



Chirurgie nach neoadjuvanter Therapie – minimal oder extensiv?

Seit Einführung der neoadjuvanten Therapie beim Mammakarzinom hat sich die Anzahl präoperativ therapierter Patientinnen verdoppelt. Die chirurgischen Vorteile einer erhöhten Brusterhaltungsrate, einer reduzierten axillären Dissektionsrate und einer reduzierten Reoperationsrate wegen positiver Schnittränder konnten bewiesen werden. Trotzdem gibt es weitere chirurgische Herausforderungen und Fragen, die zu klären sind: Ist es wirklich sicher, in neuen Grenzen zu operieren? Welche Definition des negativen Schnittrandes soll angewandt werden? Wann und wie soll die Wächterlymphknotenentnahme stattfinden?

Einleitung

Die Zahl der neoadjuvanten Therapien stieg in den letzten Jahren von 10% auf 30% aller operierten Mammakarzinome.¹ Seit der NSABP-B18 ist bekannt, dass die Raten an Mastektomien,² axillären Dissektionen³ und Reoperationen wegen positiver Schnittränder⁴ durch die präoperative Chemotherapie gesenkt werden konnten. Es stellt sich nun die Frage, ob dieses Vorgehen auch durch Daten onkologisch vertretbar ist.

Erhöhung der Brusterhaltungsrate durch Resektion in neuen Grenzen

Prospektive Studien verglichen die Lokalrezidivrate nach brusterhaltender Therapie (BET) mit oder ohne neoadjuvante Chemotherapie (NACT). Eine Metaanalyse dieser Studien konnte zeigen, dass die BET nach NACT das Lokalrezidivrisiko nicht erhöht.⁵ Weiters konnten retrospektive Studien zeigen, dass es keinen signifikanten Unterschied im Lokalrezidiv-freien Überleben nach NACT zwischen mastektomierten Frauen und Frauen nach BET gab.⁶ Eine Analyse des MD Anderson Cancer Center von 403 Frauen nach NACT zeigte, dass es auch nicht ausschlaggebend war, wie groß der Tumor vor der NACT war.⁷ Eine Multifokalität vor NACT hatte ebenfalls keinen Einfluss auf das Lokalrezidiv-freie Überleben.⁸ Kommt es aber zu mehreren multifokalen Läsionen nach NACT, ist das Lokalrezidiv-freie Überleben schlechter.⁷ Hierbei

kommt der Diagnostik eine besondere Bedeutung zu, wobei wir durch das MRI bei aggressiven Karzinomen (tripelnegativ und HER2-positiv) sehr gut sind, bei hormonrezeptorpositiven eher nicht.⁹ Ähnlich schlecht sind wir in der Beurteilung des Ansprechens auf die NACT bei Mikrokalk in der Brust. Trotz Mammografie und MRI ist die Trefferquote ähnlich einem Münzwurf.¹⁰ Damit muss bei Restverkalkung nach NACT diese zur Gänze entfernt werden. Bei multizentrischem Mikrokalk ist eine NACT daher für die BET nicht zielführend. Bei der St.-Gallen-Konsensuskonferenz stimmten 82% des Panels dafür, nach einer NACT in neuen Tumorgrenzen operieren zu können.

Bezüglich einer Angabe des optimalen Resektionsrandes gibt es Studien, die zeigen konnten, dass ein positiver Resektionsrand ohne weitere Definition oder mm-Angabe ein 2–4-fach erhöhtes Lokalrezidiv nach sich zieht.¹¹ Genauere Analysen gibt es derzeit nicht, damit hat das St.-Gallen-Panel zu 95% dafür gestimmt, die Definition „tumor not on ink“ als R0-Resektionsdefinition auch für die Patientinnen nach NACT zu übernehmen.

Operation oder Biopsie bei komplettem Ansprechen?

Durch moderne Therapien kommt es immer häufiger zu kompletten Remissionen.^{12, 1} Derzeit zeigen die Daten, dass eine unzureichende Lokaltherapie nach

NACT das Lokalrezidivrisiko erhöht.⁵ Sollte es die Möglichkeit geben, ein komplettes Ansprechen auf eine NACT sicher vorherzusagen zu können, wäre es denkbar, diesen Patientinnen eine Operation zu ersparen. Radiologische Untersuchungen sind hier zu ungenau,⁹ eine Biopsie des Tumorbettes nach NACT wäre eine weitere Alternative. Hier haben erste prospektive Pilotstudien zeigen können, dass diese Methode eine Falsch-negativ-Rate von nur 4,8% erzielt.¹³ Diese explorative Analyse ist die Grundlage für weitere prospektive Studien.

Weniger axilläre Dissektionen – Sicherheit von Sentinel nach NACT

Durch eine NACT kann es in 40–60% der Fälle zu einer kompletten Remission im Lymphknoten kommen.³ Das bedeutet, dass zuvor positive Lymphknoten dann negativ sind und man sich eine axilläre Dissektion erspart. Dies passiert aber auch in Abhängigkeit von den biologischen Tumorsubtypen. Unklar ist aber der richtige Zeitpunkt der Wächterlymphknotenbiopsie und ob diese auch sicher ist, wenn der Lymphknoten zuvor positiv war.

Bei Frauen, die einen klinisch negativen Lymphknotenstatus vor und nach der NACT haben (cN0/cN0), sind die Identifikationsrate, die Falsch-negativ-Rate und das onkologische Ergebnis bei Sentinel nach NACT gleich wie bei Patientinnen ohne NACT und damit sicher.^{14, 15} Dies

sahen auch 95% des St.-Gallen-Panels so. Bei Frauen, die klinisch vor der NACT einen positiven Lymphknoten hatten und nachher nicht mehr (cN1/cN0), sind die Identifikationsrate und die Falsch-negativ-Rate nur in dem Fall als gleichwertig anzusehen, in dem zwei Detektionsmethoden (Blau und Nuklearmedizin) verwendet oder mehr als zwei Sentinel-Lymphknoten entdeckt wurden.^{16, 17} Hier war sich das St.-Gallen-Panel nicht ganz einig und nur 50% stimmten für eine mögliche Wächterlymphknotenbiopsie nach NACT bei Frauen mit cN1/cN0.

Sollte ein Lymphknoten nach NACT in irgendeiner Weise befallen sein, gilt es als notwendig, dass eine axilläre Dissektion durchgeführt wird, da es keine gegenteiligen Daten gibt. Das Panel stimmte bei Makrometastasen zu 80% für eine axilläre Dissektion, bei Mikrometastasen war das Panel geteilter Meinung (50% für axilläre Dissektion).

Eine Wächterlymphknotenbiopsie vor NACT wäre ebenfalls denkbar und hätte den Vorteil, eine bessere Staging-Aussage für die Radioonkologie treffen zu können, da das rein klinische Staging nicht zu 100% treffsicher ist (siehe nächster Absatz). 20% der St.-Gallen-Panellists sprachen sich für dieses Vorgehen aus. Aufgrund der unklaren Daten sehe ich gerade das Thema axilläres Staging im Fokus einer zukünftigen fächerübergreifenden Diskussion, um eine gemeinsame Linie vorzugeben, zumindest auf Zentrumsbene.

Klinisch axilläres Staging

Die klinische Einschätzung der Axilla ist in jedem Fall von hoher Bedeutung für die weiteren Therapien. Problematisch dabei ist die Tatsache, dass die Größe der axillären Lymphknoten nicht mit der Wahrscheinlichkeit einer Metastase einhergeht. Ganz im Gegenteil, Metastasen finden sich vor allem in kleinen Lymphknoten. Die Sonografie mit Biopsiemög-

lichkeit zeigt hier die besten Detektionsraten und sollte als goldener Standard zur Beurteilung der axillären Lymphknoten gelten.¹⁸

Autor:

Univ.-Prof. Dr. **Florian Fitzal**, F.E.B.S.
Stv. Leiter Brustgesundheitszentrum
Medizinische Universität Wien
E-Mail: florian.fitzal@meduniwien.ac.at

■1512

Literatur:

1 Hennigs A et al: Changes in chemotherapy usage and outcome of early breast cancer patients in the last decade. *Breast Cancer Res Treat* 2016; 160(3): 491-9 **2** Golschan M et al: Impact of neoadjuvant therapy on eligibility for and frequency of breast conservation in stage II-III HER2-positive breast cancer: surgical results of CALGB 40601 (Alliance). *Breast Cancer Res Treat* 2016; 160(2): 297-304 **3** Alvarado R et al: The role for sentinel lymph node dissection after neoadjuvant chemotherapy in patients who present with node-positive breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2012; 19(10): 3177-84 **4** Landercaasper J et al: Fewer reoperations after lumpectomy for breast cancer with neoadjuvant rather than adjuvant chemotherapy: a report from the National Cancer Database. *Ann Surg Oncol* 2017; doi: 10.1245/s10434-016-5760 [Epub ahead of print] **5** Mieog JS et al: Neoadjuvant chemotherapy for operable breast cancer. *Br J Surg* 2007; 94(10): 1189-200 **6** Fitzal F et al: Oncologic safety of breast conserving surgery after tumour downsizing by neoadjuvant therapy: a retrospective single centre cohort study. *Breast Cancer Res Treat* 2011; 127(1): 121-8 **7** Chen AM et al: Breast conservation after neoadjuvant chemotherapy: the MD Anderson cancer center experience. *J Clin Oncol* 2004; 22(12): 2303-12 **8** Ataseven B et al: Impact of multifocal or multicentric disease on surgery and locoregional, distant and overall survival of 6,134 breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg Oncol* 2015; 22(4): 1118-27 **9** Loo CE et al: Magnetic resonance imaging response monitoring of breast cancer during neoadjuvant chemotherapy: relevance of breast cancer subtype. *J Clin Oncol* 2011; 29(6): 660-6 **10** Feliciano Y et al: Do calcifications seen on mammography after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer always need to be excised? *Ann Surg Oncol* 2017; doi: 10.1245/s10434-016-5741-y [Epub ahead of print] **11** Mittendorf EA et al: Impact of chemotherapy sequencing on local-regional failure risk in breast cancer patients undergoing breast-conserving therapy. *Ann Surg* 2013; 257(2): 173-9 **12** Gianni L et al: Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a ran-

domised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2012; 13(1): 25-32 **13** Heil J et al: Can a pathological complete response of breast cancer after neoadjuvant chemotherapy be diagnosed by minimal invasive biopsy? *Eur J Cancer* 2016; 69: 142-50 **14** Xing Y et al: Meta-analysis of sentinel lymph node biopsy after preoperative chemotherapy in patients with breast cancer. *Br J Surg* 2006; 93(5): 539-46 **15** Hunt KK et al: Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy is accurate and reduces the need for axillary dissection in breast cancer patients. *Ann Surg* 2009; 250(4): 558-66 **16** Kuehn 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): 609-18 **17** Boughhey JC et al: Factors affecting sentinel lymph node identification rate after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer patients enrolled in ACOSOG Z1071 (Alliance). *Ann Surg* 2015; 261(3): 547-52 **18** Houssami N et al: Preoperative ultrasound-guided needle biopsy of axillary nodes in invasive breast cancer: meta-analysis of its accuracy and utility in staging the axilla. *Ann Surg* 2011; 254(2): 243-51