

Operative Maßnahmen (Staging / Therapie) in der Axilla

G. Emons



Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe
Georg-August-Universität Göttingen

Axilläre Lymphknoten sind für Pat. mit Mamma Ca von Bedeutung

- Axillärer Lymphknotenstatus ist ein starker prognostischer (prädiktiver) Faktor
- Behandlung (operativ, aktinisch, medikamentös) befallener axillärer Lymphknoten
 - Reduktion Tumorwachstum in der Axilla
 - Reduktion von Fernmetastasen?
 - Verbesserung des Überlebens?

Aktuelle Axilla Dissektion

- Resektion LK / Fett Level I und II unter Schonung relevanter Nerven und Gefäße
- Effektiv als Methode zum Staging und zur Behandlung
- Signifikante akute und chronische Morbidität
 - Schmerzen, Lymphödem, Dysfunktion des Arms

Sentinel Node Technik

- erfolgreicher SN-Nachweis in >95%
- Falsch Negativrate (B-32, Veronesi)
9% - 10%

Axilläre Rezidive nach negativer SNB, TE und RTX

		n	Axilla RZ	OS
B-32 8 J f/u	ALND	1975	8 (0,4%)	91,8%
	SNB	2011	14 (0,7%)	90,3%
Veronesi 10 J f/u	ALND	259	0	89,7%
	SNB	257	2 (0,8%)	93,5%

Ann Surg Oncol 2010; Lancet Oncol 2010

Paradoxon I:

- 9% – 10% Falsch Negativrate bei SNB
- Axilla RZ: 0,7% - 0,8%
- OS identisch



- standardmäßige tangentielle Bestrahlung bei BET behandelt die Axilla
- Systemtherapie behandelt LK-Metas

Paradoxon II:

NSABP B-04 Studie

1971 – 1974

1765 Pat.; 1/3 Halstedt + LNE

cN0 1/3 Mastektomie + RTX

1/3 nur Mastektomie (Axilla-
OP, wenn RZ)

keine adjuvante Therapie;

mittlere Tumorgroße: 3,3 cm

Paradoxon III

Fisher et al, N E J Med 2002

25 Jahre f/u NSABP B-04

- 40% pN+ in LNE-Gruppe
- 18,6% axilläre RZ in nur Mastektomie-Gruppe
- keine Unterschiede im OS
- ⇒
- viele (50%?) nicht behandelte axilläre LK-Metastasen bilden sich spontan zurück
- Effekt der Axilladisektion (RTX) bei pN0 auf OS fraglich
- 19% axilläre RZ nicht akzeptabel

2011 Standards axilläres Staging

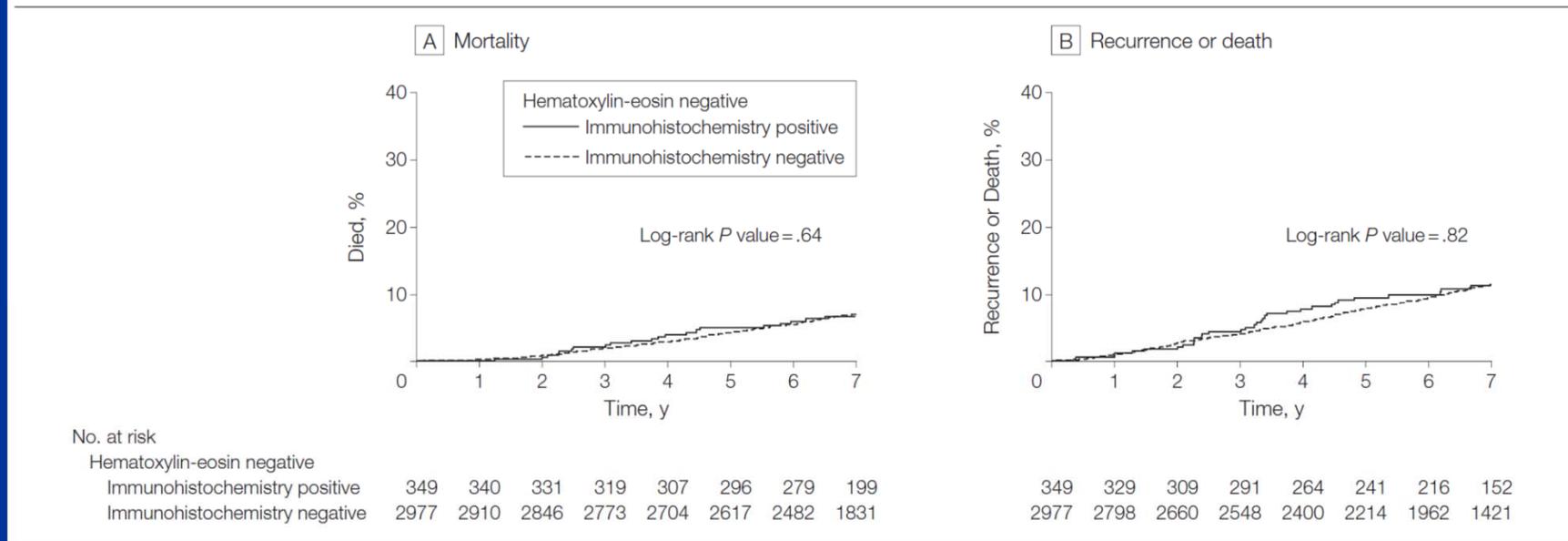
- negative SNB \triangleq negative ALND
- SNB macht viel weniger Morbidität
- SNB "standard of care" für cN0

**Sind weitere Verbesserungen
(= Reduktion der therapie-
induzierten Morbidität)
möglich?**

Immunhistochemie (IHC) des Sentinel Nodes

- früher obligat
- okkulte Metastasen unabhängiger Prognosefaktor (marginale Effekte auf survival)
- kein klinischer Benefit, wenn Sentinel Nodes in HE-Färbung negativ
⇒ in Routine weglassen

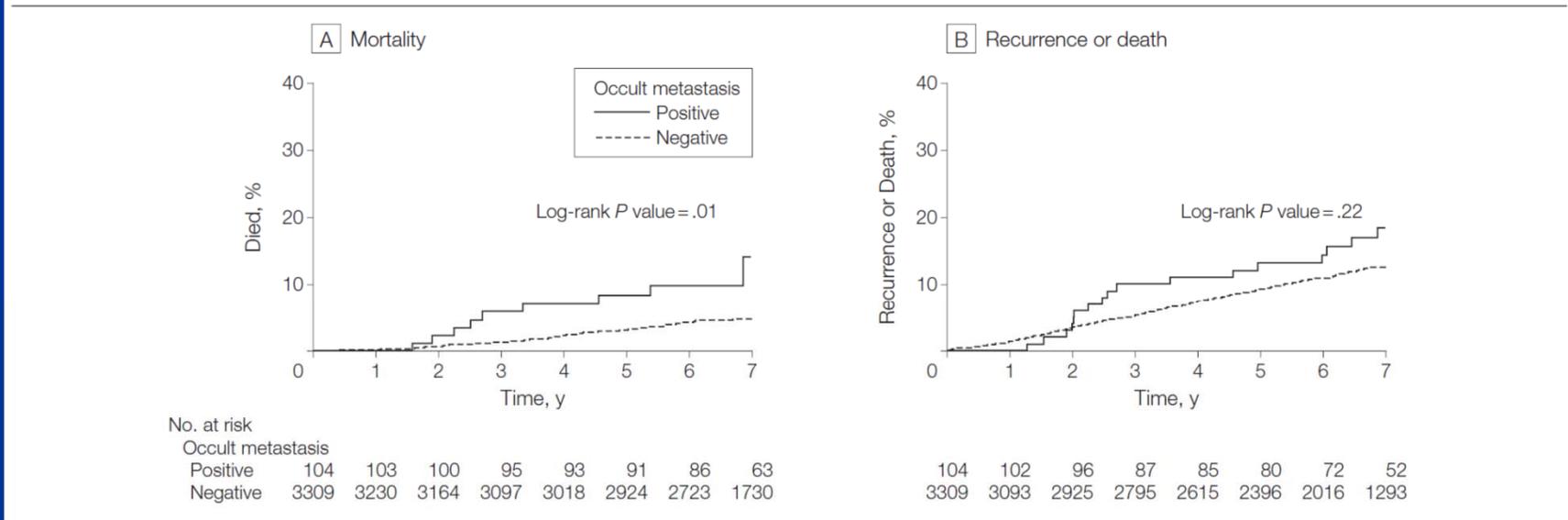
Figure 2. Sentinel Lymph Node Specimen Results and Cumulative Incidence of Death



A, Patients whose sentinel lymph node specimens were hematoxylin-eosin negative and immunohistochemistry negative vs hematoxylin-eosin negative and immunohistochemistry positive. B, Cumulative incidence of recurrence or death for patients whose sentinel lymph node specimens were hematoxylin-eosin negative and immunohistochemistry negative vs hematoxylin-eosin negative and immunohistochemistry positive.

Guiliano et al., JAMA 2011

Figure 3. Bone Marrow Specimen Results and Cumulative Incidence of Death



A, Patients whose bone marrow specimens were negative or positive for occult metastases by immunocytochemistry. B, Cumulative incidence of recurrence or death for patients whose bone marrow specimens were negative or positive for occult metastases by immunocytochemistry. The numbers at risk include 339 women of 578 whose sentinel lymph node specimens were not analyzed by immunohistochemistry.

Definition negativer SN:

- negativ, wenn 2 mm Schnitte und HE-Färbung
- keine Routine IHC

**Mikrometastasen (≤ 2 mm)
im SN?**

Galimberti et al.: IBCSG 23-0

- 1 oder mehr SN mit Mikrometast.; pT1 und 2
- n = 931
- 90% ER+; 75% PR+
- 25% Mastektomie; RTX in 90%

ALND versus Observation

DFS nach 5 Jahren:

- 87,3% (ALND)
- 88,4% (nur SNB; kein ALND)

OS: 98% in beiden Gruppen

Makrometastasen im SN?

**American College of Surgeons Oncology
Group (ACOS-OG) Z0011 Trial
u. a. Giuliano et al., JAMA 2011: 305**

phase 3 non inferiority trial

n = 891

Rekrutierung von 1999 – 2004;

Pos. SN → ALND versus keine ALND

alle hatten TE und tangentielle
Ganzbrustbestrahlung

Einschluss

- cN0; T1, T2
- mit HE Färbung entdeckte SN Metas.
- TE mit Ganzbrustbestrahlung
- adjuvante Systemtherapie

Ausschluss

- nur IHC-Metas.
- ≥ 3 pos. SN
- extranodales Wachstum
- third field RTX (Axilla, LK,) partielle Brustbestrahlung

Z001

nach medianem follow up von 6,3 Jahren

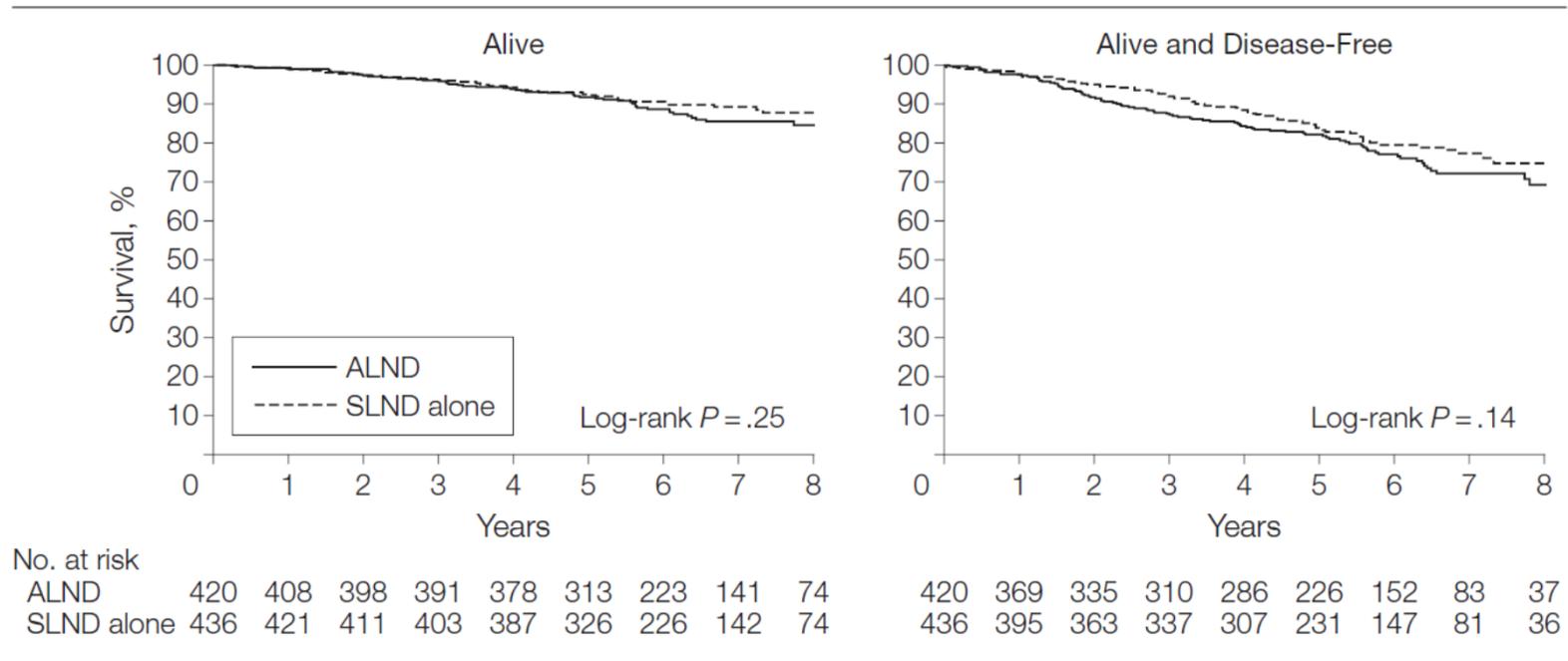
	ALND (n = 420)	SLND (n = 436)
recurrence		
lokal (Brust)	15 (3,6%)	8 = 1,8%
regionär (Axilla supraklavikulär)	2 (0,5%)	4 (0,9%)
Total lokoregionär	17 (4,1%)	12 (2,8%)

p = 0,11

Z 0011

- 27,4% der Pat. mit kompletter ALND hatten weitere positive LK
- im SNB alone Arm aber nur 0,9% axilläre Rezidive
- alle hatten whole breast RTX
- 96% (ALND), 97% (SNB) hatten systematische Therapie

Figure 2. Survival of the ALND Group Compared With SLND-Alone Group



ALND indicates axillary lymph node dissection; SLND, sentinel lymph node dissection.

Giuliano AE et al., JAMA 2011

Conclusion

ALND may no longer be justified for women who have cT1, cT2 breast cancer and HE detected metastasis in the SLN and who are treated with breast conserving surgery, whole breast irradiation and adjuvant systemic therapy.

Caveats

- MA-20 Studie (Whelan, ASCO 2011)
Benefit der RTX der LAG bei high risk
N0 oder pN+
- Indikation zur RTX der LAG bei pN2a
(> 3 LK)
- Indikation zur dosisdichten CHTX bei
pN2a oder pN3a (≥ 10 LK)

Was tun?

Was sagen die Anderen?

Sankt Gallen 2011

- routinemäßig IHC: 71% nein
- ALND bei isolierten Tumorzellen im SLN: 91% nein (Mastektomie), 93% (BET)
- ALND bei pN1mi: 98% - 77% nein
- ALND bei Makrometas.: keine Abstimmung

NCCN

- IHC not routinely indicated, nur wenn HE nicht eindeutig
- weiter ALND, wenn SLN pos.
Hinweis auf Z 0011

Axilläre Lymphknotendisektion (ALND)

	Oxford / AGO LoE / GR		
Axilläre Lymphknotendisektion (Entfernung von 10+ LK)			++
➤ Endpunkt: Überleben	1a	D	+/-
➤ Endpunkt: Staging	1a	A	++
➤ Endpunkt: Lokale Tumorkontrolle	2a	A	++
Axilläre Lymphknotendisektion (Entfernung von 10+ LK) bei:			
➤ DCIS	2b	B	--
➤ Klinisch cT1/2 cN0 (ohne vorangegangener SNB)	1b	A	--
➤ SN + (cT1/2 cN0, < 3 SN+, BET + tangentialer Radiatio, keine alternative axilläre Radiatio)	1b	A	+/-
➤ SN + (mic)	2a	A	+/-
➤ SN (i+)	2b	B	--
➤ SN + (Mastektomie > cT1/2)	1b	B	++
➤ SN + (Mastektomie ≤ cT1/2)	3b	B	+

Für Patientinnen mit pT1-pT2/cN0-Tumoren, die eine brusterhaltende Operation mit anschließender Tangentialfeldbestrahlung erhalten und einen oder zwei positive Sentinel-Lymphknoten aufweisen, besteht die Option, auf eine Axilladisektion zu verzichten.

LOE 2b (Gartlehner 2011)

Dieses Vorgehen setzt eine umfassende Patienteninformation und -aufklärung voraus.

Die Prozess- und Ergebnisqualität soll im Rahmen qualitätssichernder Maßnahmen prospektiv evaluiert werden.

Expertenkonsens

Bei ausschließlicher Mikrometastasierung kann auf eine Axilladisektion verzichtet werden.

Expertenkonsens

Vorgehen im Brustzentrum UMG bei cN0

- IHC nicht mehr machen
- Mikrometastasen: bei pT1, pT2 keine Relevanz bzgl. OP-Indikation, aber wohl für Systemtherapie
- 1 – 2 positive Sentinels:
wenn Voraussetzungen wie in Z 0011 gegeben und Pat. dies wünscht: keine ALND (entsprechende Aufklärung, wie in S3-LL); kein aktives Propagieren dieses Vorgehens!

Fazit: Operationen in der Axilla

- große Dynamik im Thema
- MA-20 Studie Vollpublikation
- Bestätigungsstudie für Z0011 ist unrealistisch
- Sentinel Node Biopsie Übergang zum vollständigen Verzicht auf operatives axilläres Staging bei cN0?