

Prof. H. Peter Scheidel
Kooperatives Mammazentrum Hamburg,
Krankenhaus Jerusalem

Bleibt das operative Staging der axillären Lymphknoten für die individualisierte Therapieplanung des Mammakarzinoms unverzichtbar?

Bis 1980 war man der Ansicht, dass für Brustkrebspatientinnen die möglichst komplette axilläre Lymphonodektomie mit einem therapeutischen Nutzen einhergeht. Diese Überzeugung wurde gestützt von 6 fallkontrollierten Studien, welche eine Verbesserung des Gesamtüberlebens von 4–16 % bei Patientinnen mit kompletter axillärer Lymphonodektomie (ALND) zeigten, allerdings nur wenn keine Nachbehandlung stattfand. Eine spätere Metaanalyse von Orr (1999) relativierte diesen vermeintlichen Nutzen, der aber auch in dieser Betrachtungsweise signifikant blieb (5.4 %).

Bestimmt war das damalige onkologische Denken vom Konzept der linearen Tumorausbreitung. Danach bildet der Tumor ab einer bestimmten Größe Zellen mit Metastasierungspotential, die sich zunächst in den regionären Lymphknoten absiedeln und erst danach weitere Verbreitung im Körper finden. Nach dieser Vorstellung wäre es möglich, zumindest bei einem Teil der Patientinnen, bei denen die Lymphknoten befallen sind aber noch keine weitere Tumorausbreitung stattgefunden hat, durch die „radikale“ Lymphonodektomie einen kurativen Effekt zu erzielen.

Diese Einstellung änderte sich mit den Ergebnissen der vielzitierten NSABP 04 Studie. Als Erkenntnis für die Wertigkeit der axillären Lymphonodektomie ergab sich aus dieser Studie:

1. Patientinnen mit medianem Tumorsitz profitieren nicht von der Bestrahlung der Mammaria interna Lymphknoten.
2. Patientinnen mit axillärer Lymphonodektomie profitieren nicht von einer zusätzlichen Bestrahlung der Axilla

Damit konnte überzeugend belegt werden, dass die Prognose des Mammakarzinoms nicht von der Radikalität der Tumorzellenradikation in den regionären Lymphknoten anhängig war („....., this was despite the fact that in the nonradiated group two putative sources of further

Tab 1. Verhältnis positiver Lymphknoten zum Rezidivrisiko nach der NSABP 04 Studie

Zahl der positiven LK	n	Patients at risk
0	296	3,8 +/-1.0
1–3	249	8.6 +/-1.7
> = 4	265	31,6 +/-3.4
4–6	109	20,8 +/-4,2
7–12	82	28,8 +/-5,7
> = 13	74	55,1 +/-8.7

tumor spread, i.e., positive axillary and intramammary nodes, were left unremoved and untreated“ B. Fisher, 2003).

Gleichzeitig zeigte die Studie aber auch, dass zwischen der Zahl befallener Lymphknoten und der Rezidivwahrscheinlichkeit ein direkter Zusammenhang besteht (Tab. 1). Damit konnte nach Publikation dieser Studie als gesichert gelten:

1. Die Radikalität der Lymphonodektomie hat keinen Einfluss auf die Prognose.
2. Um die Prognose (zur Therapieentscheidung) verlässlich festlegen zu können, war eine ausreichende Radikalität der Lymphonodektomie erforderlich.

Nach der NSABP Studie war für eine ausreichend zuverlässige Einordnung des individuellen Risikos die Entfernung von mindestens 10 Lymphknoten erforderlich, um mit hoher Wahrscheinlichkeit kein „Understaging“ zu riskieren. („We have previously demonstrated that when only a few nodes are removed the qualitative axillary nodal status, that is, positive or negative, can be determined with accuracy. When, however, < 10 nodes are removed, the greater is the likelihood that some of the patients having > 4 nodes positive will be considered to have 1 to 3 positive nodes“). B. Fisher, 1983)

Sowohl die Mindestzahl von 10 Lymphknoten wie auch die Risikoeinteilung 0, 1–3, bzw. 4 und mehr Lymph-

knoten gehen im Wesentlichen auf diese Studie zurück. Die Zahl „10“ wurde in den darauffolgenden Jahren zum bestimmenden Thema im operativen Staging des Mammakarzinoms und führte zu heftigen Auseinandersetzungen mit den Pathologen, denen dieser Anspruch vermehrte Anforderung an die Aufarbeitung der Präparate eintrug. Die geforderte Mindestzahl von 10 Lymphknoten fand als Folge der NSABP 04 Studie weltweit Eingang in Leitlinien und Qualitätssicherungsprogramme. Noch 2007 musste in Deutschland jeder Einzelfall in dem weniger als 10 Lymphknoten entfernt wurden in einem Dialog mit den Fachgruppen begründet werden.

Nur wenig bekannt ist, dass die UICC, verantwortlich für die TNM Klassifikation, die Untersuchung von nur 6 Lymphknoten als ausreichend ansieht, um ein Stadium pN0 durch den Pathologen zu bestätigen. Dieser Umstand mag der Bemühung um internationale Vergleiche geschuldet sein, da eine Mindestzahl von 10 Lymphknoten international gesehen wohl unrealistisch hohe Standards voraussetzt.

Das Junktim von ALND und der Mindestzahl 10 hatte in der Realität zur Folge, dass regelhaft mehr als 10 Lymphknoten entfernt werden mussten, um mindestens 10 zu erhalten. Eine (von vielen vergleichbaren) Untersuchung an 500 Patientinnen ergab, dass im Durchschnitt 17 Lymphknoten entfernt werden mussten, um bei über 90 % der Patientinnen 10 und mehr Lymphknoten untersuchen zu können. Dabei wurden bei 7,6 % 0–9 LK, bei 51,4 % 10–19 bei 33,2 % 20–29, und bei 6,8 % 30–39, in 1 % sogar 40–49 Lymphknoten entfernt (H.-J. Terpe 2002).

Es war deshalb folgerichtig nach einer Alternativmethode für die klinisch unauffällige Axilla zu suchen, um zumindest bei nicht befallenen Lymphknoten die Morbidität des operativen Stagings zu reduzieren. Die Geschichte der Wächter-Lymphknotenbiopsie (Sentinel SNL) begann 1985 als Giuliani die Machbarkeit einer selektiven Darstellung des Lymphabflussgebietes (zunächst mit

Tab 2. Morbidität des axillären Stagings (Lange 2007)

	ALND	SNL
Lymphödem	19.1	3.5
Bewegungseinschränkungen	11.3	3.5
Schulter-Arm Syndrom	21.1	8.1
Sensibilitätsstörungen	37.7	10.9

Farbstoff, später durch Lymphszintigraphie mit ⁹⁹Tc markierten Kolloiden) belegen konnte. Die erste größere Studie von Veronesi zeigte 2003 eine Verlässlichkeit von 96 %, eine Sensitivität von 91 % und eine Spezifität von 100 % für die SNL. Trotz des Sensitivitätsverlustes bei der SNL war die Rate an Rezidiven in beiden Gruppen gleich hoch.

Stimuliert von diesen Ergebnissen wurde die SNL – obgleich damals noch völlig offen war ob die Langzeitergebnisse mit denen der ALND vergleichbar sind – zunehmend propagiert. Mangels zuverlässiger Daten gab es keine Leitlinien sondern nur „Konsensusempfehlungen“ zur SNL (AGO Deutschland 2003 und Schweizer Arbeitsgruppe Sentinel 2005) oder sogenannten „Guideline Recommendations“ (ASCO 2005). Der Hauptgrund für den vorgezogenen Optimismus lag in der unverkennbaren Tatsache, dass im Vergleich zur ALND nach SNL eine deutliche Reduktion der Morbidität (Lymphödem des Armes) beobachtet werden konnte (Tab. 2).

Erst seit 2010 wissen wir zuverlässig (NSABP B-32 Studie), dass die SNL gegenüber der ALND keinen Unterschied im Gesamtüberleben, dem rezidivfreien Überleben und der lokalen Rezidivrate aufweist und deshalb als Standardmethode zu betrachten ist. Damit gibt es prinzipiell keine Kontraindikation mehr gegen die SNL Biopsie zur Verifizierung der Lymphknotennegativität. Die SNL ist heute das Standardverfahren zum Ausschluss des Lymphknotenbefalls der Axilla und im Sinne der Qualitätssicherung besteht

Erklärungsbedarf wenn bei negativen Lymphnoten eine ALND durchgeführt wurde. Dies gilt auch wenn klinisch und/oder bildgebend der Verdacht auf Lymphknotenbeteiligung vorliegt.

Vorgehen beim positiven Sentinel Lymphknoten

Es besteht Übereinkunft, dass bei immunhistologischem Befall (ITC) die Lymphknoten als pN0 klassifiziert werden und somit keine Indikation zur ALND besteht. Isolierte Tumorzellen oder Cluster unter 0,2 mm Durchmesser werden unabhängig vom Nachweisverfahren (konventionelle Histologie, Immunhistologie oder Molekularpathologie) ebenfalls als pN0 klassifiziert. Im Stadium pN1mi (Mikrometastasen zwischen 0,2 und 2 mm) ist die Meinung uneinheitlich. Mikrometastasen sind ein Risikofaktor für das Gesamtüberleben. Ob dies auch für axilläre Rezidive gilt, wenn nach SNL auf die ALND verzichtet wird ist derzeit mehr als fraglich. Ähnliche Verhältnisse finden sich auch im Stadium pN1a (1–3 befallene Lymphknoten). Trotz Kenntnis der hohen Rate von zusätzlich befallenen Lymphknoten nach positivem SNL stellt sich zunehmend die Frage nach der biologischen Wertigkeit der ALND.

Ist beim Befall des SNL immer eine ALND indiziert?

Die Antwort zumindest was die Mikrometastasen betrifft, werden wir aus der IBCSG 23 Studie erhalten, welche bei Tumoren bis 5 cm eine Axilladisektion versus Beobachtung bei Mikrometastasen im SNL randomisiert. Die Studie wurde 2001 begonnen mit einer geplanten Zahl von ca. 2000 Patientinnen. Die Rekrutierung ist abgeschlossen. Follow-Up Daten liegen noch nicht vor.

Aus den Ergebnissen der EORTC 10981-22023 AMAROS Studie (Randomisation: Axilladisektion versus Radiotherapie der Axilla) wissen wir jedoch, dass bei 2 000

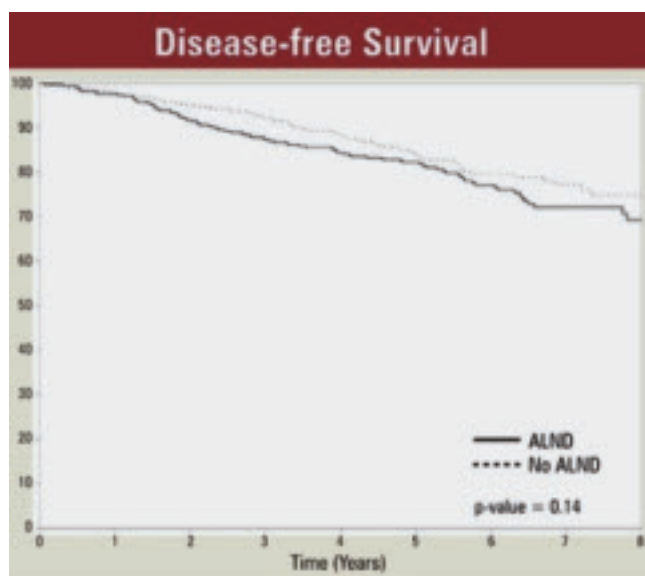


Abb. 1. ACOSOG Trial Z0011 (Giuliano 2010) Patientinnen mit 1–3 pos. SNL randomisiert in ALND versus keine weitere Therapie der Axilla.

Patientinnen (566 positive SNL) durch den Verzicht auf die ALND kein signifikanter Unterschied in der Entscheidung zur systemischen Therapie resultiert. Im ALND und im Strahlentherapiearm erhielten 58 % (175 von 300) bzw. 61 % (162 von 266) eine adjuvante Chemotherapie. Die endokrine Therapie erfolgte in 78 % (235 von 300) im ALND Arm und in 76 % (203 von 266) im Strahlentherapiearm. Leider fehlt dieser Studie der Beobachtungsarm.

Im ACOSOG Trial Z0011 (Giuliano 2011) wurden 891 Patientinnen mit 1–3 pos. SNL randomisiert ALND (445) versus keine weitere Therapie der Axilla (446). In beiden Armen erfolgte eine systemische adjuvante Therapie in 96 %, sowie eine Radiatio der gesamten Brust. Nach 6,3 Jahren Nachbeobachtung zeigte sich kein Unterschied in beiden Gruppen, weder in der Rate lokaler Rezidive (1 % in beiden Gruppen) noch im krankheitsfreien Überleben.

Kernaussagen

- Die Radikalität der axillären Lymphonodektomie hat keinen Einfluss auf die Prognose des Mammakarzinoms.
- Beim negativen SNL zeigt sich kein Nachteil im Gesamtüberleben, dem rezidivfreien Überleben und der lokalen Rezidivrate wenn auf eine ALND verzichtet wird (NSABP B-32, 2010).
- Bei Tumoren cT1/2 c N0 < 3 SNL bei BET und tangentialer Bestrahlung, sowie bei Mikometastasen im SNL kann nach Aufklärung der Patientin auf die ALND verzichtet werden.
- Der Lymphknotenstatus (SNL) bleibt im individuellen Risikoprofil ein bislang unverzichtbarer Faktor.

(Abb.1) Bei der Interpretation muss man berücksichtigen, dass zum einen fast alle Patientinnen eine adjuvante systemische Therapie erhielten, zum anderen, dass bei einer Bestrahlung der gesamten Brust etwa zwei Drittel der Axilla mitbestrahlt werden. Die Aussagen des ACOSOG Trial Z0011 gelten deshalb nicht für Patientinnen mit vergrößerten und befallenen Lymphknoten, nach neoadjuvanter Chemotherapie, für Patientinnen mit Mastektomie oder Patientinnen ohne postoperative Strahlentherapie, sowie Patientinnen mit partieller Bestrahlung der Brust. Leider wurde die Studie wegen ungenügender Patientinnenrekrutierung vorzeitig beendet. Dennoch gaben erste Kliniken (z.B. MD Anderson) bekannt, dass sie künftig bei positivem Sentinel (1–3) ihren Patientinnen raten werden unter bestimmten Voraussetzungen (BET, adjuvante systemische Therapie und Radiatio) auf die ALND zu verzichten.

Wie lange unter diesen Voraussetzungen die noch aktuellen internationalen Empfehlungen beim Befall des SNL

und BET mit Nachbestrahlung eine vollständige Axilla-dissektion durchzuführen Bestand haben werden, ist fraglich. Die AGO (Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie) hat auf ihrer Tagung im Februar 2011 empfohlen bei Tumoren cT1/2 c N0 < 3 SNL bei BET und tangentialer Bestrahlung, sowie bei Mikometastasen auf die ALND zu verzichten. Diese Empfehlung ist jedoch bei unbefriedigender Datenlage noch keine Leitlinie. Die Prognose, dass künftige Studienergebnisse den Wert der ALND beim positiven Sentinel – zumindest wenn eine entsprechende Nachbehandlung erfolgt – ebenfalls in Frage stellen werden, scheint nicht zu gewagt. Dennoch verbleibt eine Reihe offener Fragen. Sollte die SNL vor oder nach einer neoadjuvanter Chemotherapie erfolgen und wie gehen wir mit einem positiven Sentinel vor bzw. nach neoadjuvanter Therapie um? Wie ist der Befund multipler Mikrometastasen in Sentinel Lymphknoten einzuschätzen? Welche Konsequenz hat der präoperative punktionszytologische, -histologische Nachweis von tumorbefallenen, aber nicht vergrößerten Lymphknoten?

Ausblick

Die ALND verursacht eine beachtliche Morbidität, es entstehen erhebliche Kosten in der physiotherapeutischen Nachbehandlung (Lymphödem) und der Beweis eines wirklichen Nutzens vor allem bei älteren Patientinnen (> 70 Jahre) steht aus (QUALY?). Es ist deshalb realistisch von einem Szenario auszugehen, welches künftig einem Großteil der Patientinnen nach positivem SNL den Verzicht auf die ALND ohne Nachteile ermöglichen wird. Die molekulare Lymphknotendiagnostik (Osna-Test ermöglicht intraoperative Bestimmung von CK19 mRNA und ergibt Hinweis auf die Menge der metastatischen Herde in einem Lymphknoten) könnte bei dieser Frage eine neue klinische Bedeutung erlangen.

Die spannende Zukunftsfrage aber lautet, wann und unter welchen Bedingungen wir auf die SNL verzichten

FRAUENGESUNDHEIT

können und wann und unter welchen Bedingungen Patientinnen doch von einer ALND profitieren.

Die modernen Verfahren der molekulare Bildgebungstechnik (z.B. die Kombination von USPIO-enhanced MR und FDG-PET) können zwar mit hoher Spezifität (100 %) aber bislang nur unbefriedigender Sensitivität (80 %) den Befall axillärer Lymphnoten detektieren und werden damit den SNL in absehbarer Zeit nicht ersetzen.

Die Weiterentwicklung und klinische Evaluation der molekularen Subtypisierung, dem sog. „Genomic Profiling“ (derzeit MammaPrint® und Oncotype DX Recurrence Score) wird in den nächsten Jahren zusätzliche Informationen für die prognostische Einschätzung des Mammakarzinoms liefern. Definierte Risikogruppen (Luminal, HER 2 Subtyp, Basal like) werden gezieltere Therapieentscheidungen möglich machen. Hinzu kommen konkrete Ansätze über neue „Targets“ die adjuvante Therapie zu individualisieren. Aber auch beim Einsatz eines Sets von Risikofaktoren bleibt der Lymphknotenstatus zunächst noch von großer Bedeutung.

Zusammenfassung

Moderne Tumorbiologie geht davon aus, dass die Tumorzellausbreitung zwar den physikalischen Gesetzen unterliegt, andererseits aber irregulär erfolgt. Damit ist sie überwiegend nicht linear. Unter dieser Prämisse können selbst geringste Änderungen in der anfänglichen Molekularbiologie nach einer gewissen Zeit zu einem bislang für uns nicht vorhersagbares Verhalten führen, das sich zeitlich scheinbar irregulär entwickelt. Diese Erkenntnis relativiert die Bedeutung der klassischen Risikofaktoren, die sich im Wesentlichen auf die Größe und Ausbreitung des Tumors beziehen. Die Zukunft gehört neben der konventionellen Histopathologie einer objektiven tumorbiologischen Charakterisierung des Malignitätspotentials



Befreiung von
zu starken Monatsblutungen

NovaSure® Endometriumablation

Erfolgreich

- 98% Erfolgsquote und 75% Amenorrhoe-Rate¹

Einfach

- zyklusunabhängig und ohne GnRH-Vorbehandlung durchführbar

Sicher

- durch Perforationstest und Gewebewiderstandsmessung

Schnell

- durchschnittliche Ablationsdauer 90 Sekunden



Für mehr Informationen
wenden Sie sich bitte an:
HOLOGIC Suisse S.A.
Avenue de Gratta-Paille 2
CH-1000 Lausanne
Kontakt: Alex Schorn
Tel. +41 (0) 79 294 89 39
Web: www.novasure.ch

HOLOGIC™
The Women's Health Company

NovaSure®

einzelner Tumoren. Bis dahin bleibt das operative Staging der axillären Lymphknoten (durch SNL Biopsie) für die individualisierte Therapieplanung des Mammakarzinoms unverzichtbar. Bei Tumoren cT1/2 cN0 < 3 SNL bei BET und tangentialer Bestrahlung, sowie bei Mikrometastasen im SNL kann nach Aufklärung der Patientin auf die ALND verzichtet werden.

Literatur

- „Local therapy aimed at lymph nodes themselves will no more effectively control (distant) metastases than removal of the speedometer from a car will reduce its speed.“ L. Weiss 1980.
- „Thus, while removal of more nodes does not influence patient outcome, it does ensure more accurate assessment of the degree of positive node involvement“. B. Fisher 1983.
- „ALND may no longer be justified for women who have clinical T1–T2 breast cancer and hematoxylin-eosin–detected metastasis in the SLN and who are treated with breast-conserving surgery, whole-breast irradiation, and adjuvant systemic therapy“. A. E. Giuliano et al., JAMA. 2011; 305(6):569–575