphknoten. Diese werden im Optimalfall z. B. mit einem Clip markiert. Bei mehreren befallenen Lymphknoten ist aber nicht klar, wie viele markiert und bei der Operation dann entfernt werden sollten. Auch der Stellenwert der Radiotherapie bei initial ausgedehnt positivem Befall der Axilla ist nicht geklärt. Relevant scheint eher die Tumorlast nach der adjuvanten Therapie zu sein als der initiale Befall. Eine sehr hohe Korrelation in bis zu 75% der Fälle für ypN0 mit ypT0 findet sich für Her2-positive und triple-negative Mammakarzinome, ein unterschiedliches Ansprechen hinsichtlich des Primärtumors und Lymphknoten findet sich nach neoadjuvanter Therapie dagegen in 75% der Fälle bei ER-positiven und Her2-negativen Tumoren. Die aktuell laufende internationale AXSANA-Studie geht dem Stellenwert der Axillachirurgie nach neoadjuvanter Therapie weiter nach.

### Lymphadenektomie bei nodalpositivem Status

Derzeit gelten für eine ALND die im Kasten angegebenen Indikationen:

#### Indikationen zur axillären Lymphadenektomie

1. primäre Chirurgie geplant, klinisch nodalpositiv
2. Resttumor axillär nach neoadjuvanter Therapie
3. nicht detektierbare SLN
4. lokoregionär fortgeschrittenes Mammakarzinom (> 2 pos. SLN, ausgedehntes extranodales Tumorwachstum, ct3-4 inklusive inflammatorisches Mammakarzinom nach neoadjuvanter Therapie)
5. Sentinel-Makrometastasen und Mastektomie geplant, inklusive Skinsparing-Mastektomie, wenn keine Postmastektomie-Radiotherapie geplant ist

Unklar ist der Stellenwert der Lymphadenektomie bei geplanter primärer Chirurgie oder bei bestehender Tumorlast nach neoadjuvanter Therapie. Von der ehemals radikalen Lymphadenektomie in Level 1 und 2, ggf. auch Level 3, besteht ein Trend hin zu einer selektiven «tailored» oder «targeted axillary dissection» (TAD). Diese besteht per definitionem aus einer Sentinelnode-Biopsie in Kombination mit der Entfernung von suspekten respektive bereits gesichert positiven Lymphknoten. Bei der «tailored/targeted lymphnode dissection» entfällt die SLN-Prozedur; es werden gezielt suspektes respektive gesicherte Lymphknoten entfernt. Die Detektion relevanter Lymphknoten allein durch Palpation ist hinsichtlich Sensitivität und Spezifität mangelhaft (22), weswegen bildgebend interventionelle Markierungen zunehmend standardisiert werden. Die meisten dieser Markierungsverfahren befinden sich in frühen experimentellen Phasen, darunter magnetische oder radioaktive Seeds, Radarreflektoren und Kohlemarkierungen. Praktikabel und am besten evaluiert sind metallische Clips, wobei es sehr viele unterschiedliche Produkte auf dem Markt gibt und es eine gewisse Herausforderung sein kann, diese intraoperativ zu detektieren. Hilfestellung gibt zusätzlich die interventionelle präoperative Drahtmarkierung, die aber aufwendig und belastend für die Patientinnen ist. Die SENTA-Registerstudie untersucht die Detektionsrate dieser Clips nach neoadjuvanter Therapie, wobei sich für bestimmte Clips eine deutlich höhere Detektionsrate abzeichnet, die aber leider dennoch unter 80% liegt (Abbildung 1) (23).

Weltweit laufen etliche Studien zum Verzicht auf eine ALND bei nodalpositivem Status, z. B. die Alliance-A01120-Studie in den USA. Hervorzuheben ist

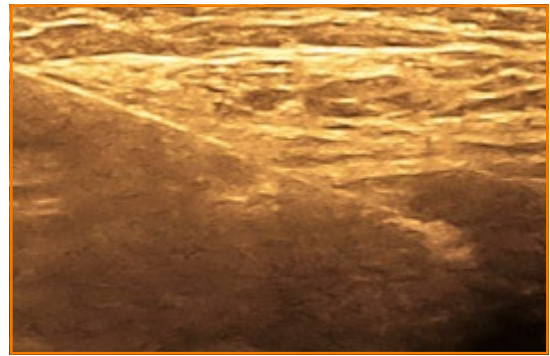


Abb.: Günther

Abbildung 1: Sonographisch gesteuerte Clipmarkierung eines positiven Lymphknotens mit einem Tumark Vision Clip

die TAXIS-Studie unter der Leitung von Prof. Dr. med. Walter Weber, die nach einer Unterbrechung und Refinanzierung in der Schweiz und auch in den Nachbarländern wieder angelaufen ist. Hier wird bei klinisch nodalpositivem Befund mit Upfront-Chirurgie oder nach neoadjuvanter Therapie eine SLNB mit Resektion palpabler Lymphknoten und interventionell bildgebend markierter Lymphknoten kombiniert, also die eigentliche TAD (Abbildung 2). Erste verhaltene Zwischenanalysen (nicht publiziert) zeigen, dass dies offenbar der richtige Weg sein wird.

### Ausblick

Die chirurgische Deeskalation der Axilla ist eine erfreuliche Entwicklung und wird weiter fortgesetzt, nicht zuletzt auch wegen der sehr guten Ergebnisse durch neoadjuvante Therapien mit immer höher werdenden Raten an pathologischen Komplettremissionen. Die Datenlage zur Radiotherapie der Axilla ist aber nicht ausreichend, als dass diese als sichere Alternative zur Chirurgie gewertet werden kann. Die Deeskalation der Axilla sollte also nicht zugunsten einer zunehmenden Radikalität der Radiotherapie erfolgen; hier bedarf es bei

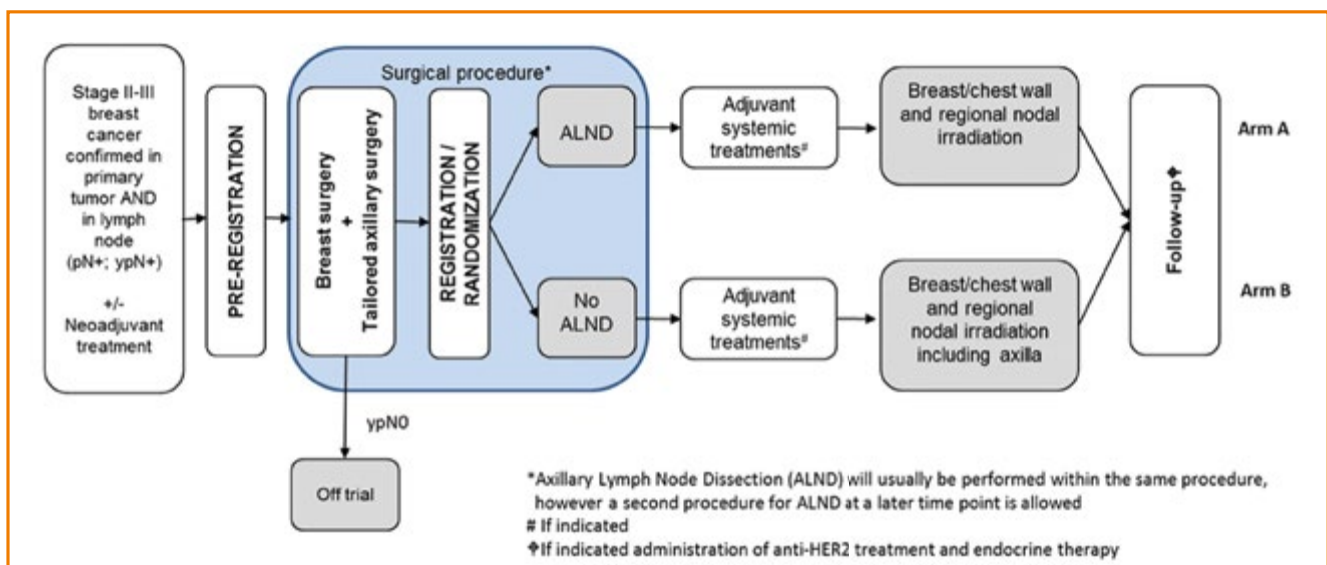


Abbildung 2: Flowchart der TAXIS-Studie bei nodalpositivem Mammakarzinom

## Merkpunkte

- Jeglicher Befall der axillären Lymphknoten ist prognostisch relevant.
- Die prätherapeutische Abklärung der Axilla erfolgt durch Bildgebung mit Ultraschall und ggf. Biopsie, zudem in besonderen Fällen durch MRI.
- Bei cN0 erfolgt die Sentinelnode-Biopsie als Standard. Im Falle einer neoadjuvanten Therapie kann diese auch nach der Primärtherapie erfolgen.
- Nach neoadjuvanter Therapie sollte eine Doppelmarkierung der Sentinel-Lymphknoten erfolgen.
- Die «targeted/tailored axillary dissection» ist noch kein Standard und wird in klinischen Studien evaluiert.
- Clip- oder Seed-Markierungen müssen institutionell mit standardisierten Protokollen etabliert werden, um eine hohe Detektionsrate nach neoadjuvanter Therapie zu gewährleisten.

der Einzelfallentscheidung im Tumorboard einer detaillierten Betrachtung. Insbesondere jüngere Patientinnen stehen in nahezu allen Studien mit einer höheren Lokalrezidivrate hervor.

Die Rate der «klassischen» ALND liegt in den meisten Brustzentren vermutlich bereits jetzt unter 10 % und wird voraussichtlich in den nächsten Jahren nahezu gänzlich verschwinden.

Ein Problem, das daraus entsteht, ist die chirurgische Ausbildung, zumal eine schonende Technik der ALND einer individuellen Lernkurve untersteht und die Anzahl der Eingriffe kaum mehr für eine fundierte Ausbildung genügt. Zudem akzeptiert man, wie oben erwähnt, mit der Radiotherapie der Axilla eine höhere Lokalrezidivrate, die zwar insgesamt statistisch kaum ins Gewicht fällt. Diese axillären Rezidive sind aber oft sehr anspruchsvoll zu operieren. Die in der radikalen Axillachirurgie erfahrenen Chirurgen werden aber entsprechend immer weniger. Auch das Management der bestehenden Lymphadenopathien entwickelt sich erfreulicherweise weiter, bestehend aus konservativen und chirurgischen Massnahmen, wobei eine wissenschaftliche Entwicklung zugegebenermassen in diesem wichtigen Bereich in den letzten Jahrzehnten verhältnismässig vernachlässigt wurde (24).

Ob es genügt, die Sentinelnodes zu entfernen, ohne eine weitere lokoregionäre Therapie anzuwenden, sei es chirurgisch oder radiotherapeutisch, wird aktuell in den Studien SENOMAC und ERC/IPC2012-001 untersucht. Auch der gänzliche Verzicht auf ein axilläres chirurgisches Assessment inklusive der SLNB nach neoadjuvanter Therapie bei pCR oder bei Primärfällen mit geringem Risiko ist bereits Gegenstand verschiedener klinischer Studien (z. B. INSEMA).

*Prof. Dr. med. Andreas Günthert*  
Leiter gyn-zentrum Luzern und Cham

Korrespondenzadresse:  
Haldenstrasse 11  
6006 Luzern  
E-Mail: andreas.guenther@gyn-zentrum.ch

Interessenkonflikte: keine

## Referenzen

1. Halsted WS.: The results of operations for the cure of cancer of the breast performed at the Johns Hopkins Hospital from June, 1889, to January, 1894. *Ann Surg.* 1894;20:497-555.
2. Krag DN 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 B32 randomized phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2010;11:927-933.
3. Veronesi U et al.: Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: ten year results of a randomized controlled study. *Ann Surg.* 2010;251:595-600.
4. Ebner F et al.: Does the number of removed axillary lymphnodes in high risk cancer patients influence the survival? *BMC Cancer.* 2019;19:90.
5. Fleissig A et al.: Post-operative arm morbidity and quality of life: results of the ALMANAC randomized trial comparing sentinel node biopsy with standard axillary treatment in the management of patients with early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2006;95:279-293.
6. Ashikaga T et al.: Morbidity results from the NSABP B32 trial comparing sentinel lymph node dissection versus axillary dissection. *J Surg Oncol.* 2010;102:111-118.
7. Donker M et al.: Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): a randomized, multicentre, open label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol.* 2014;15:1303-1310.
8. Louis-Sylvestre C et al.: Axillary treatment in conservative management of operable breast cancer: dissection or radiotherapy? Results of a randomized study with 15 years of follow-up. *J Clin Oncol.* 2004;22:97-101.
9. Deutsch M et al.: The incidence of arm edema in women with breast cancer randomized on the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project study B-04 to radical mastectomy versus total mastectomy and radiotherapy versus total mastectomy alone. *Int J Radiat Oncol Bio Phys.* 2008;70:1020-1024.
10. Giuliano AE et al.: Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2011;305:569-575.
11. Giuliano AE 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;264:413-420.
12. Galimberti V et al.; International Breast Cancer Study Group Trial 23-01 Investigators. Axillary dissection vs. no axillary dissection in patients with sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2013;14:297-305.
13. Hennings A et al.: Which patients with sentinel node-positive breast cancer after breast conservation still receive completion axillary lymph node dissection in routine clinical practice? *Breast Cancer Res Treat.* 2019;173:429-438.
14. Kim K et al.: Diagnostic values of 8 different imaging modalities for preoperative detection of axillary lymph node metastases of breast cancer: a Bayesian network meta-analysis. *Am J Clin Oncol.* 2021;44:331-339.
15. de Boer M et al.: Micrometastases or isolated tumor cells and the outcome of breast cancer. *N Engl J Med* 2009;361:653-663.
16. Weaver DL et al.: Effect of occult metastases on survival on node-negative breast cancer. *N Engl J Med.* 2011;364:412-421.
17. Classe JM et al.: Sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy for advanced breast cancer: results of Ganglion Sentinelle et Chimiothérapie Neoadjuvante, a French prospective multicentric study. *J Clin Oncol.* 2009;27:726-736.
18. Mamtani A et al.: How often does neoadjuvant chemotherapy avoid axillary dissection in patients with histologically confirmed nodal metastases? Results of a prospective study. *Ann Surg Oncol.* 2016;23:3467-3474.
19. 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;14:609-618.
20. Boughey JC et al.: Alliance for Clinical Trials in Oncology. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer: the ACOSOG Z1071 (Alliance) clinical trial. *JAMA.* 2013;310:1455-1461.
21. Boileau JF et al.: Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in biopsy-proven node-positive breast cancer: the SN FNAC study. *J Clin Oncol.* 2015;33:258-264.
22. Majid S et al.: Clinical assessment of axillary lymph nodes and tumor size in breast cancer compared with histopathological examination: a population-based analysis of 2,537 women. *World J Surg.* 2013;37:67-71.
23. 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;doi: 10.1097/SLA.0000000000004572.
24. Smile TD et al.: A review of treatment for breast cancer-related lymphedema: paradigms for clinical practice. *Am J Clin Oncol.* 2018;41:178-190.