

Sentinel-Lymphonodektomie und Axilladisektion bei Mammakarzinom

*Indikation bei primärer Operation und Zeitpunkt
bei neoadjuvanter Chemotherapie*

Aktuelle Studien führen zu neuen Diskussionen über das operative Vorgehen bezüglich der axillären Lymphknoten bei Mammakarzinom. Gibt es Patientinnen, die trotz positivem Sentinellymphknoten durch die Folgetherapien keine Axilladisektion benötigen? Welchen Einfluss hat die neoadjuvante Chemotherapie auf den Zeitpunkt der axillären Intervention? Der Artikel erläutert die aktuelle Studienlage und welche Änderungen der etablierten Vorgehensweisen diskutiert werden.

HEIKE FRAUCHIGER-HEUER, KONSTANTIN J. DEDES, DANIEL FINK

Die Axilladisektion galt lange Zeit als Standard bei der operativen Therapie des Mammakarzinoms. Bereits 1894 beschrieb Halsted die komplette Entfernung der axillären Lymphknoten, um eine regionale Kontrolle über die Erkrankung zu erreichen (1). Bei der Axilladisektion (ALND) (Level 1 und 2) wird das Gewebe zwischen der Vena axillaris, dem thorakodorsalen Gefäßnervenbündel und dem Nervus thoracicus longus entfernt. Die Anzahl der Lymphknoten beträgt meist zwischen 10 und 40.

Des Weiteren ist der Befall der axillären Lymphknoten ein bedeutender Prognosefaktor und somit entscheidend für die weitere Systemtherapie und für die Radiatio des Lymphabflusses. Allerdings hat die Morbidität dieses Operationsschritts Einfluss auf die Lebensqualität und tritt bei bis zu einem Drittel der Patientinnen auf (Lymphödem 14%, Einschränkungen

in der Arm- und Schulterbeweglichkeit 28%, neuropathische Schmerzen 31%) (2, 3).

Indikationen für die komplettierende Axilladisektion

In den 1990er-Jahren wurde die Sentinel-Lymphknotenbiopsie (SLNB) etabliert und die Sicherheit als primäre Stagingmethode durch Studien nachgewiesen (4–6). Durch die Injektion von radioaktivem Technetium TC 99m und/oder Patentblau periareolär oder peritumoral, welches durch die Sentinellymphknoten aufgenommen wird, können diese identifiziert und entfernt werden. Bis 2011 galt die komplettierende Axilladisektion bei Makrometastasen im Sentinellymphknoten als Standard.

Wichtige klinische Studien in der Diskussion

Die Veröffentlichung der Resultate der ACOSOG-Z011- und AMAROS-Studien führte zu einer Diskussion, welcher Patientengruppe die komplettierende Axilladisektion mit den Risiken der lokalen Morbidität erspart werden könne. Die ACOSOG-Z011-Studie verglich die Axilladisektion oder keine weitere operative Intervention bei Frauen mit klinisch negativen axillären Lymphknoten und Tumoren unter 5 cm, welche eine brusterhaltende Therapie mit anschließender Ganzbrustbestrahlung erhielten. Die Daten nach einem medianen Follow-up von 6,3 Jahren und nach 9,25 Jahren zeigen keine Unterschiede bezüglich des Lokalrezidivrisikos und des Gesamtüberlebens (Follow-up 6,3 Jahre: Rezidivrate ALND 0,5%, SLNB 0,9%, Überleben nach ALND 88,8%, SLNB

Merkmale

- **Bei 1 bis 2 positiven Sentinellymphknoten**, Tumoren < 5 cm, brusterhaltender Therapie und geplanter Radiatio kann auf eine komplettierende Axilladisektion verzichtet werden.
- **Die Radiatio der Lymphabflüsse** kann in speziellen Fällen anstelle einer Axilladisektion in Erwägung gezogen werden.
- **Die Radiatio der Lymphabflüsse** zeigt im Vergleich zur Axilladisektion weniger Morbidität.
- **Die Durchführung der Sentinel-Lymphknotenbiopsie** nach neoadjuvanter Chemotherapie ist sicher, wenn ≥ 3 Lymphknoten entfernt werden und das duale Tracing angewendet wird. Dieses Verfahren erspart Patientinnen mit einer axillären Komplettremission die axilläre Dissektion.

Tabelle 1:

Studien zur Untersuchung des chirurgischen Vorgehens bei frühem Mammakarzinom
(modifiziert nach Rao, [11])

Quelle	Follow-up Studienperiode	Studien-intervention	Patienten Anzahl	Rezidivrate (%)	Überleben (%)
Johansen et al. 1990	Median 50 Jahre 1951-1957	Radikale Mastektomie + Radiatio	219	NA	1 (65% brustkrebs-spezifische Todesfälle)
		Ausgeweitete radikale Mastektomie (Dissektion der Lymphknoten supracl. und mammaria intera)	206	NA	2 (64% brustkrebs-spezifische Todesfälle)
Louis-Sylvestre et al. 2004	Median 5 Jahre 1982-1987	BCT + ALND	326	2	75
		BCT + Radiatio der Axilla	332	6	74
Hoebbers et al. 2000	Median 3,4 Jahre 1983-1997	BCT + Radiatio des Lymphabflusswegs	105	2	83
Veronesi et al. 2005	Median 5,2 Jahre 1995-1998	BCT allein vs.	214	3	95
		BCT + Radiatio Axilla	221	1	97

89,9%; Follow-up 9,25 Jahre: Rezidivrate ALND 0,5%, SLNB 1,1%, Überleben nach ALND und SLNB identisch) (7, 8).

In die AMAROS-Studie wurden ebenfalls klinisch nodal-negative Patientinnen mit T1- und T2-Tumoren eingeschlossen, und zwar sowohl jene mit brusterhaltender Therapie als auch jene mit Mastektomie. Die Randomisierung erfolgte in komplettierende Axilladisektion versus Radiatio des Lymphabflusswegs inklusive der supraclaviculären Region. Es zeigte sich kein Unterschied im krankheitsfreien Überleben, und die Lokalrezidivraten lagen nach einem medianen Follow-up von 6,1 Jahren bei 0,5% nach Axilladisektion und 1% nach Radiatio der Lymphabflusswege. Die Rate der Lymphödeme war in der Gruppe nach Radiatio signifikant niedriger als nach Axilladisektion.

Da die Studie zu einem Zeitpunkt geplant und initiiert wurde, als die Sentinel-Lymphknotenbiopsie noch nicht etabliert war, kann die Studie die Frage nach der optimalen Therapie nach positivem Sentinel-Lymphknoten nicht beantworten. Die Autoren empfehlen, dass aufgrund der Studiendaten im Falle einer weiteren lokalen Therapie der Axilla die Radiatio in Erwägung gezogen werden kann. Da es sich um eine Non-Inferior-Studie handelt, gilt die Radiatio der Axilla nicht als neuer Standard (9).

Abkürzungen:

- ALND = Axilladisektion
- SLNB = Sentinel-Lymphknotenbiopsie
- NAC = neoadjuvanten Chemotherapie
- Sn = Sentinel(-Lymphknoten)
- FNR = Falsch-Negativ-Raten
- BCT = breast conserving therapy

Eine weitere Studie, die IBCSG 23-01, welche die Resultate der ACOSOG-Z011-Studie unterstreicht, zeigte ein krankheitsfreies Überleben von 87,8% in der SLNB-alone-Gruppe und von 84,4% in der Gruppe mit ALND nach einem medianen Follow-up von 5 Jahren. Einschlusskriterien waren Tumoren < 5 cm, geplante brusterhaltende Therapie oder Mastektomie mit Sentinellymphknoten-Mikrometastasen < 2 mm. Die Randomisierung erfolgte zwischen Axilladisektion und keiner weiteren operativen Therapie (10). Betrachtet man zudem die Studiendaten, welche in der Zeit vor Etablierung der SLNB die ALND mit der Radiatio verglichen, zeigen sich auch hier keine erhöhten Rezidivraten (11) (Tabelle 1).

Empfehlungen bei positivem Sentinellymphknoten

Aufgrund der vorliegenden Daten empfiehlt das NCCN (National Comprehensive Cancer Network), auf die ALND zu verzichten, wenn die Kriterien der ACOSOG-Z011-Studie zutreffen (Tumor < 5 cm, brusterhaltende Therapie, 1 bis 2 positive Sentinellymphknoten und geplante Radiatio).

Ob eine Risikogruppe (Alter < 50 Jahre oder tripel-negatives Karzinom oder HER2neu-positiver Tumor) existiert, die trotz Erfüllung der ACOSOG-Z011-Kriterien von einer ALND profitieren, wie in Metaanalysen bisher publiziert wurde, wird von einer Studie des Memorial Sloan Kettering Cancer Center infrage gestellt. Seit 2010 wurden alle Patientinnen mit Tumoren < 5 cm, brusterhaltender Therapie und geplanter Radiatio ohne komplettierende Axilladisektion (< 3) behandelt. Die Häufigkeit der Axilladisektion als Folge von ≥ 3 befallenen Sentinellymphknoten war mit 15,9% in der Hochrisikogruppe identisch zur «average risk»-Gruppe mit 16,9%. Die Anzahl der be-

fallenen Lymphknoten mit 3,5 zu 3,0 war ebenfalls gleich. Aus diesen Resultaten schliessen die Autoren, dass ein hohes systemisches Risiko nicht gleichbedeutend mit einem ausgedehnten axillären Befall ist (12). Inwieweit die bereits publizierten Daten ausreichen, um den Stellenwert der Axilladisektion auf eine kleine Patientinnengruppe (Tumor > 5 cm und/oder > 3 positive Sentinellymphknoten und/oder keine geplante Radiatio) zu beschränken, unterliegt derzeit noch immer einem gewissen Interpretationsspielraum. Eindeutige Empfehlungen aller Studiengruppen Gynäkologen, Chirurgen, Onkologen und Radioonkologen) wird das weitere Follow-up und die SENOMAC-Studie erbringen. Diese untersucht nodal-negative Patientinnen mit bis zu 2 Sentinellymphknoten-Metastasen unabhängig von der Tumorgrosse und auch bei Patientinnen mit Mastektomie. Ein möglicher Algorithmus ist in der *Abbildung* dargestellt.

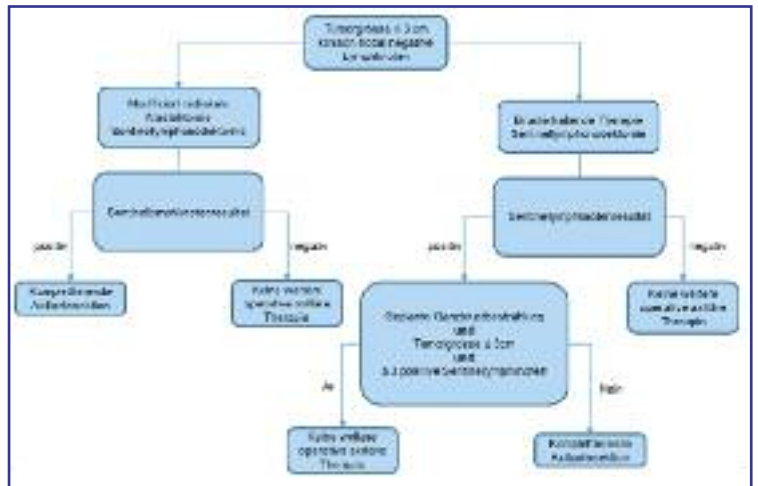


Abbildung: Algorithmus der Therapie bei nodal-negativen Sentinellymphknoten und kleiner Tumorgrosse (modifiziert nach Rao R., [11])

Sentinel-Lymphknotenbiopsie nach neoadjuvanter Chemotherapie

Die immer häufigere Anwendung des neoadjuvanten Therapiekonzepts führte zu der Frage des optimalen Zeitpunktes für die Durchführung der SNLB sowohl bei klinisch nodal-negativen als auch bei nodal-positiven Patientinnen. Während zunächst die Sentinellymphknotenbiopsie vor dem Beginn der neoadjuvanten Chemotherapie (NAC) erfolgte und die kompletierende Axilladisektion bei positivem Sentinellymphknoten nach der neoadjuvanten Therapie in Kombination mit der Brustoperation durchgeführt wurde, zeigten die histologischen Untersuchungen der axillären Lymphknoten Komplettremissionsraten zwischen 35 und 60%. Der betreffenden Patientinnengruppe konnte durch die bisherige Therapiereihenfolge (Sn ⇒ Chemotherapie ⇒ Operation mit Axilladisektion bei pos. Sn) die ALND nicht erspart werden, obwohl sie durch die Remission nicht notwendig gewesen wäre.

Klinisch nodal-negative Patientinnen

Nachdem in ersten Studien, die die SNLB vor und nach neoadjuvanter Chemotherapie bei klinisch nodal-negativen Patientinnen untersuchten, inakzeptabel niedrige Identifikationsraten und hohe falsch-negative Raten resultiert haben, zeigen aktuelle Studien identische hohe Identifikationsraten und niedrige Falsch-Negativ-Raten (FNR). In der GANEA-Studie lag die Identifikationsrate bei 95%, die FNR bei 9% (13). Weitere Studien und Metaanalysen bestätigten die hohen Identifikationsraten (90–94%) und die niedrigen FNR (7–12%) (14). Die Gründe für die Resultate der frühen Studien lagen in der grossen Bandbreite der eingeschlossenen Patientinnen inklusive solcher mit extensivem nodalem Befall (bulky disease) und persistierenden klinischen Lymphknotenmetastasen nach NAC.

Bei klinisch nodal-negativen Patientinnen, für die eine neoadjuvante Chemotherapie geplant wird, ist die Durchführbarkeit bezüglich Identifikationsrate und FNR vor oder nach NAC identisch. Die SNLB nach der NAC hat aber den Vorteil, Therapieverzögerungen aufgrund von Wundheilungsstörungen zu vermeiden und den Patientinnen im Falle von okkulter Lymphknotenmetastasen den Remissionsvorteil zu ermöglichen und ihnen dann unnötige erweiterte Operationen in der Axilla und Morbiditäten zu ersparen.

Klinisch nodal-positive Patientinnen

Die Auswertung der SENTINA-Studie (15), der ACOSOG-Z1071- (16) und der SN-FNAC-Studien (17) führt zu Daten bei Patientinnen mit primär klinisch oder histologisch gesicherten nodal-positiven Tumoren. In der SENTINA-Studie lag die Detektionsrate des Sentinellymphknotens nach klinischer Konversion von cN1 zu cN0 bei 80%. Ein Anstieg auf 88% liess sich mit der dualen Tracing-Methode (Patentblau und Technetium) erzielen. Die FNR lag zwischen 24% bei der Entfernung eines Sentinellymphknotens und bei 7% bei der Entfernung von 3 Sentinellymphknoten. Ebenso zeigte sich eine Reduktion der FNR von 16 auf 9% von der Single- gegenüber der Dual-Tracer-Methode. Die ACOSOG-Z1071-Studie und die Sn-FNAC-Studie erreichten zwar primär hohe Detektionsraten von 93 und 88%, die FNR lagen aber ebenfalls über der Rate von 10%. Ähnlich wie bei den SENTINA-Daten liess sich jedoch mit der Entfernung von ≥ 3 Sentinellymphknoten und dem dualen Tracing die FNR auf < 10% senken. (Tabelle 2). Nach einer Studie von Mamtani und Kollegen erreichten 47% aller Patientinnen mit klinisch positiv-nodalem Status vor Chemotherapie eine axilläre Komplettremission; sie benötigten somit keine axilläre Dissektion (19).

Tabelle 2:

Anteil der Falsch-Negativ-Raten je nach Zahl der Sentinellymphknoten (Sn) und der Therapiemethoden (Single vs. Dual Tracing) in 3 Studien (18)

Studie	Falsch-Negativ-Rate (FNR); %				Falsch-Negativ-Rate (FNR); %		
	1 Sn	2 Sn	3 Sn	P Value	Single Tracer	Dual Tracer	P Value
SENTINA	24	19	7	0,008	16	9	0,15
ACOSOG Z1071		21	9	0,007	20	11	0,05
SN FNAC	18	5	5	NR	16	5	NR

Die Frage, ob ein prätherapeutisches Staging der Lymphknoten für die Indikationsstellung der Radiotherapie notwendig ist, kann aus den vorliegenden Daten noch nicht abschliessend beantwortet werden. Resultate der NSABP-B-18- und -B-24-Studien zeigen aber, dass für das Lokalrezidivrisiko die Tumorlast nach neoadjuvanter Therapie entscheidender ist als das Stadium vor der Therapie. ■



Dr. med. Heike Frauchiger-Heuer
(Erstautorin; Korrespondenzadresse)
E-Mail: heike.frauchiger-heuer@usz.ch

Dr. med. Konstantin J. Dedes

und

Prof. Dr. med. Daniel Fink

Klinik für Gynäkologie
Universitätsspital Zürich
8061 Zürich

Interessenkonflikte: keine.

Quellen:

- 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(5): 497–555.
- Fleissig A, Fallowfield LJ, Langridge CI, 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): 279–293.
- Deutsch M, Land S, Begovic M, Sharif S.: 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.
- Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, 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 randomized phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2010; 11: 927–933.

- Ashikaga T, Krag DN, Land SR, et al.: Morbidity results from the NSABP B-32 trial comparing sentinel lymph node dissection versus axillary dissection. *J Surg Oncol* 2010; 102: 111–118.
- Veronesi U, Viale G, Paganelli G, et al.: Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: ten year results of a randomized controlled study. *Ann Surg* 2010; 251: 595–600.
- Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, 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): 569–575.
- Giuliano AE, Ballman K, McCall L, 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): 413–420.
- Donker M, van Tienhoven G, Straver ME, 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. *Lancet Oncol* 2014; 15(12): v1303–1310.
- Galimberti V, Cole BF, Zurrida S, 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(4): 297–305.
- Rao R, Euhus D, Mayo HG, Balch C.: Axillary node interventions in breast cancer: a systematic review. *JAMA* 2013; 310(13): 1385–1394.
- Morrow M.: A new era in axillary management for node-positive women. Online submission June 2016.
- Classe JM, Bordes V, Campion L et al.: Sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy for advanced breast cancer: results of Ganglion Sentinelles et Chimiothérapie Neoadjuvante, a French prospective multicentric study. *J Clin Oncol* 2009; 27(5): 726–732.
- Tan VK, Goh BK, Fook-Chong S, Khin LW, et al.: The feasibility and accuracy of sentinel lymph node biopsy in clinically node-negative patients after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer – a systematic review and meta-analysis. *J Surg Oncol* 2011; 104(1): 97–103.
- Kuehn T, Bauerfeind I, Fehm 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): 609–618.
- Boughey JC, Suman VJ, Mittendorf EA, 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(14): 1455–1461.
- Boileau JF, Poirier B, Basik M, 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): 258–264.
- Pilewskie M, Morrow M.: Axillary nodal management following neoadjuvant chemotherapy. A review. *JAMA* 2017; 3(4): 549–555.
- Mamtani A, Barrio AV, King TA, 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(11): 3467–3474.