



# Qualitätskonferenz Klinisches Krebsregister Niedersachsen Mammakarzinom

Bedeutung neuer Therapieoptionen für die Struktur der Brustzentren

27.09.2023

**KLINIKUM  
WOLFSBURG**



PD Dr. M.-D. Keyver-Paik  
CÄ Frauenklinik  
Wolfsburg

# Senologische Operateure Frauenklinik



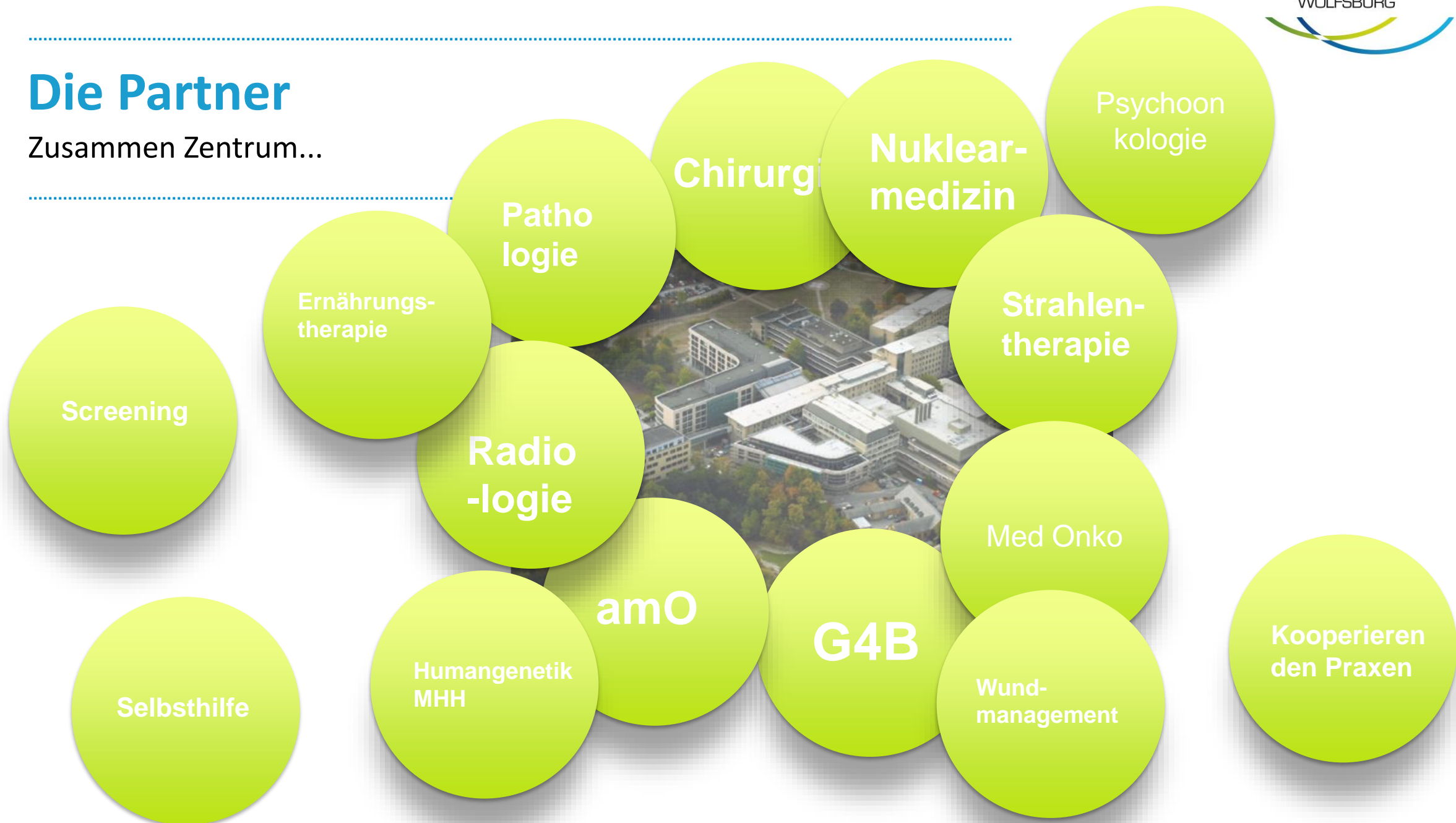
3 Gynäkologische Onkologen  
1 Oberärztin in Fachweiterbildung  
1 Medikamentöse Tumortherapie  
2 Mamma Senior Operateure

---

# Die Partner

Zusammen Zentrum...

---



Screening

Ernährungs-  
therapie

Patho-  
logie

Chirurgie

Nuklear-  
medizin

Psychoon-  
kologie

Strahlen-  
therapie

Radio-  
logie

Med Onko

amO

G4B

Wund-  
management

Kooperieren  
den Praxen

Selbsthilfe

Humangenetik  
MHH

# Die Organisationsstruktur

- Ambulanter Bereich Frauenklinik
- Stationärer Bereich Frauenklinik
- Ambulantes Onkologiezentrum (amO) als MVZ am Klinikum
- Onkologische Praxis als Kooperationspartner im amO und in der ASV
- ASV Behandlungspartner in der Klinik und ausserhalb
- Weitere Kooperationspartner

Onkologisches Zentrum  
Wolfsburg-Helmstedt

Das Praxis-Team



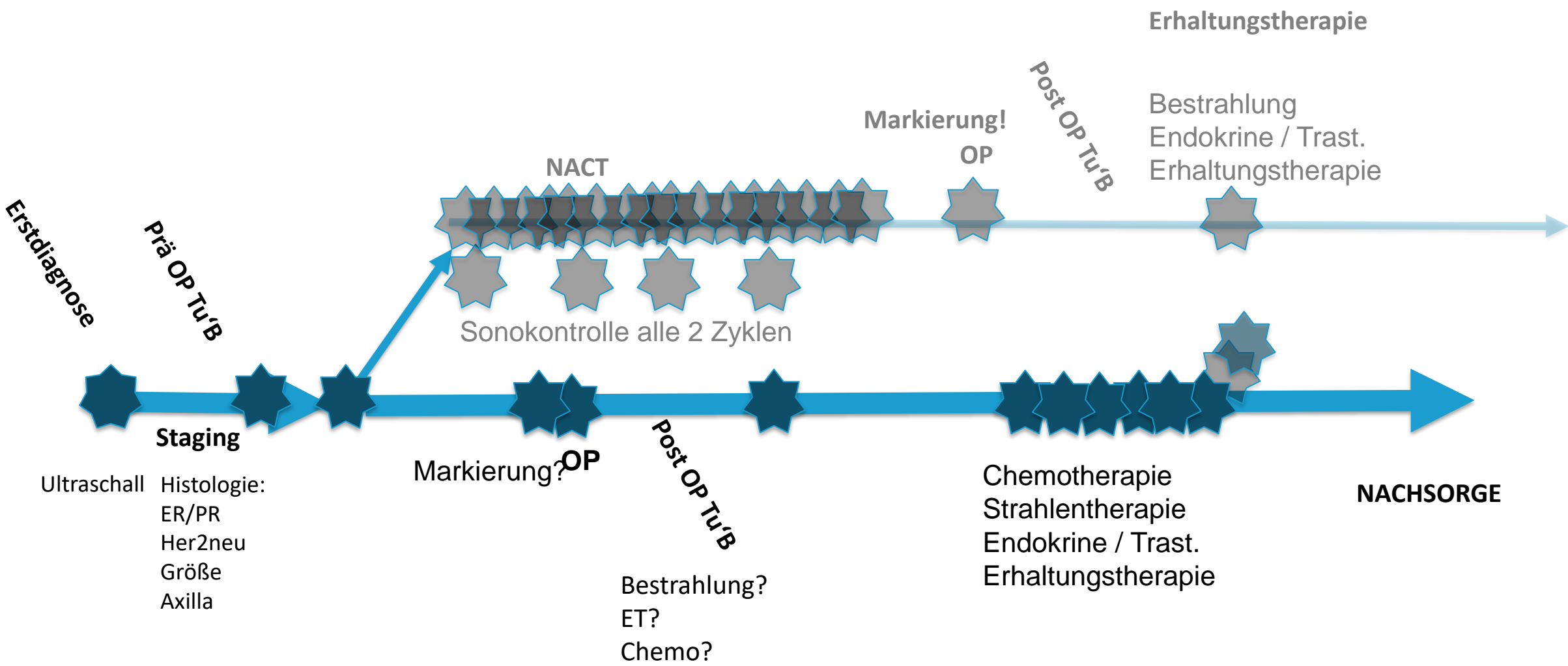
Standort Wolfsburg - Ärzteteam  
v. l. n. r. Dr. med. Thomas Gabrysiak, Dr. med. Katrin Heine, Dr. med. Joachim Haessner



## Richtlinie


des Gemeinsamen Bundesausschusses  
über die ambulante spezialfachärztliche Versorgung nach  
§ 116b SGB V

# Klassische Arbeitsabläufe des Brustzentrums



# Precision Medicine“- Vorreiter Mammakarzinom

## Prognosefaktoren III – Primäres Mammakarzinom




© AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2014.1D

www.ago-online.de

**FORSCHEN  
LEHREN  
HEILEN**

### Prognosefaktoren I – Primäres Mammakarzinom



© AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2014.1D

Faktor
> Tumorgroße
> Lymphknotenstatus
> Vorliegen von Fernm
> Histologischer Typ tubulär etc.)
> Grading (Elston&Ell
> Alter
> Einbruch in Lymph
> pCR nach NACT* be
> BMI

\* NACT = Neoadjuvante



© AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2014.1D

www.ago-online.de

**FORSCHEN  
LEHREN  
HEILEN**

### Prognosefaktoren II – Primäres Mammakarzinom



© AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2014.1D

Faktor
> ER / PgR
> HER2 (IHC, FISH)
> ER / PgR / HER2 als Surrogatmarker molekulare Subtypen
> uPA / PAI (Femelle® ELISA)§ in N0
> Proliferationsmarker
> Ki-67 vor, während oder nach Behandlung
> Mitotic activity Index (MAI)

Faktor	LoE <sub>2009</sub>	CTS	AGO
>Disseminierte Tumorzellen (DTC, im Knochenmark)	I	B	+/-
>Zirkulierende Tumorzellen (CTC, im Blut, Cell Search®) §	I	B	+/-
>Therapieentscheidungen basierte auf CTC-Phänotypen	III	C	-
>21-Gen-Recurrence-Score (Oncotype DX®) § (N0-1 ER+ HER2-, endokrin behandelt)			
>N0	I	B	+*
>N1	II	B	+/-
>8-Gensignatur (EndoPredict®) § (postmenopausal, N0-1 ER+ HER2-, endokrin behandelt)			
>N0	I	B	+*
>N1	II	B	+/-
>70-Gensignatur (MammaPrint®), N0-1	II	C	+/-
>PAM 50 (Prosigna®) § (postmenopausal, N0-1 ER+ HER2-, endokrin behandelt)	II	B	+/-
>IHC4 (zentrale Pathologie, publizierter Algorithmus) #	I	B	+/-

\* Sollte nur bei ausgewählten Patientinnen angewandt werden, wenn alle anderen Kriterien keine Therapieentscheidung zulassen

§ Validierte klinische Daten nur verfügbar für diesen Assay

# Cuzick et al., J Clin Oncol 29: 4273-4278, 2011

§ Validierte klinische Daten sind nur verfügbar für diesen Assay

# Neue Therapieformen und Strukturelevanz

- Brustzentrum immer schon Multidisziplinär
- Neue Herausforderungen durch Therapien an Struktur und Multidisziplinarität

Beispiel:

Prätherapeutische Herausforderungen und operativer Planung der Axilla

# Was wollen wir heute vor Therapie wissen?



© AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.  
  
Guidelines Breast  
Version 2023.1D

www.ago-online.de  
**FORSCHEN  
LEHREN  
HEILEN**

## Frühes Mammakarzinom (M0) - eBC Prognosefaktoren I

Faktor	Oxford		
	LoE	GR	AGO
▪ Tumorgröße - pT	1a	A	++
▪ Lymphknotenstatus - pN	1a	A	++
▪ Histologischer Typ (muzinös, tubulär etc.)	2b	B	++
▪ Grading (Elston & Ellis) - G	2a	B	++
▪ Alter	2a	B	++
▪ Histologisch nachgewiesener Einbruch in Lymph- und/oder Blutgefäße (L1, V1)	1b	B	++
▪ pCR nach NACT* bei (Lum B-like, HER2+, TN)	1a	A	++
▪ Erhöhtes Rezidivrisiko bei initial invas.-lob. Typ, cT3/4, N+	2a	B	+/-
▪ Übergewicht (BMI > 30 kg/m <sup>2</sup> )	1b	B	+
▪ Resektionsstatus - R0 / R1	1a	A	+

\* NACT = Neoadjuvante Chemotherapie



# Frühes Mammakarzinom (M0) – eBC

## Prognosefaktoren II



© AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2023.1D

www.ago-online.de

FORSCHEN  
LEHREN  
HEILEN

Faktor	Oxford		
	LoE	GR	AGO
▪ ER / PR	1a	A	++
▪ HER2 (IHC, ISH)	1a	A	++
▪ ER / PR / HER2 / Ki-67 zur Abschätzung des intrinsischen Typs unter Berücksichtigung der Tumorhistologie und -biologie	2b	B	++
▪ Proliferationsmarker			
▪ Ki-67 vor, während oder nach der Behandlung	1a	B	+
▪ Neu-Bestimmung Ki-67 nach kurzer, präoperativer endokriner Therapie (2 Wochen) (ypT und ypN)*	1a	B	+

\*Biomarkertestung und Genexpressionstest sollten an Stanze vor Therapie bestimmt werden

# Entwicklung der Bedeutung prädiktiver Marker: Ki-67 in Neoadj. Endokriner Therapie (IMPACT)

Preoperative Anastrozole, Tamoxifen, or Combined with Tamoxifen (IMPACT) trial (n=330, 2-4 Wochen)

- Kein Unterschied zwischen den Armen bzgl. Overall Response
- Größenreduktion gleich im Ultraschall mit AI und Tam
- Ki-67 Reduktion höher mit AI als mit Tam
- Ki-67 nach 2 Wochen ist für die Risikobewertung der Patientin bezüglich Prognose wertvoller als Ki-67 bei baseline

→ Ki-67 nicht prädiktiv für das klinische Ansprechen aber für das Outcome (iDFS) der Patientin

# Prädiktive Rolle von Ki-67 im HR+ Her2 negativem Karzinom: POETIC

Long-term outcome and prognostic value of Ki67 after perioperative endocrine therapy in postmenopausal women with hormone-sensitive early breast cancer (POETIC): an open-label, multicentre, parallel-group, randomised, phase 3 trial

Ian Smith\*, John Robertson\*, Lucy Kilburn, Maggie Wilcox, Abigail Evans, Chris Holcombe, Kieran Horgan, Ciona Kirwan, Elizabeth Mallon, Mark Sibbering, Anthony Skene, Raghavan Vidya, Maggie Cheang, Jane Banerji, James Morden†, Kally Sidhu, Andrew Dodson, Judith M Bliss‡, Mitch Dowsett‡

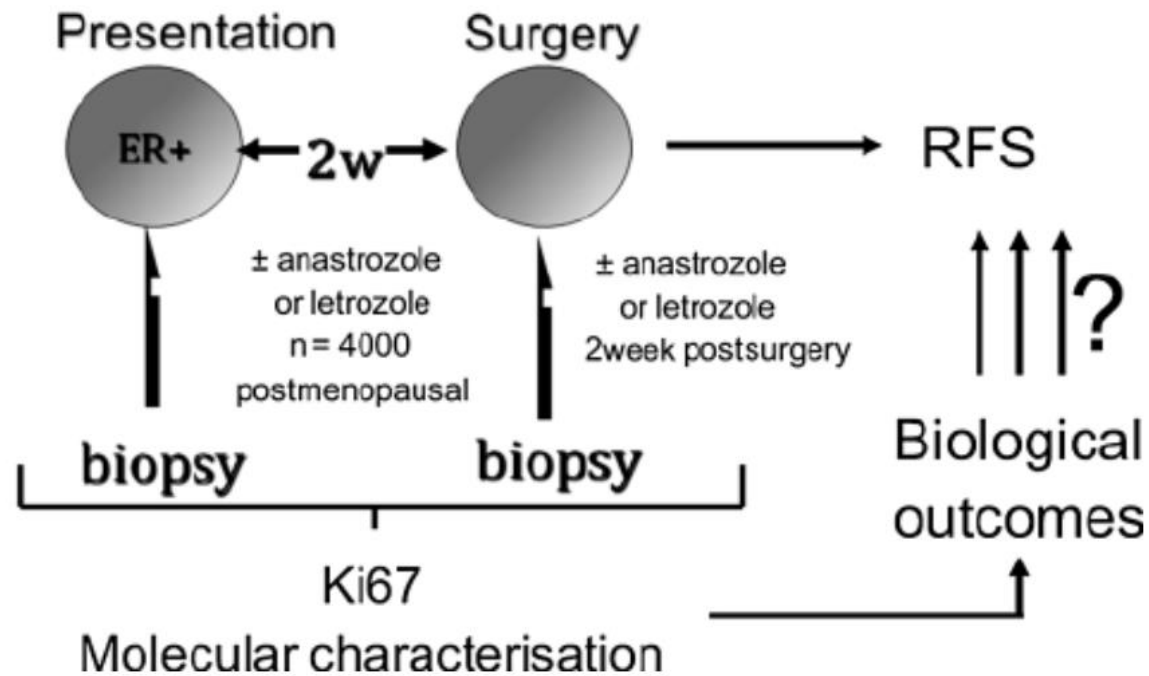
Keine Verbesserung des OS durch  
Hinzunahme präoperativer ET (=IMPACT)

Ki-67 base war prognostisch für 5-j  
Rezidivrisiko (cut off <10%) (4,4 vs. 11,8%)

Abfall unter <10% (73% d. Pt.) bei Ki-67 2w  
war prognostisch besser als >10% (8,4 vs  
21,5%)

Diskriminierung gut genug, für  
Therapieentscheid?

Smith et al, Lancet 2020; Dowsett et al, Endocrine Therapy, New Biologicals, and New Study Designs for Presurgical Studies in Breast Cancer. Journal of the National Cancer Institute. Monographs. 2011.



Graphical representation of the POETIC trial.

# Zusammenfassend:

Clinical trials	Clinical response	Ki67 outcome
P024 (40-42)	ORR letrozole 55% vs. tamoxifen 36% ( $P < 0.001$ ); ultrasound response letrozole 35% vs. tamoxifen 25% ( $P = 0.007$ ); mammographic response letrozole 34% vs. tamoxifen 25% ( $P = 0.001$ ); breast-conserving surgery letrozole 45% vs. tamoxifen 33% ( $P = 0.022$ ).	No interaction with treatment-induced changes in Ki67 or absolute posttreatment Ki67 levels in either tamoxifen- or letrozole-treated tumor samples. Letrozole inhibited Ki67 to a greater extent than tamoxifen did (Ki67 geometric mean reduction 87% vs. 75%, respectively; $P = 0.0009$ ).
IMPACT (39)	There were no significant differences in ORR in anastrozole, tamoxifen, or combination.	Greater Ki67 reduction in anastrozole arm. Ki67 geometric mean reduction: anastrozole 79% at 2 weeks/82% at 12 weeks/tamoxifen 59% at 2 weeks/69% at 12 weeks; combination 74% at 2 weeks/61% at 12 weeks.
ACOSOG Z1031 (43)	CRR letrozole 75% vs. exemestane 63% vs. anastrozole 69%.	No significance difference in Ki67 geometric mean reduction. Anastrozole 79% vs. exemestane 70% vs. letrozole 82%. Ki67-based data are closely equivalent with the data in adjuvant endocrine trials, therefore predicting similar activity as adjuvant therapies.
PROACT (44)	In hormonal therapy-only patients, ORR favored anastrozole over tamoxifen (anastrozole 33% vs. tamoxifen 27%, $P = 0.04$ ), feasible surgery at baseline improved after 3 months in 43% of patients receiving anastrozole and 31% receiving tamoxifen ( $P = 0.04$ ).	No data about Ki67.

**In der neoadjuvanten Therapie korreliert der Abfall des Ki-67 nachweislich mit einer besseren Prognose der Patientin, der Einsatz von endokriner Therapie vor OP führte aber nicht zur Verbesserung des Survival**

ORR, overall response rate; CRR, complete response rate.

# Ki-67 in der Adjuvanz: MonarchE

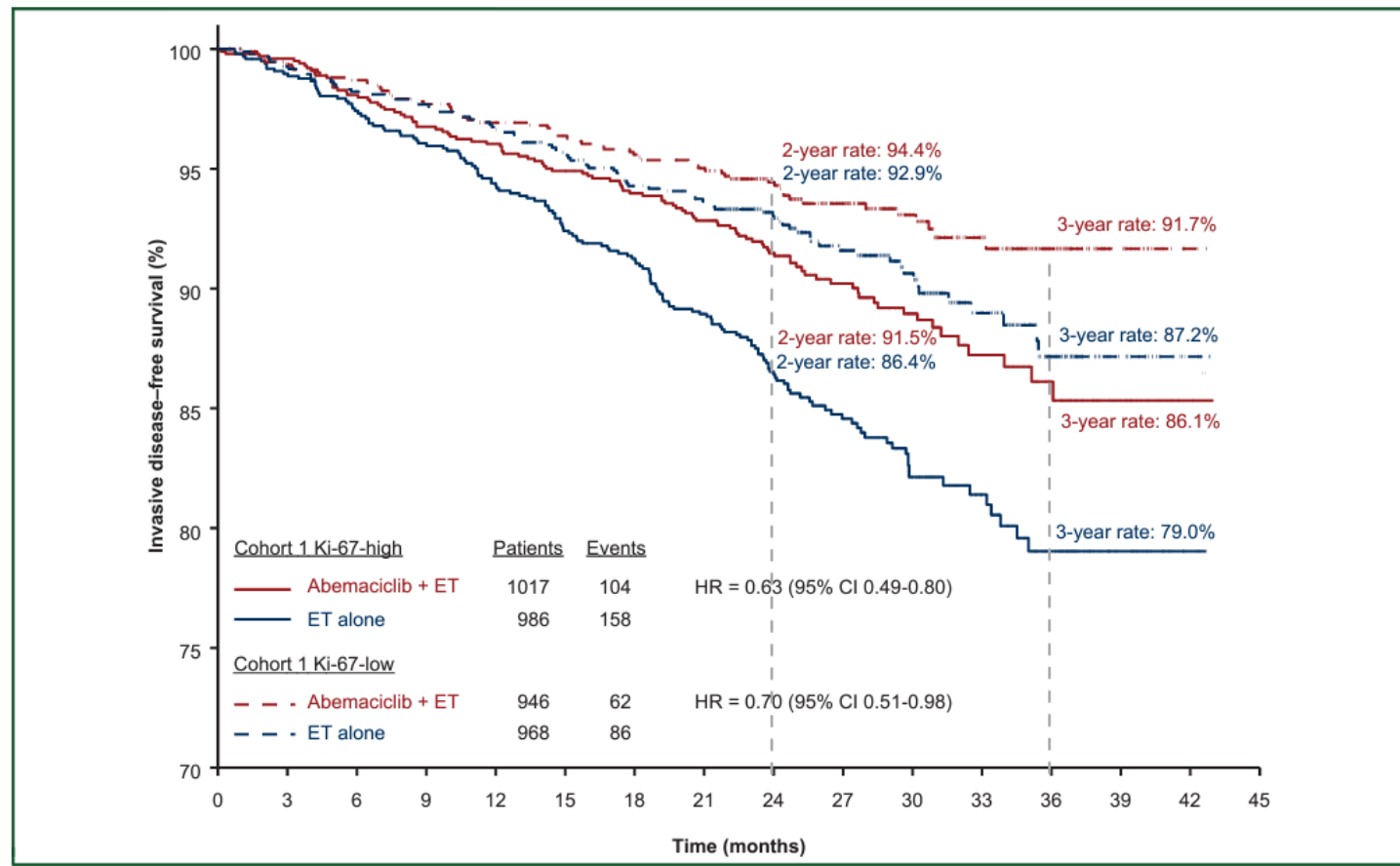


Figure 3. Kaplan-Meier curves of invasive disease-free survival in Cohort 1 Ki-67 high versus Ki-67 low at additional follow-up 1 (AFU1). CI, confidence interval; ET, endocrine therapy; HR, hazard ratio.

Ki-67 prädiktiv für das iDFS aber Benefit beider Gruppen vom Abemaciclib



# Oncotype DX



© AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.  
  
Guidelines Breast  
Version 2023.1D

www.ago-online.de

FORSCHEN  
LEHREN  
HEILEN

## Commercially Available Molecular Tests

	70 gene signature (MammaPrint®) §	21 gene Recurrence score (Oncotype DX®) §	8 gene signature (Endopredict®) §	PAM 50 (Prosigna®) §	Breast Cancer Index® (BCI)
<b>Prognosis after 5 yrs (late recurrences)</b>	not separately shown	yes	yes	yes	yes
<b>Predictive impact (chemotherapy benefit)</b>	poorly validated	yes	not shown	not shown	EAT after 5 yrs
<b>Prospective-retrospective evidence (% of recruited patients)</b>	Multicenter validation	NSABP B-14 (14%) NSABP B-20 (28%) ECOG 9127 SWOG 8814 (40%) ATAC (30%)	ABCSG 6 (19%) ABCSG 8 (36%) GEICAM-9906 (45%) ATAC (10%)	MA.12 (59%) MA.5 (66%) ABCSG 8 (44%) ATAC (16%)	TransATTOM (11%)
<b>Prospective evidence</b>	MINDACT (N0, N1) (8y DFS, OS)	TAILORx (12 y DFS, OS), N0, RS ≤ 25 vs. ≥ 26 PlanB (N0 highrisk/N+) (5 y DFS, OS) RxPONDER (5 y DFS, OS), N1, RS ≤ 25 vs. ≥ 26 ADAPT (5 y DFS, OS), N0-1, RS 0-11; RS 12-25 / Ki67 response	–	–	–

§ Validated clinical data only available for this assay

# RxPonder: Oncotype 1-3+ LK Postmenopausal

## 21-Gene Assay to Inform Chemotherapy Benefit in Node-Positive Breast Cancer

K. Kalinsky, W.E. Barlow, J.R. Gralow, F. Meric-Bernstam, K.S. Albain, D.F. Hayes, N.U. Lin, E.A. Perez, L.J. Goldstein, S.K.L. Chia, S. Dhesy-Thind, P. Rastogi, E. Alba, S. Delaloge, M. Martin, C.M. Kelly, M. Ruiz-Borrego, M. Gil-Gil, C.H. Arce-Salinas, E.G.C. Brain, E.-S. Lee, J.-Y. Pierga, B. Bermejo, M. Ramos-Vazquez, K.-H. Jung, J.-M. Ferrero, A.F. Schott, S. Shak, P. Sharma, D.L. Lew, J. Miao, D. Tripathy, L. Pusztai, and G.N. Hortobagyi

Postmenopausal women			
≤10, endocrine only	434	92.7±1.4	0.72 (0.44–1.18)
≤10, chemoendocrine	434	92.7±1.4	
11–15, endocrine only	454	95.8±1.0	1.30 (0.88–1.92)
11–15, chemoendocrine	524	93.5±1.2	
16–20, endocrine only	525	90.8±1.5	0.91 (0.57–1.43)
16–20, chemoendocrine	454	93.2±1.3	
21–25, endocrine only	451	93.2±1.3	1.13 (0.75–1.70)
21–25, chemoendocrine	255	84.8±2.5	
Women >50 yr			
≤10, endocrine only	463	93.1±1.3	0.78 (0.48–1.26)
≤10, chemoendocrine	472	95.5±1.0	
11–15, endocrine only	554	93.6±1.1	1.22 (0.83–1.79)
11–15, chemoendocrine	577	91.2±1.4	
16–20, endocrine only	481	92.1±1.3	0.86 (0.56–1.32)
16–20, chemoendocrine	496	92.8±1.3	
21–25, endocrine only	266	86.9±2.3	1.17 (0.77–1.76)
21–25, chemoendocrine	246	81.8±2.7	

Postmenopause/ >50Lj, 0-3 LK: RS prädiktiv für wenig Benefit aus CT

# RxPonder: Oncotype 1-3+ LK Prämenopausal

**Table 2. Invasive Disease-free Survival, According to Recurrence Score and Treatment (Intention-to-Treat Population).\***

Recurrence-Score Category and Type of Therapy	No. of Participants	Invasive Disease-free Survival at 5 Yr <i>percent</i>	Hazard Ratio for Recurrence (95% CI)†
<b>Premenopausal women</b>			
≤10, endocrine only	174	92.4±2.2	0.47 (0.18–1.20)
≤10, chemoendocrine	151	96.6±1.7	
11–15, endocrine only	277	93.3±1.7	0.68 (0.33–1.37)
11–15, chemoendocrine	287	95.5±1.4	
16–20, endocrine only	254	83.8±2.6	0.57 (0.35–0.94)
16–20, chemoendocrine	269	91.5±1.9	
21–25, endocrine only	118	85.2±3.6	0.63 (0.30–1.31)
21–25, chemoendocrine	121	92.4±2.8	
<b>Women ≤50 yr</b>			
≤10, endocrine only	145	91.0±2.6	0.31 (0.10–0.94)
≤10, chemoendocrine	135	97.9±1.5	
11–15, endocrine only	247	93.1±1.8	0.71 (0.33–1.51)
11–15, chemoendocrine	235	95.4±1.6	
16–20, endocrine only	227	85.1±2.6	0.58 (0.33–1.00)
16–20, chemoendocrine	224	92.2±2.0	
21–25, endocrine only	107	80.0±4.3	0.56 (0.27–1.17)
21–25, chemoendocrine	98	90.0±3.6	



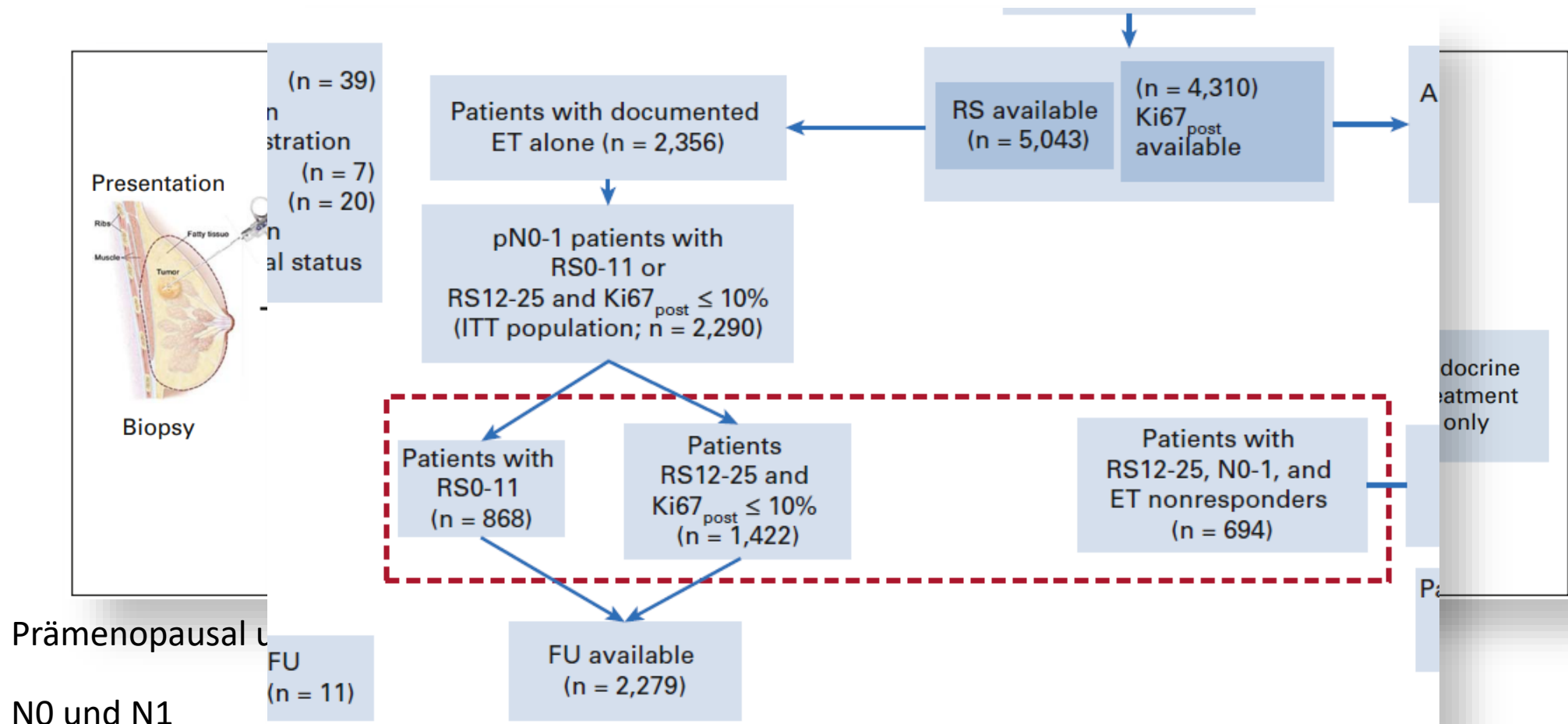
- Prämenopause/ <50Lj; 1-3 LK schlechteres iDFS/RFS auch bei RS<26 wenn nur ET (p=0,008); kein Unterschied zwischen RS 0-13 und 14-25 (p=0,35)

### CHEMO-BENEFIT:

- N1 und RS 0-25: absolut 4.9% in 5-year iDFS.



# ADAPT: Prognostische Rolle von Ki-67 und Oncotype DX



Dowsett, JCO 2022, Editorial

Therapieentscheidung Chemotherapie ja oder nein?

Nitz et al, JCO 2022

# Ergebnisse ADAPT Trial (Multiv.) iDFS

Factor	Adjusted HR iDFS	95% LCL	95% UCL	P	Adjusted HR dDFS	95% LCL	95% UCL	P
RS12-25/Ki67 <sub>post</sub> ≤ 10% v RS0-11	1.03	0.68	1.54	.90	1.03	0.61	1.73	.92
pN1 v pN0				NS				NS
LN2-3 v LN 0-1				NS				NS
LN3 v LN 0-2	2.47	1.07	5.66	.033	2.96	1.17	7.46	.021
Grade (central) 3 v 1-2				NS				NS
pT2-4 v pT0-1	1.76	1.21	2.54	.003	2.07	1.29	3.32	.003
Age > 50 years v age ≤ 50 years				NS				NS
Ki67 baseline (continuous scale, per 10% increase)	1.21	1.002	1.48	.048	1.27	1.00	1.61	.050
PR baseline (continuous scale, per 10% increase)	0.93	0.89	0.99	.013	0.92	0.86	0.98	.011
ER baseline (continuous scale, per 10% increase)				NS				NS

„übliche“ Faktoren bestätigt

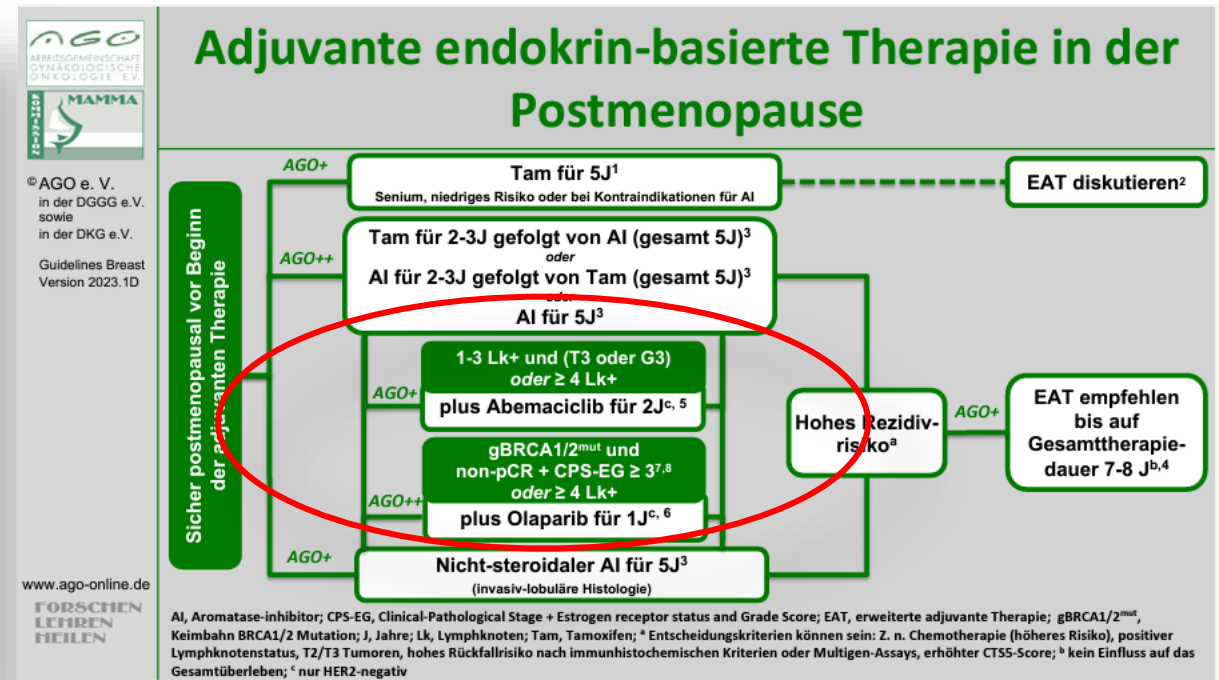
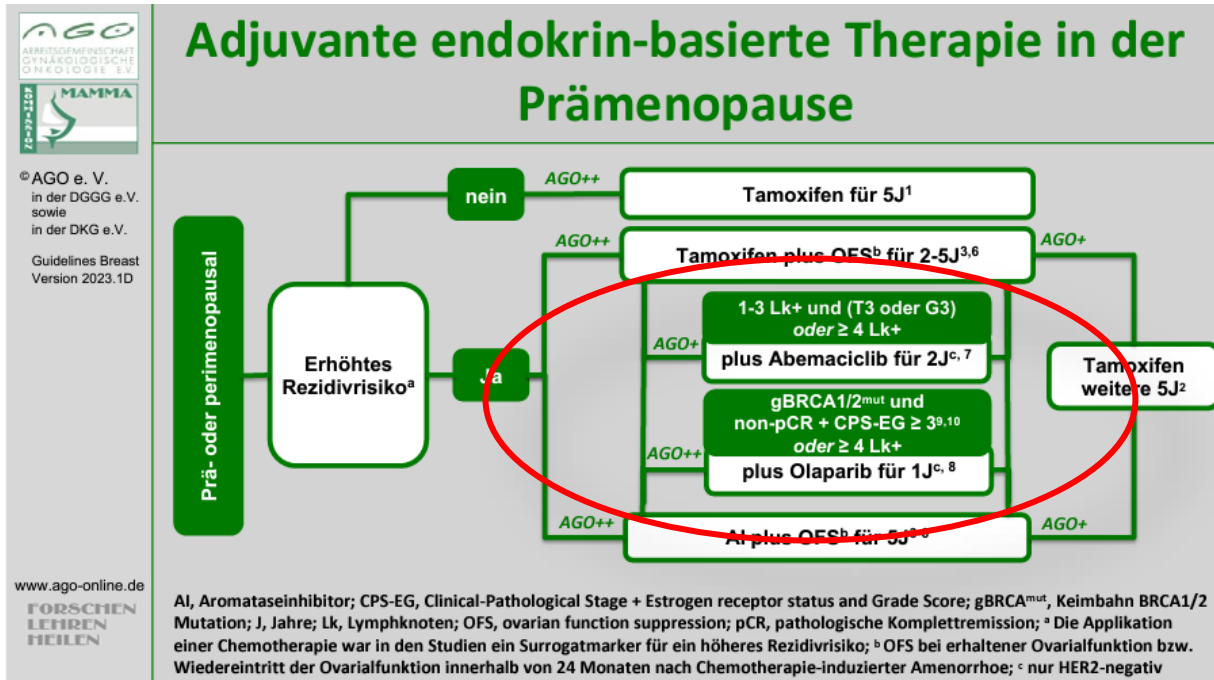
Kein Unterschied <50 vs. >50 Lj

Kein Unterschied zwischen RS 12-25 und Ki-67 post <10 und niedrigem RS 0-11 (any Ki-67)

# Umsetzung der ADAPT Strategie ausserhalb in der Routine

- Oncotype + endokrine Vortherapie= neuer Standard?
- Kann man damit auch prämenopausalen Patientinnen eine Chemotherapie ersparen? (Vorsicht TAM? AI+GnRH)
- Wie motiviere ich dann ET „Non-Responder“ nach der Chemo?
- Kostenübernahme für Patienten mit 1-3 LK? Deshalb an der Stanze?

# Was muss noch rein in das Therapiekonzept?



gBRCA

Genmutation

CPS-EG

pretreatment **C**linical stage and **P**ost-treatment  
pathologic **S**tage, **E**strogen receptor status and tumor **G**rade

# Adjuvante endokrin-basierte Therapie mit CDK4/6 Inhibitoren und PARP Inhibitoren

## Bei erhöhtem Rückfallrisiko und Patientinnencharakteristika analog zu den Studien

- Abemaciclib für 2 Jahre\*
- Olaparib für 1 Jahr bei *gBRCA1/2* Mutation\*\*

Oxford		
LoE	GR	AGO
1b	B	+
1b	B	++

\* entsprechend der MonarchE-Studie

\*\* entsprechend der OlympiA-Studie

# Bestimmung des Scores

Validation of a Novel Staging System for Disease-Specific Survival in Patients With Breast Cancer Treated With Neoadjuvant Chemotherapy

Elizabeth A. Mittendorf, Jacqueline S. Jeruss, Susan L. Tucker, Aparna Kolli, Lisa A. Newman, Ana M. Gonzalez-Angulo, Thomas A. Buchholz, Aysegül A. Sahin, Janice N. Cormier, Aman U. Buzdar, Gabriel N. Hortobagyi, and Kelly K. Hunt

pretreatment **C**linical stage and **P**ost-treatment pathologic **S**tage, **E**strogen receptor status and tumor **G**rade

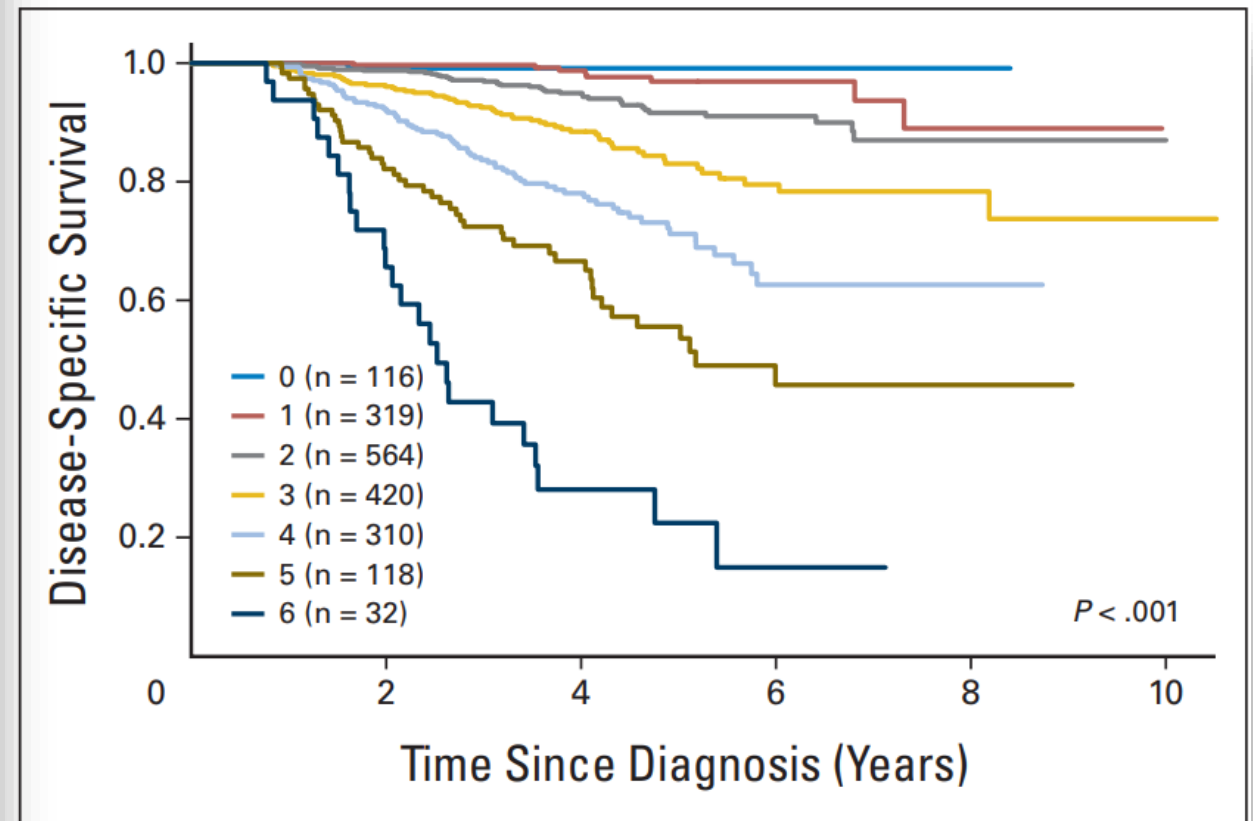
**Table 1. Point Assignment**

Stage	Points	Criteria
<b>Clinical stage</b>		
I	0	T1N0; T0N1mi, T1N1mi
IIA	0	T0N1; T1N1; T2N0
IIB	1	T2N1; T3N0
IIIA	1	T0-2N2
IIIB	2	T4N0-2
<b>Pathologic stage</b>		
0	0	T0/isN0
I	0	T1N0; T0N1mi, T1N1mi
IIA	1	T0N1; T1N1; T2N0
IIB	1	T2N1; T3N0
IIIA	1	T0-2 N2
IIIB	1	T4 N0-N2
<b>Tumor marker</b>		
ER negative	1	
Nuclear grade 3	1	

Abbreviations: CPS + EG, clinical stage and estrogen receptor; mi, micrometastasis.

**Point assignment for CPS+EG score**

Clinical Stage		
I	0	T1N0; T0N1mi, T1N1mi
IIA	0	T0N1; T1N1; T2N0
IIB	1	T2N1; T3N0
IIIA	1	T0-2N2
IIIB	2	T4N0-2
Pathologic Stage		
0	0	T0/isN0
I	0	T1N0; T0N1mi, T1N1mi
IIA	1	T0N1; T1N1; T2N0
IIB	1	T2N1; T3N0
IIIA	1	T0-2 N2
IIIB	1	T4 N0-N2
Tumor Biologic Factors		
ER negative	1	
Nuclear grade 3	1	



# FBREK

- Genetische Testung bei MaCa nach Alter, TNBC und Familienanamnese und bei HR+ Karzinomen nach Prädiktion
- Beratungskompetenz im Zentrum?
- Kooperation mit einer Humangenetik im Konsortium → Humangenetisches Institut der MHH
- Präoperativ zur Frage der Beratung OP (BET/ RR OP)
- Posttherapeutische Vorstellung der Patientin im Tumorboard nach gBRCA Befund



# Reduktion des axillären Eingriffs



- Inzidenz: 10-50%
- Serombildung
- Bewegungseinschränkung
- Sensibilitätsausfälle
- Parästhesien, Schmerzen
- Lymphödem (chronisch 5-10%)



- ↓ Lebensqualität
- ↑ Hospitalisierungsdauer
- ↑ Gesamtkosten



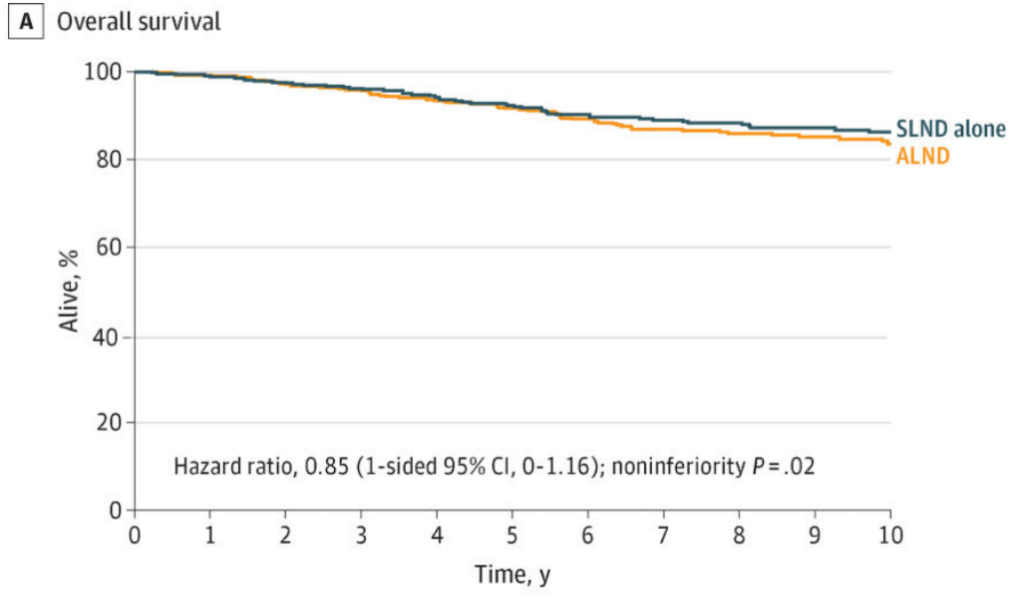
# Planung der Operativen Therapie: SNL? Axilla? TAD?

Review Clinical Review & Education

Table 5. Long-term Rates of Adverse Outcomes Associated With Axillary Operations

Outcome	Axillary Lymph Node Dissection, %	Sentinel Node Biopsy Alone, %
Lymphedema	10-20 <sup>9,43,53,54</sup>	5-7 <sup>9,43,53,54</sup>
Quality-of-life reduction	35 <sup>9</sup>	23 <sup>9</sup>
Arm pain/numbness	31 <sup>9,42</sup>	11 <sup>43,50</sup>

# Axilläres Staging



Published in final edited form as:

*JAMA*. 2017 September 12; 318(10): 918–926. doi:10.1001/jama.2017.11470.

**Effect of Axillary Dissection vs No Axillary Dissection on 10-Year Overall Survival Among Women With Invasive Breast Cancer and Sentinel Node Metastasis:**

The ACOSOG Z0011 (Alliance) Randomized Clinical Trial

N=889	ALND	SNLB	
Median FU	34 Mo	34 Mo	
Todesfälle	4	4	
5-J Mortalität cum	5,8%	2,1%	$p = 0.984$
Rezidive	11	15	
5-J Rezidive cum	6,9%	3,3%	$p = 0.444$
Axilläre Rezidive	1	1	
5-J OS	98,9%	98.8%	$p = 0.936$

Breast Oncology | Published: 12 May 2022

**Preservation of Axillary Lymph Nodes Compared with Complete Dissection in T1–2 Breast Cancer Patients Presenting One or Two Metastatic Sentinel Lymph Nodes: The SINODAR-ONE Multicenter Randomized Clinical Trial**

[Corrado Tinterri MD](#), [Damiano Gentile MD](#) , [Wolfgang Gatzemeier MD](#), [Andrea Sagona MD](#), [Erika](#)

Giuliano et al, *JAMA* 2017; Tinterri et al, *Breast Oncol* 2022

# Verzicht auf SNL bei cN0 (US)?

O. Gentilini, U. Veronesi / The Breast 21 (2012) 678–681

## Trial SOUND

Sentinel node vs Observation after axillary Ultra-souND

- Patients with breast cancer  $\leq 2.0$  cm
  - Any age
- Candidates to Breast Conserving Surgery
- Negative preoperative axillary assessment  
(negative ultra-sound of the axilla or negative FNAC of a single doubtful axillary lymph node)

Prof. Gentilini  
St. Gallen 2023  
**DFS und OS ohne  
Unterschied!**

SNB policy    No axillary surgery

Fig. 1. SOUND trial: study design.

Start: 01/2012  
Ende: 06/2017  
N=1500  
93% HR+  
85% G1/2  
80% Post-MP

AGO Mamma: SLNE bei der älteren  
Patientin “+“

St. Gallen 2023: SLNE weglassen?

- T1, Luminal A, >70 Jahre ( $\pm$  Co-Morbiditäten)
- T2, Luminal A, >70 Jahre :  
**NEIN**

# In der NAC bei initial pN+: SNL vs. TAD?



© AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.  
  
Guidelines Breast  
Version 2023.1D

In Zusammen-  
arbeit mit:



www.ago-online.de

FORSCHEN  
LEHREN  
HEILEN

Axilläre operative Interventionen bei NACT (cN+)							Oxford		
							LoE	GR	AGO
cN-Status (vor NACT)	pN-Status (vor NACT)	ycN-Status (nach NACT)	Axilläre operative Intervention (nach NACT)	AGO	ypN-Status (nach NACT und Operation)	Operative Konsequenz aus Histobefund			
cN+*	pN+ <sub>CNB</sub>	ycN0	ALND	+	ypN0 / ypN+	Keine	2b	B	++
			TAD	+	ypN0	Keine	2b	B	+
					ypN0 (i+)	ALND	2b	B	+/-
					ypN+ inkl. ypN1mi	ALND	2b	B	+
			SLNE	+/-	ypN0	Keine	2b	B	+/-
					ypN0 (i+)	ALND	2b	B	+/-
					ypN+ inkl. ypN1mi	ALND	2b	B	+
			TLNE	+/-	ypN0	keine	2b	B	+/-
					ypN0 (i+)	ALND	3b	B	+/-
		ypN+ inkl. ypN1mi			ALND	3b	B	+	
		ycN+**	ALND	++	ypN0 / ypN+	Keine	2b	B	++

\* Studienbeteiligung an AXSANA empfohlen; \*\*Cave: In 30,3% falsch-positive Befunde, ggf. CNB

Sonographie der Axilla  
vor Therapie mit Clip  
Markierung

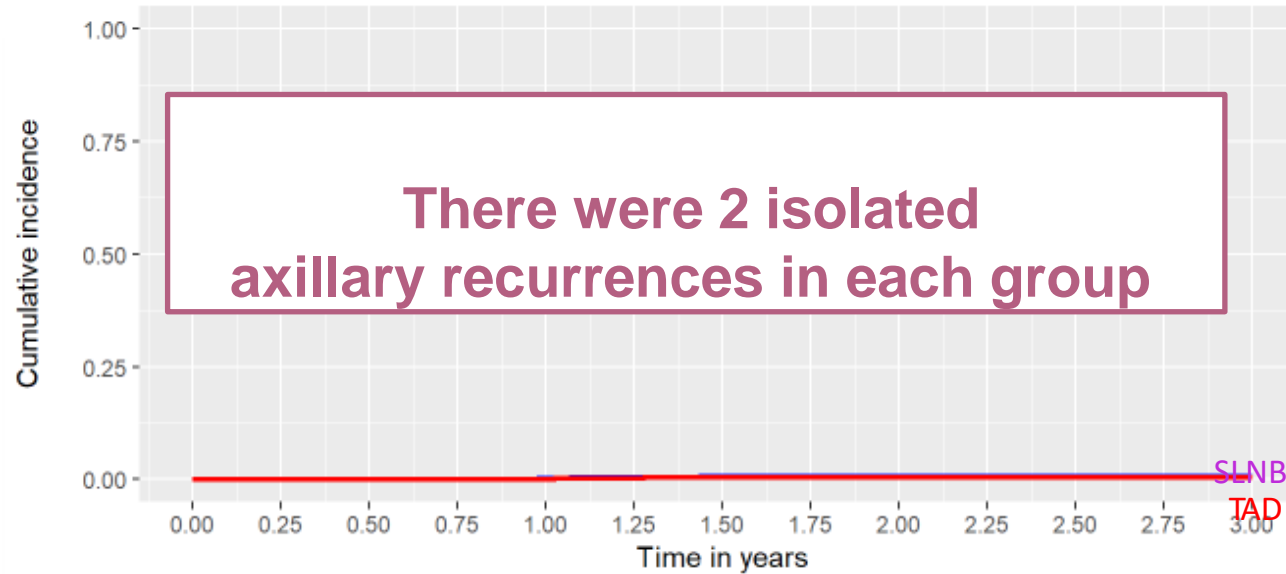
# Targeted Axillary Dissection (TAD) = TLNE + SLNE

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
▪ Stanzbiopsische Sicherung der LK-Metastase und Markierung	2b	B	++
▪ Markierung von mehreren Lymphknoten bei mehr als 1 suspekten LK	2b	B	+/-
▪ Evidenz für den Vergleich einzelner Marker (Clip / Coil, Kohle, magnetischer Seed, Radar-Reflexion, Radiofrequenzmarker etc.) nicht ausreichend*	2b	B	
▪ TAD bei 1-3 suspekten LK vor NACT	2b	B	+
▪ TAD bei ≥ 4 suspekten LK vor NACT	5	D	+/-
▪ Vollständige Aufarbeitung aller Lymphknoten am Paraffinschnitt mit Schnittstufen von ≤ 500 µm	5	D	++
▪ Immunhistochemie zum Nachweis von ITC	5	D	+/-
▪ ALND bei prä- oder intraoperativ nicht auffindbarem Marker	5	D	+
▪ Weitere Intervention zur Entfernung des nicht auffindbaren Markers (auch nach ALND)	5	D	-
▪ Alleinige TLNE ohne SLNE	2B	B	+/-

\* Studienbeteiligung an AXSANA empfohlen

# EUBREAST-06 SNLB vs. TAD in 1282 T1-4 biopsy-proven pN1-3 breast cancers (04/2013 – 12/2020)

**3-year rate of any axillary recurrence TAD vs SLNB  
(0.5% vs 0.8%, p = 0.55)**



**Locoregionär: 0.8% vs  
1.9%, p = 0.19**

**Invasives Rezidiv 7.8%  
vs 7.3%, p = 0.60**

Number at risk

Strata	0	0.25	0.50	0.75	1.00	1.25	1.50	1.75	2.00	2.25	2.50	2.75	3.00
SLNB	666	664	660	653	641	615	600	572	540	511	481	448	420
TAD	478	477	471	462	439	401	366	336	308	271	250	230	213

# Kein Unterschied SNLB vs. TAD

- Wenn pN+ Patientinnen zu ypN0 Patientinnen konvertieren, gab es kaum axilläre Rezidive, weder mit SNL, noch mit TAD
- Im TAD Arm wurden weniger LK entfernt → Vorteil für die Patientin? Kostenersparnis?



AGO  
ARBEITSGEMEINSCHAFT  
GYNAKOLOGISCHE  
ONKOLOGIE E.V.

MAMMA

© AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2023.1D

In Zusammen-  
arbeit mit:

AWOgyn

www.ago-online.de

FORSCHEN  
LEHREN  
HEILEN

## Targeted Axillary Dissection (TAD) = TLNE + SLNE

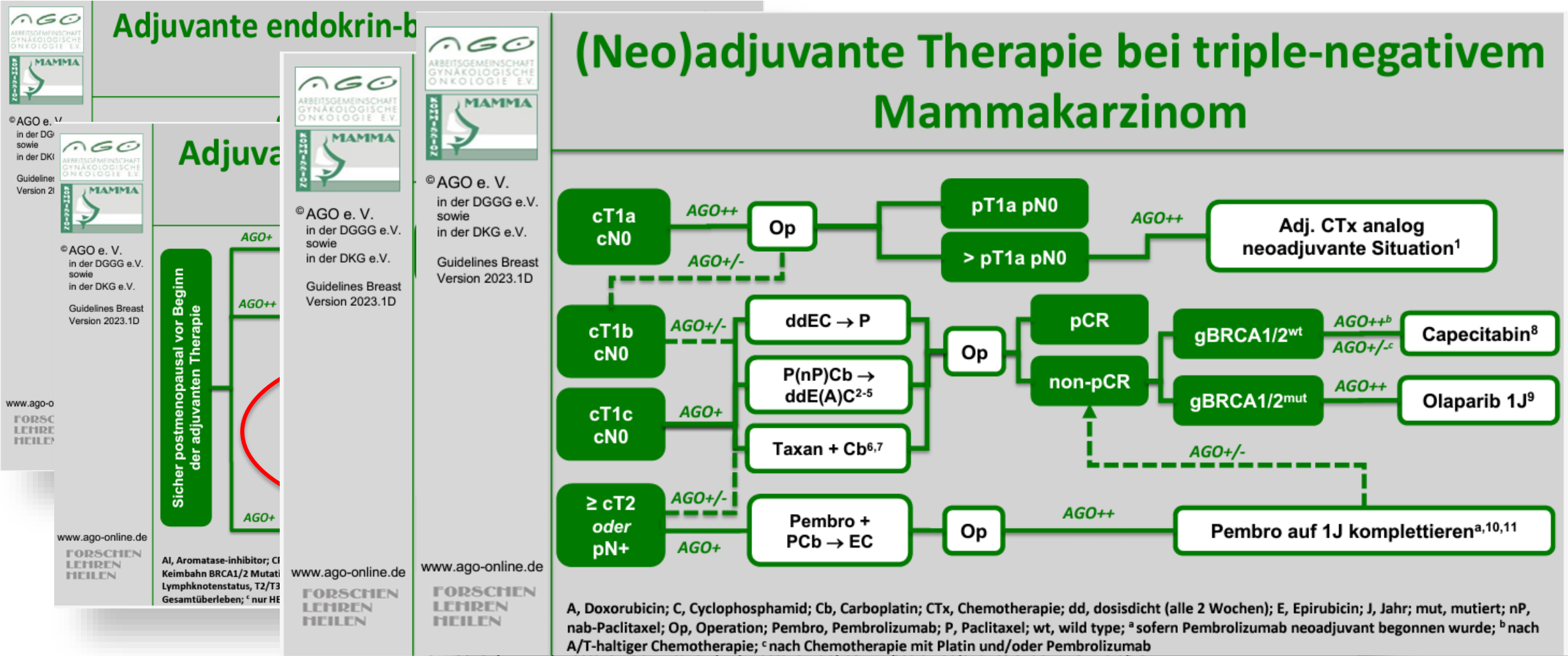
	Oxford		
	LoE	GR	AGO
▪ Stanzbiopsische Sicherung der LK-Metastase und Markierung	2b	B	++
▪ Markierung von mehreren Lymphknoten bei mehr als 1 suspekten LK	2b	B	+/-
▪ Evidenz für den Vergleich einzelner Marker (Clip / Coil, Kohle, magnetischer Seed, Radar-Reflexion, Radiofrequenzmarker etc.) nicht ausreichend*	2b	B	
▪ TAD bei $\geq 2$ suspekten LK vor NACT	2b	B	+
▪ TAD bei $\geq 4$ suspekten LK vor NACT	5	D	+/-
▪ Vollständige Aufarbeitung aller Lymphknoten am Paraffinschnitt mit Schnittstufen von $\leq 500 \mu\text{m}$	5	D	++
▪ Immunhistochemie zum Nachweis von ITC	5	D	+/-
▪ ALND bei prä- oder intraoperativ nicht auffindbarem Marker	5	D	+
▪ Weitere Intervention zur Entfernung des nicht auffindbaren Markers (auch nach ALND)	5	D	-
▪ Alleinige TLNE ohne SLNE	2B	B	+/-

\* Studienbeteiligung an AXSANA empfohlen

# Bedeutung post NAC Resttumor:

Indikation zur Anschlusstherapie für die Risikopatientin

## (Neo)adjuvante Therapie bei triple-negativem Mammakarzinom



A, Doxorubicin; C, Cyclophosphamid; Cb, Carboplatin; CTx, Chemotherapie; dd, dosisdicht (alle 2 Wochen); E, Epirubicin; J, Jahr; mut, mutiert; nP, nab-Paclitaxel; Op, Operation; Pembro, Pembrolizumab; P, Paclitaxel; wt, wild type; <sup>a</sup> sofern Pembrolizumab neoadjuvant begonnen wurde; <sup>b</sup> nach A/T-haltiger Chemotherapie; <sup>c</sup> nach Chemotherapie mit Platin und/oder Pembrolizumab



# Deutlicher Mehraufwand!

- Es hängt sehr viel an der korrekten und wiederholten sonographischen Axilladiagnostik (vor NAC, vor und in der Operation)
- Ein Überstaging (ALND) und ein Unterstaging (Resttumor, Einsatz von CDK 4/6 und andere Adjuvanzen) muss vermieden werden
- Die eingesetzten Markierungssysteme sind Zusatzqualifikation im Brustzentrum, Zeitmehraufwand und zusätzliche Kosten
- Diese sind in der Kostenträgerrechnung nicht abgebildet!

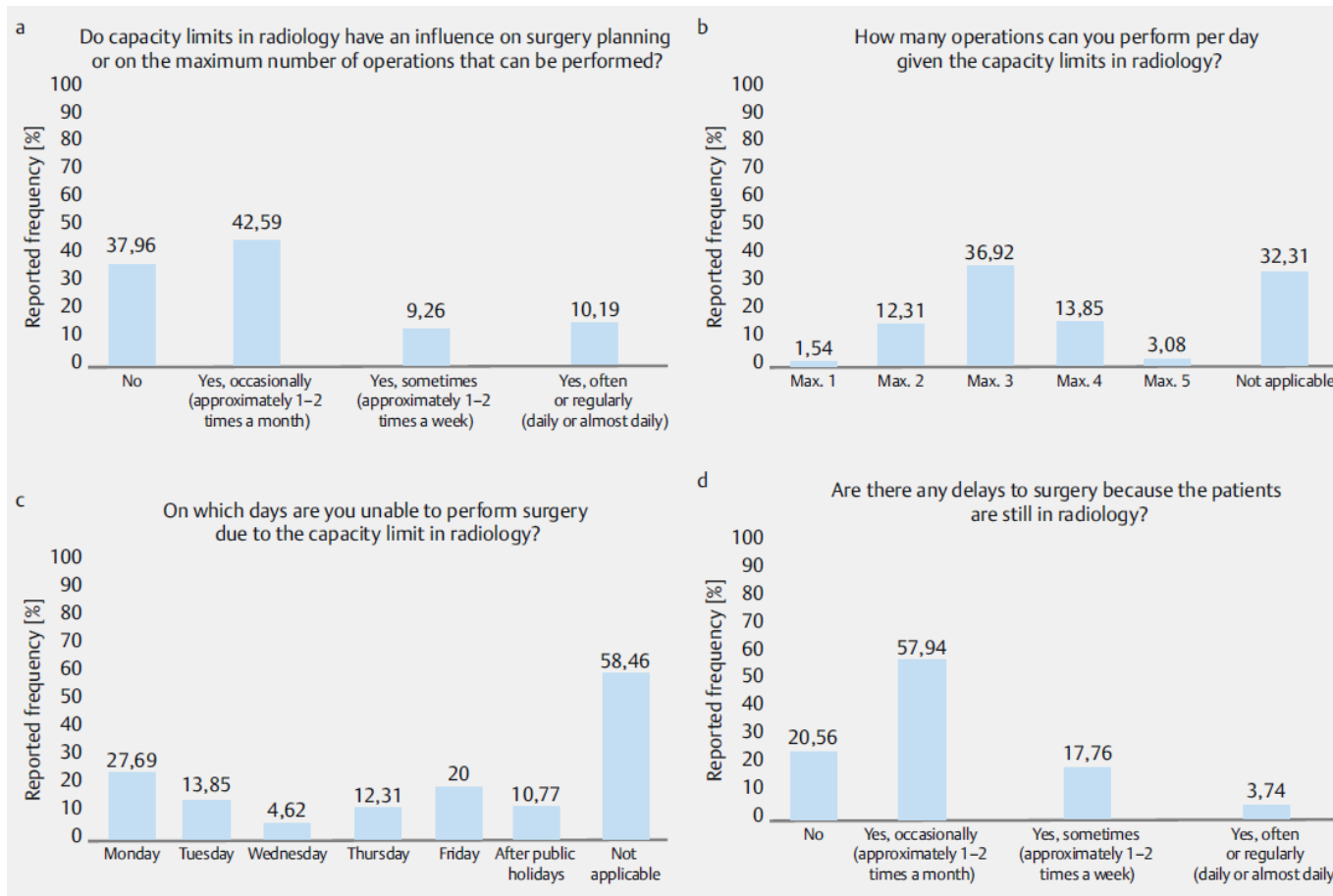
# Knappes Ressourcen

## Can We Still Afford Innovative Surgical Procedures?

A structure and process analysis of the cost coverage of surgical therapy for patients with breast cancer in Germany with health economic evaluation examples based on superparamagnetic marking

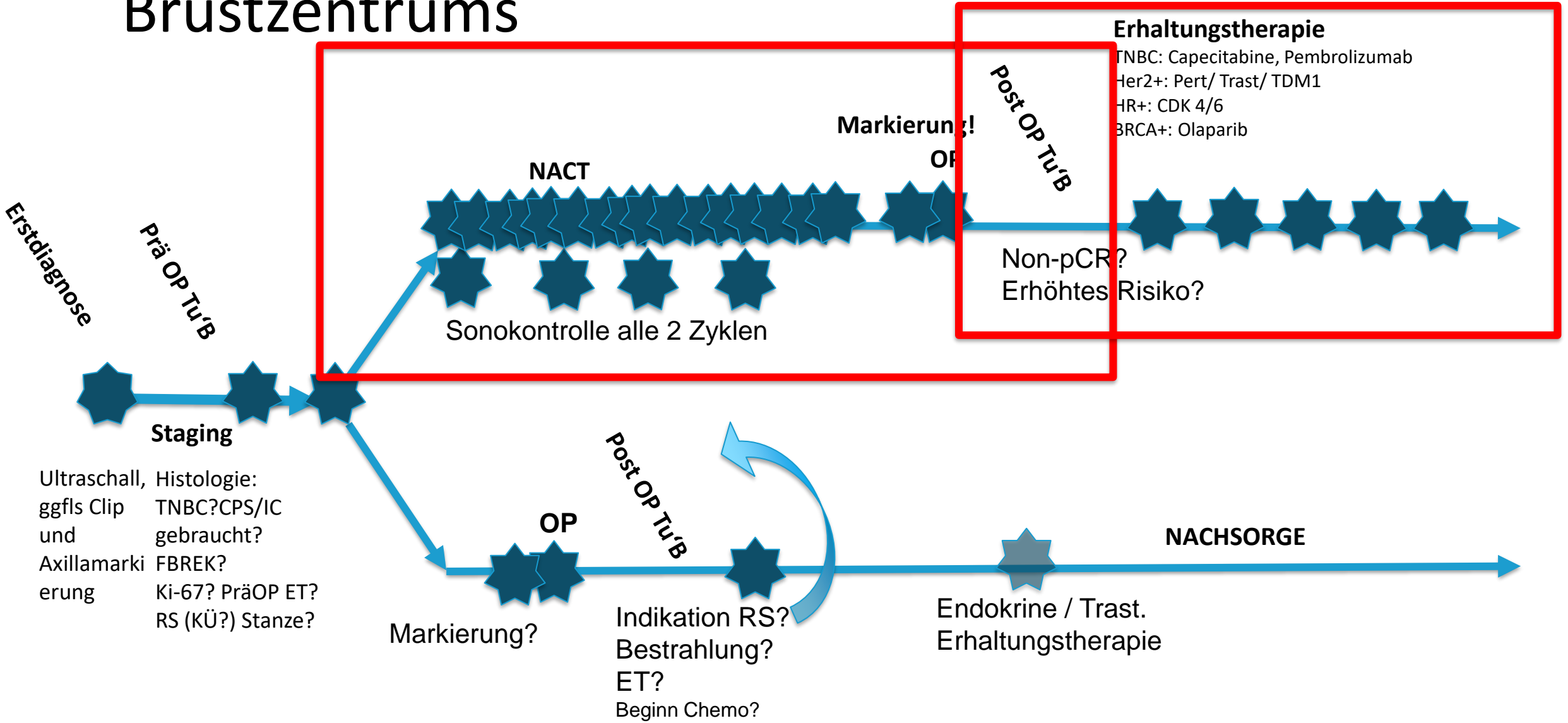
### Können wir uns innovative OP-Verfahren noch leisten?

Eine Struktur- und Prozessanalyse zur Kostendeckung der operativen Therapie der Patientin bzw. des Patienten mit einem Mammakarzinom in Deutschland mit gesundheitsökonomischen Evaluierungsbeispielen anhand superparamagnetischer Markierungen



- Befragung 142 deutscher Kliniken
- 93% zertifiziert

# Herausforderung an die Struktur des Brustzentrums



# Was braucht es für die Zukunft?

Hochorganisierte Struktur mit klaren Behandlungspfaden und Organisation

Kooperationspartner im und ausserhalb des Zentrums

Durchlässigkeit für Innovation (z.B. neue Techniken), auch um auf die Herausforderungen von Ressourcenknappheiten zu reagieren (lokale Verwaltung, Mitarbeiter)

Gute Regelkommunikation im Zentrum (Lenkungsgruppe, Austausch) mit allen Beteiligten

Vergütungsmöglichkeiten für Mehraufwand bei immer detaillierter werdendem Diagnostikpfad vor Therapie

Ressourcen für die zunehmend anstehenden Erhaltungstherapien