



SAKK 23/16 - TAXIS: Kann bei allen Patientinnen mit Mammakarzinom auf eine Axilladisektion verzichtet werden?

Mit der Studie TAXIS untersucht die SAKK die fokussierte Axillachirurgie in Kombination mit axillärer Radiotherapie zur Behandlung von Patientinnen mit Mammakarzinom und hoher Tumorlast in der Axilla.

Während fast eines Jahrhunderts gehörte die Axilladisektion zur Standardbehandlung jeder Patientin mit Mammakarzinom. In den Neunziger Jahren wurde das Sentinelverfahren eingeführt und die Axilladisektion auf Patientinnen (und Patienten) mit palpablen Lymphknotenmetastasen oder tumorbefallenen Sentinel-Lymphknoten beschränkt. Heute haben wir aus verschiedenen randomisierten Studien gelernt, dass auch bei vielen Patientinnen mit limitiertem Tumorbefall der Sentinel-Lymphknoten auf die Axilladisektion verzichtet werden kann. Die Axilladisektion ist aber weiterhin die Standardbehandlung von Patientinnen mit palpablen Lymphknotenmetastasen oder residuellem Tumor nach neoadjuvanter Chemotherapie.

Fokussierte Axillachirurgie

In den letzten Jahren hat die zielgerichtete Axilladisektion (targeted axillary dissection) als Verfahren zum Ausschluss von residuellem Tumorgewebe in den axillären Lymphknoten nach neoadjuvanter Chemotherapie viel Aufmerksamkeit erlangt. Dabei wird das Sentinelverfahren mit der selektiven Entfernung des initial tumorbefallenen axillären Lymphknotens kombiniert, der vor der neoadjuvanter Therapie während oder nach der Biopsie mit einem Clip markiert wurde. Mehrere prospektive Interventionsstudien haben

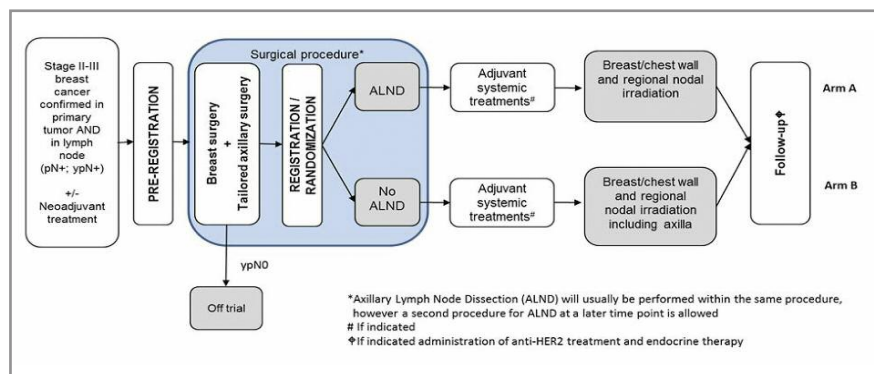


Abbildung: Ablauf der Studie SAKK 23/16

gezeigt, dass mit der zielgerichteten Axilladisektion die falsch negative Rate auf wenige Prozent gesenkt werden kann, während diese beim alleinigen Sentinelverfahren in dieser Situation bei > 10% liegt.

Mehrere prospektive, multizentrische Studien (z. B. «SenTa» in Deutschland oder «RISAS» in Holland) haben derzeit zum Ziel, die zielgerichtete Axilladisektion weiter zu validieren. Die Studie SAKK 23/16 («TAXIS») untersucht ein neues Konzept zur Deeskalierung der Axillachirurgie, das wir «fokussierte Axillachirurgie» (englisch: tailored axillary surgery, TAS) genannt haben. Dabei spielt die zielgerichtete Axilladisektion eine wichtige, jedoch nicht obligatorische Rolle zur selektiven Entfernung von befallenen Lymphknoten. Wichtiger ist bei TAS der Einsatz der Finger der Chirurgen zur selektiven Entfernung von palpablen Ablegern und natürlich das

Sentinelverfahren zur Entfernung von nicht palpablen Tumoranteilen. Die Axilla muss nach TAS ohne palpable Tumoranteile sein, während die residuellen mikroskopischen Tumoranteile der Radiotherapie überlassen werden.

Vormarsch der Radiotherapie

Parallel zum Rückgang der Axilladisektion bei Patientinnen mit positiven Sentinel-Lymphknoten hat sich ein klinischer Trend zu mehr Radiotherapie der Lymphabflusswege entwickelt. Beide Trends (in Chirurgie und Radiotherapie) stützen sich auf Level-1-Evidenz aus randomisierten Studien: Während die brustchirurgischen Studien gezeigt haben, dass weniger Chirurgie nicht zu mehr Rezidiven führt, haben die radioonkologischen Studien ergeben, dass vermehrte Radiotherapie das krankheitsfreie Überleben

dieser Patientinnen zumindest leicht verbessert. Entsprechend werden Patientinnen mit befallenen Lymphknoten zunehmend regionär bestrahlt. Diese Entwicklung begünstigt die kritische Reevaluation der übrigen Indikationen für eine Axilladisektion, die zunehmend durch die Radiotherapie ersetzt wird.

Laufende Studien auf dem Gebiet der Axillabehandlung

Zurzeit rekrutieren 8 grosse randomisierte, nationale Studien in mehreren Ländern Patientinnen. 2 davon untersuchen, ob nach einem unauffälligen Ultraschall ganz auf das chirurgische axilläre Staging – also auch auf das Sentinelverfahren – verzichtet werden kann. Einige Studien validieren das ACOSOG-Z001-Protokoll, wobei sie die Einschlusskriterien ausgeweitet haben. Dabei geht es grundsätzlich um die Frage, ob in der heutigen Zeit Lymphknotenmetastasen in der Axilla zurückgelassen werden dürfen, wenn wirksame adjuvante Therapien folgen – eine Abkehr von jahrzehntlang etablierten Standards. Einen wichtigen Schritt weiter geht der «Alliance-Trial A011202», der Patientinnen mit residuellem Tumor in den Sentinel-Lymphknoten nach der neoadjuvanten Chemotherapie einschliesst. Die Patientinnen werden randomisiert in eine Kontrollgruppe mit Axilladisektion und in eine experimentelle Gruppe mit axillärer Radiotherapie. Alle Patientinnen erhalten eine ausgedehnte regionäre Radiotherapie supraklavikulär und parasternal. Somit klärt diese Studie die wichtige Frage, ob auch nach systemischer Vorbehandlung residuelles Tumorgewebe in der Axilla zurückgelassen werden darf, wenn eine regionäre Radiotherapie folgt.

SAKK 23/16 (TAXIS)

Die Studie TAXIS nimmt diese Frage aus dem Alliance-Trial mit auf und geht einen Schritt weiter: Darf selbst bei Patientinnen mit hoher Tumorlast in der Axilla – mit oder ohne

neoadjuvante Chemotherapie – auf die Axilladisektion verzichtet werden, wenn eine ausgedehnte regionäre Radiotherapie durchgeführt wird? Dabei schliessen wir als erste Studie überhaupt auch Patientinnen mit palpablen Lymphknotenmetastasen ein. Sie werden in eine Gruppe mit fokussierter Axillachirurgie und in eine Gruppe mit radikaler Axilladisektion randomisiert. Bei der fokussierten Axillachirurgie werden alle palpatorisch auffälligen Befunde zusammen mit den Sentinel-Lymphknoten entfernt. Dabei wird ein Präparateradiogramm durchgeführt mit der Frage, ob der Markierungsclip entfernt wurde, der während der bioptischen Sicherung der Lymphknotenmetastase eingelegt wurde. Ist der Clip im Präparateradiogramm, darf eine in die experimentelle Gruppe ohne Axilladisektion randomisierte Patientin weiter in der Studie behandelt werden. Wenn der Clip nicht entfernt wurde, muss die Patientin ausgeschlossen und die Axilla radikal disseziert werden – das dient der chirurgischen Qualitätssicherung innerhalb dieser Phase-III-Studie. Präoperative Lokalisationstechniken (z. B. mit Draht oder radioaktivem Clip) sind erlaubt, um die Rate der erfolgreichen Entfernungen der clipmarkierten Lymphknoten zu erhöhen, was der zielgerichteten Axilladisektion entspricht.

Hauptrollen: Brustchirurgie und Radioonkologie

Diese grosse Phase-III-Studie wird interdisziplinär im Netzwerk der SAKK und mit internationalen Partnern durchgeführt werden. Die Hauptrollen teilen sich die Brustchirurgie und die Radioonkologie – mit Unterstützung durch die anderen beteiligten klinischen Disziplinen und die Abteilungen für Statistik und Lebensqualität. *Die Fallzahl beträgt 1500 Patientinnen, die während einer Zeitdauer von 5 Jahren rekrutiert werden. Die maximale Studiendauer beträgt etwa 10 Jahre. Geplant ist die Teilnahme von 34 Zentren aus 4 Ländern.*

Primärer Endpunkt ist das krankheitsfreie Überleben. Wir testen in einem Non-Inferiority-Design die Hypothese, dass die fokussierte Axillachirurgie im Vergleich zur Axilladisektion nicht zu mehr Rezidiven oder einem schlechteren Überleben führt. *Wichtigster sekundärer Endpunkt ist die Lebensqualität.* Sie wird mit validierten Fragebögen gemessen, um zu zeigen, dass die fokussierte Axillachirurgie im Vergleich zur Axilladisektion weniger Morbidität verursacht. Fällt die Studie positiv aus, könnte der Rückzug der Axilladisektion aus der klinischen Praxis vollendet werden.

Diese Studie wird unterstützt durch folgende Stiftungen: Fond'Action contre le cancer, Krebsliga beider Basel, Claudia von Schilling Foundation for Breast Cancer Research, Rising Tide Foundation for Clinical Cancer Research, Stiftung Krebsforschung Schweiz sowie die Forschungsvereinbarung mit dem Staatssekretariat für Bildung, Forschung und Innovation (SBFI).

Studiendesign:

A multicenter randomized open labeled phase III trial.

Studienname:

SAKK 23/16: Tailored AXillary Surgery with or without axillary lymph node dissection followed by radiotherapy in patients with clinically node-positive breast cancer (TAXIS)

Teilnehmende Zentren:

Kantonsspital Aarau, Kantonsspital Baden, Basel/Bethesda Spital, Basel/Claraspital, Universitätsspital Basel
Bern/Lindenhofgruppe (Engeriedspital)
Kantonsspital Graubünden
Chêne-Bougeries/Clinique des Grangettes
Fribourg/Centre du sein Fribourg/Brustzentrum Freiburg
Hôpitaux Universitaires de Genève, Clinique de Genolier
Hôpital neuchâtelois, La Chaux-de-Fonds
CHUV - Centre hospitalier universitaire vaudois, Lausanne
Luzern/Hirslandenklinik St. Anna; Luzerner Kantonsspital, Luzern

Hôpital du Valais, Hôpital de Sion
Brustzentrum Ostschweiz, Kantonsspital St. Gallen
Spital Thurgau
Kantonsspital Winterthur
Zürich/Brustzentrum (Seefeld), Zürich/Spital Lim-
mattal, Zürich/Spital Zollikerberg, Zürich/Stadtspi-
tal Triemli, UniversitätsSpital Zürich

Tirol Kliniken - Landeskrankenhaus Innsbruck
Wien/MUW - Med. Univ. Klinik für Chirurgie
Wien/MUW - Med. Univ. Klinik für Frauenheilkunde

Universitätsklinikum Heidelberg

Bacs-Kiskun County Teaching Hospital; National
Institute of Oncology, Budapest
University Hospital of Szeged

Ospedale MultiMedica Castellanza, Italien

Kommentar des Coordinating Investigators und des Supporting Coordinating Investigators

Während der Axilladissektion werden alle Lymphknoten innerhalb der anatomischen Grenzen der Achselhöhle entfernt. Dieses radikale Verfahren ist mit hoher Morbidität verbunden und wird standardmässig zur Behandlung des klinisch nodal positiven Mammakarzinoms angewandt. Die Studie SAKK 23/16 (TAXIS) untersucht die Wirksamkeit der fokussierten Axillachirurgie (tailored axillary surgery; TAS). TAS entspricht einem neuen chirurgischen Konzept, welches das Ausmass der Chirurgie dem Ausmass des Lymphknotenbefalls anpasst. Dafür kommen verschiedene Techniken zur Markierung und selektiven Entfernung der befallenen Lymphknoten zur Anwendung.

SAKK 23/16 (TAXIS) untersucht als internationale Phase-III-Studie, ob die onkologische Sicherheit durch die chirurgische Deeskalierung nicht verschlechtert wird und entsprechend die Lebensqualität verbessert. Dafür sind 1500 Patientinnen in 34 Zentren aus 4 Ländern nötig. Die Studie dauert etwa 10 Jahre. Wir hoffen, dass SAKK 23/16 (TAXIS) Grundlage für die weitere Deeskalierung der Axillachirurgie sein wird, indem TAS als neuer Standard etabliert werden kann.

Coordinating Investigator:

Prof. Dr. med. Walter Paul Weber
Chefarzt Brustchirurgie
UniversitätsSpital Basel
E-Mail: walter.weber@usb.ch

Supporting Coordinating Investigator:

**PD Dr. med. et scient. med. Michael
Knauer**
Partner des Brustzentrums
Ostschweiz AG und
Belegarzt an der Klinik
Stephanshorn, St. Gallen
E-Mail: michael.knauer@bz-ost.ch

Clinical Project Managers:

Dr. med. vet. Charlotte Maddox
SAKK Bern
E-Mail: charlotte.maddox@sakk.ch

Dr. med. Stefanie Seiler
SAKK Bern
E-Mail: stefanie.seiler@sakk.ch