

Minimale Chirurgie beim primären Mammakarzinom

Adäquate Resektionsränder und Sentinelnodebiopsie bei der brusterhaltenden Therapie

Obwohl heute rund zwei Drittel aller Brustkrebspatientinnen brusterhaltend operiert werden können, besteht nach wie vor kein Konsens über adäquate Schnitttränder, welche das lebenslange Rezidivrisiko vermindern. Unklar blieb auch, ob bei (sentinel-)nodalpositivem Status die Biopsie reicht oder ob eine komplette Axilladisektion erforderlich ist. Dieser Artikel zeigt auf, wie sich diese Strategien auf das Lokalrezidivrisiko auswirken.

SUSANNE BUCHER



Susanne Bucher

Während 80 Jahren galt die radikale Mastektomie nach Halsted als die operative Standardtherapie beim Mammakarzinom. In den späten Sechziger- bis Anfang der Siebzigerjahre wurde sie von den beiden Pionieren B. Fisher und U. Veronesi durch die brusterhaltende Tumor- respektive Quadrantektomie revolutioniert. Mittlerweile werden zwei Drittel aller Brustkrebspatientinnen brusterhaltend operiert. Obwohl nun über mehrere Jahrzehnte diese Therapie führend ist, besteht nach wie vor kein Konsens über adäquate Schnitttränder.

Nicht nur die Radikalität der Brustchirurgie änderte sich im Verlauf der Zeit, sondern auch die dazugehörige Strategie der axillären Lymphknotenentfernung. Wurde bis vor gut zehn Jahren noch bei allen

Patientinnen eine komplette Axilladisektion gefordert, so weist die Datenlage heute dahin, dass selbst bei positivem Sentinelnode-Status bei brusterhaltender Therapie auf eine weitere chirurgische Intervention verzichtet werden kann.

Im Folgenden wird aufgezeigt, wie viel Chirurgie heutzutage bei der brusterhaltenden Operation überhaupt noch notwendig ist:

- ▲ Wann sollte eine Nachresektion erfolgen?
- ▲ Wann kann auf eine axilläre Lymphknotenentfernung verzichtet werden?

Resektionsränder bei brusterhaltender Therapie

Den grössten tumorfreien Resektionsrand erzielt man mit der Mastektomie. Prospektiv randomisierte Studien mit einer Beobachtungszeit von 20 Jahren zeigen jedoch, dass die brusterhaltende Therapie mit freien Schnittträndern und Ganzbrustbestrahlung bezogen auf die Gesamtüberlebensrate gleich gut ist wie die Mastektomie (1, 2). Dies deutet darauf hin, dass andere Faktoren als nur die Resektionsränder den Krankheitsverlauf beeinflussen respektive dass das lokale Tumorgeschehen offensichtlich durch andere Therapiemöglichkeiten (Radiotherapie, Chemotherapie, endokrine Therapie etc.) kontrolliert werden kann.

Prognosefaktoren

Stewart und Kollegen konnten zeigen, dass unter brusterhaltender Therapie bei Patientinnen mit nodalnegativem Mammakarzinom ein lokoregionäres Rezidiv im Vergleich zu einem Brustrezidiv, unab-

ABSTRACT

Breast Cancer: Adequate margin and sentinel node biopsy for breast-conserving surgery

Patients with breast cancer have a lifelong risk of local (in breast) and locoregional recurrence. Improvements in the local control of primary breast cancer have been shown to improve long-term survival. There is still little consensus on what constitutes an adequate margin for breast-conserving surgery and whether more widely clear margins than tumor not touching ink decrease local recurrence.

Sentinel lymph node dissection (SLND) has eliminated the need for axillary dissection (ALND) in patients whose sentinel node (SN) is tumor-free. Several studies have examined the outcome of patients who do not undergo ALND for positive SNs.

This overview shows the relationship between local recurrence (LR) and surgical margins and sentinel node biopsy versus axillary dissection for patients with positive SN's.

Keywords: breast cancer; local control; margins, surgery, sentinel lymph node dissection

hängig von der ursprünglichen Therapie, mit deutlich schlechterem Verlauf einhergeht (3). Nach 5 Jahren betrug bei lokoregionärem Rezidiv das metastasenfreie Überleben 27,8% und das Gesamtüberleben (OS) 34,9% – die entsprechenden Überlebensraten betragen bei Brustrezidiv 66,9% respektive 76%. Insbesondere Patientinnen mit Östrogenrezeptor-(ER-)negativem Mammakarzinom verzeichneten ein höheres Mortalitätsrisiko.

Auch bei Patientinnen mit *nodalpositivem* Karzinom wird die Prognose signifikant schlechter bei Auftreten eines Brust- oder lokoregionären Rezidivs. Alter, Tumorstadium und Östrogenrezeptorstatus waren signifikante Prädiktoren für ein Brustrezidiv; der Nodalstatus war ein signifikanter Prädiktor für ein lokoregionäres Rezidiv (4). Die Lokalrezidivrate variiert auch mit dem molekularen Subtyp; bei den «basal like»- und HER2-positiven Subtypen wird eine höhere Lokalrezidivrate beobachtet. Jedoch sind auch die molekularen Subtypen kein Kriterium für eine Mastektomie, da auch nach Mastektomie betroffene Patientinnen ein hohes Lokalrezidivrisiko haben (5).

Obwohl schon lange bekannt ist, dass Radio-, Chemo- und endokrine Therapie die Rate lokoregionärer Rezidive reduzieren, scheint vor allem die zielgerichtete (targeted) Therapie höchst effektiv. Bei HER2-positiven Tumoren kann bei einer Kombination von Trastuzumab und Chemotherapie eine 50%-ige Reduktion der lokoregionären Rezidive beobachtet werden im Vergleich zu alleiniger Chemotherapie (6).

Grössere Resektionsränder?

Befallene Resektionsränder gehen ohne Nachresektion mit einer höheren Lokalrezidivrate einher (7, 8). Die Frage stellt sich nun aber, ob grössere Resektionsränder automatisch zu einer kleineren Lokalrezidivrate führen. Intuitiv könnte diese Frage gut bejaht werden.

Singletary analysierte in einem Review mit 5138 Patientinnen (9 Studien) den Stellenwert der Resektionsränder (8). Bei befallenen Resektionsrändern betrug die Lokalrezidivrate (LR, Rezidiv in der Brust) 15,8%. Betrug der Abstand zu den Resektionsrändern 1 mm, konnte eine LR von 0 bis 7%, bei 2 mm Abstand eine LR

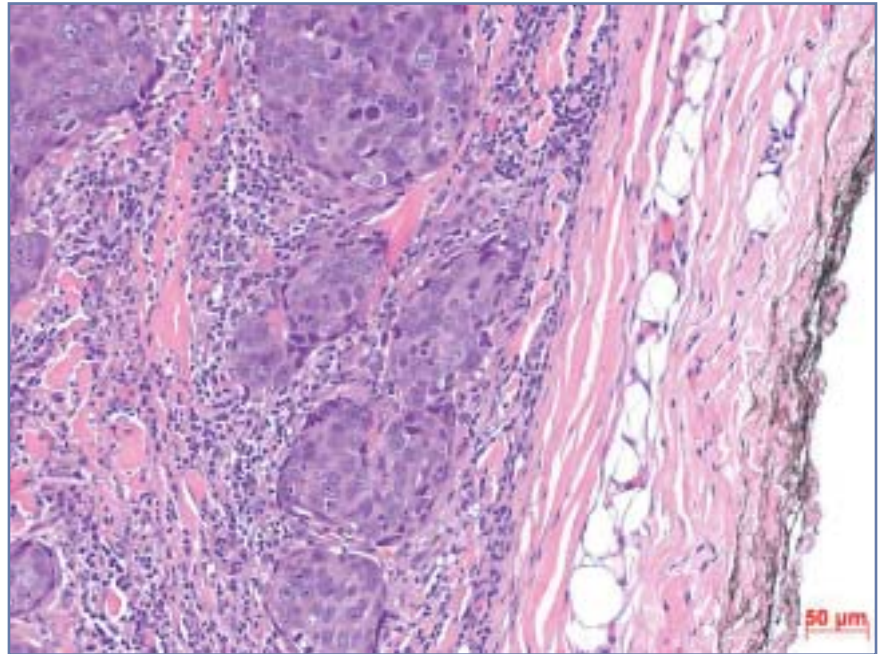


Abbildung: Invasiv duktales Mammakarzinom; Resektionsrand mit schwarzer Tusche angefärbt; Abstand 0,25 mm, Färbung Hämalaun-Eosin

(Bild mit freundlicher Genehmigung von Dr. W. Arnold, Institut für Pathologie, LUKS)

Tabelle:

Auswirkung der Grösse der tumorfreien Resektionsränder auf die Lokalrezidivrate (16)

| Autor | Anzahl Patientinnen | Beobachtungszeit (Jahre) | % Ipsilaterales Lokalrezidiv (in der Brust) | |
|-------------------------------|---------------------|--------------------------|---|------------------|
| | | | tumorfreie Ränder | tumornahe Ränder |
| 1 mm Resektionsrand Park | 340 | 8 | 7 | 7 |
| 2 mm Resektionsrand Touboul | 438 | 10 | 6 | 6 |
| Smitt | 289 | 10 | 2 | 16 |
| Freedman | 1262 | 10 | 7 | 14 |
| Obedian | 984 | 10 | 2 | 2 |
| 3 mm Resektionsrand Pittinger | 161 | 4,5 | 3 | 3 |

von 3 bis 10% und beim Status «tumor not touching the ink» von 2 bis 4% erzielt werden. In der *Tabelle* sind repräsentative Studien über die Auswirkung der Resektionsränder auf die Lokalrezidivrate aufgelistet (8). Sämtliche dieser Studien sind retrospektiv; in Zusammenschau mit der prospektiv randomisierten NSABP-B06-Studie mit klar definierten Minimalrändern von «tumor not touching the ink» zeigt sich jedoch, dass offensichtlich keine Evidenz besteht, dass grössere tu-

morfreie Resektionsränder zu verbesserter lokaler Kontrolle führen.

Tatsache ist auch, dass sich – unabhängig von den Resektionsrändern – bei bis zu zwei Dritteln aller Patientinnen weitere invasive Tumorherde in der Brust befinden (9, 10). Somit kann bei freien Resektionsrändern auch nicht davon ausgegangen werden, dass kein Tumor in der Brust zurückgeblieben ist. Diese Herde sind klinisch nicht relevant beziehungsweise sind durch die System- und Radio-

therapie genügend behandelt. Unter diesem Licht betrachtet ist es nicht verwunderlich, dass auch grössere Resektionsränder nicht mit der Rate der Lokalrezidive korrelieren.

Mechanische Faktoren

Interessanterweise werden die Resektionsränder auch durch mechanische Faktoren beeinflusst. Graham und Kollegen verglichen die Präparatehöhe im Operationsraum mit der Präparatehöhe in der Pathologie und konnten einen durchschnittlichen Höhenverlust von bis zu 46% feststellen; noch höhere Verluste (54%) ergaben sich nach Präparateröntgen (11). Dies kann insbesondere bei Abständen zur Haut oder zum Pectoralis-muskel zu vermeintlich sehr knappen Resektionsrändern führen.

Pathologische Aufarbeitung

Die Beurteilung der Schnittländer wird mancherorts als exakte Wissenschaft betrachtet. Der Abstand des Tumors zur mit Tinte markierten Präparatoberfläche wird genauestens abgemessen. Tatsache ist jedoch, dass Tinte insbesondere bei fettdurchsetzten Präparaten leicht in artifizielle Spalten geraten kann und somit als vermeintlich richtige, in Wahrheit aber falsche Präparatoberfläche klassifiziert wird. Ein weiterer Schwachpunkt zeigt sich in der pathologischen Aufarbeitung. Nach Änderung der Technik in der Präparataufarbeitung am Memorial Sloan-Kettering Cancer Center von radiärer zu tangentialer («Shave») Schnittführung stieg die Rate positiver Ränder von 16 auf 49%. Bezüglich der Wahrscheinlichkeit, noch Restkarzinomgewebe zu finden, zeigte sich zwischen den Techniken jedoch kein Unterschied (12).

Zusammenfassung

Tumorbefallene Resektionsränder gehen ohne Nachresektion mit einer höheren Lokalrezidivrate einher; somit sind minimale tumorfreie Ränder im Sinne von «tumor not touching the ink» nötig.

Jedoch ist das Streben nach grosszügigen tumorfreien Resektionsrändern bei der brusterhaltenden Therapie bei Mammakarzinom offensichtlich nicht zielführend bezüglich der lokalen Kontrolle und des Ge-

samtüberlebens. Dieses Vorgehen führt zu unnötigen Nachresektionen mit weiteren negativen Konsequenzen wie beeinträchtigtes kosmetisches Resultat, höhere Infektionsrate, Verzögerung der adjuvanten Therapie, Ängste bei den Patientinnen und höhere Gesundheitskosten. «Bigger» ist offensichtlich nicht zwingend «better».

Sentinelnodebiopsie (SNL) versus axilläre Lymphonodektomie (ALND)

2003 wurden die Daten der randomisierten Sentinel-Node-Studie von Veronesi und Kollegen veröffentlicht. Bereits damals schlossen die Autoren aus den Ergebnissen, dass die Sentinelnodebiopsie eine sichere und akkurate Methode sei, die Axilla von Patientinnen mit Brustkrebs und klinisch negativer Axilla nach Metastasen zu überprüfen (13). Die im «Lancet» 2006 veröffentlichten aktualisierten Daten sollten den Autoren recht geben (14).

Erst seit der *Publikation der NSABP-B-32-Studie im Jahr 2010* wissen wir zuverlässig, dass die SNL gegenüber der ALND keinen Unterschied im Gesamtüberleben, im rezidivfreien Überleben und in der lokalen Rezidivrate aufweist. Trotzdem wurde diese Methode bereits einige Jahre zuvor propagiert und im klinischen Alltag angewendet, weil dieses Verfahren im Vergleich zur ALND eine deutliche Reduktion der Morbidität (Lymphödem, Bewegungseinschränkung, Sensibilitätsstörungen) gebracht hat.

Vorgehen bei befallenen SNL

Nun scheint sich eine ähnliche Vorgehensweise bei der Frage, ob bei befallenen SNL tatsächlich eine ALND indiziert ist, abzuzeichnen. Seit der Veröffentlichung der Studie ACOSOG Z0011 von Giuliano und Kollegen und insbesondere seit dem Consensus Meeting in St. Gallen 2011 haben einige Zentren ihre Standards der SNL angepasst, noch bevor internationale Leitlinien sich geändert haben (15).

In dieser Studie wurden 891 Patientinnen, 82% mit ER-positiven Karzinomen und mit 1 bis 3 positiven SNL, randomisiert für die klassische Dissektion der Axilla oder keine weitere operative The-

rapie der Axilla. In beiden Armen erfolgten eine systemische adjuvante Therapie (in 96%) und eine Ganzbrustbestrahlung mit tangentialen «Feldern». Die mediane Beobachtungszeit betrug 6,3 Jahre; die Rate lokaler Rezidive und das krankheitsfreie Überleben beider Gruppen unterschieden sich nicht. Wegen ungenügender Patientinnenrekrutierung wurde die Studie vorzeitig beendet. Zu bemerken ist, dass die Resultate nur für brusterhaltend operierte Patientinnen mit ER-positiven Karzinomen gilt, da das tangentiale Bestrahlungsfeld die Axilla einschliesst mit entsprechend therapeutischem Effekt. Ausgeschlossen bleiben auch Patientinnen mit klinisch vergrösserten Lymphknoten, nach Mastektomie und nach neoadjuvanter Chemotherapie.

Ungeklärte Fragen

Einige Fragen bleiben aber weiterhin unklar, wie zum Beispiel: Wie sind präoperativ histologisch gesicherte, nicht vergrösserte Lymphknoten zu werten? Ebenso muss beachtet werden, dass in dieser Studie > 80% der Patientinnen ER-positive Karzinome hatten. Bekanntlich rezidivieren diese nicht so schnell, so dass eine Beobachtungszeit von 6 Jahren nicht besonders lang ist.

Da die ALND die Lebensqualität der betroffenen Patientinnen erheblich beeinträchtigt und auch die Gesundheitskosten steigert (Re-Operation bei positivem Sentinel, physiotherapeutische Massnahmen), und da offensichtlich die Radikalität der ALND die Prognose des Mammakarzinoms bei selektionierten Patientinnen nicht beeinflusst, ist die Vorgehensweise gemäss der Z0011-Studie sinnvoll, besonders bei Patientinnen mit ER-positiven Tumoren. Zu erwähnen bleibt jedoch, dass die Studienresultate in einer unabhängigen Studie repliziert werden oder zumindest Tumorregister geführt werden sollten. Ob dieses Vorgehen auch bei Patientinnen mit ER-negativen Karzinomen sinnvoll ist, bleibt offen.

Zusammenfassung

Die Radikalität der axillären Lymphonodektomie hat bei selektionierten Patientinnen keinen Einfluss auf die Prognose des Mammakarzinoms.

Bei Patientinnen mit ER-positiven T1–T2-Tumoren mit klinisch negativer Axilla und weniger als 3 befallenen Lymphknoten kann bei brusterhaltender Therapie mit nachfolgender tangentialer Bestrahlung auf eine axilläre Lymphonodektomie verzichtet werden.

Auch hier gilt offensichtlich: «Bigger is not always better.» ▲

Dr. med. Susanne Bucher
Leitende Ärztin Brustzentrum Luzern
Neue Frauenklinik
Luzerner Kantonsspital
6000 Luzern 16
E-Mail: susanne.bucher@ksl.ch

Quellen:

1. Fisher B, Anderson S, Bryant J, et al.: Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy. *N Engl J Med* 2002; 347: 1233–1241.
2. Veronesi U, Cascinelli N.: Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery. *N Engl J Med* 2002; 347: 1227–1232.
3. Stewart J et al.: Prognosis after ipsilateral breast tumor recurrence and locoregional recurrences in patients treated by breast-conserving therapy in five national surgical adjuvant breast and bowel project protocols of node-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 2466–2473.

4. Wapnir, I L et al: Prognosis After Ipsilateral breast tumor recurrence and locoregional recurrences in five national surgical adjuvant breast and bowel project node-positive adjuvant breast cancer trials. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2028–2037.
5. Kyndi M et al.: Estrogen receptor, progesterone receptor, HER-2, and response to postmastectomy radiotherapy in high-risk breast cancer: the Danish Breast Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1419–1426.
6. Romond EH et al: Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353: 1673–1684.
7. Luini A, Rsoschansky J, Gatti G et al.: The surgical margin status after breast conserving surgery: discussion of an open issue. *Breast Cancer Res. Treat* 2009; 113 (2): 397–402.
8. Singletary SE et al.: Surgical margins in patients with early-stage breast cancer treated with breast conservation therapy. *Am J Surg* 2002; 184: 383–393.
9. Holland R, Veling SH: Histologic multifocality of Tis, T1–2. *Cancer* 1985; 56(5), 979–990.
10. Rosen PP et al.: Pathological review of breast lesions analyzed for estrogen receptor protein. *Cancer Res.* 1975; 35(11 Pt 1), 3187–3194.
11. Graham RA, et al.: The pancake phenomenon contributes to the inaccuracy of margin assessment in patients with breast cancer. *Am J Surg* 2002; 184: 89–93.
12. Morrow M: Margins in breast-conserving therapy: have we lost sight of the big picture? *Expert Rev. Anticancer Ther.* 2008; 8(8), 1193–1196.

13. Veronesi U et al: A randomized comparison of Sentinel-Node Biopsy with routine Axillary Dissection in Breast Cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 546–553.
14. 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: 983–990.
15. Armando E et al: Axillary dissection vs. axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis. *JAMA* 2011; 305 (6): 569–575.
16. Morrow M.: Breast conservation and negative margins: how much is enough? *The Breast* 2009; 18 S3, 584–586.

Merkpunkte

- ▲ **Tumorgewebe am Resektionsrand** bedingt eine Nachresektion.
- ▲ **Ein Resektionsrand** ≥ nicht randbildend («tumor not touching the ink») ist ausreichend.
- ▲ **Bei Patientinnen mit ER-positiven Tumoren** im Stadium cT1/2 cN0 mit 1 bis 2 befallenen Lymphknoten kann bei brusterhaltender Therapie auf eine axilläre Lymphonodektomie verzichtet werden.