

**PROJEKTRGRUPPE  
MAMMAKARZINOM  
TUMORZENTRUM  
BERLIN**

# Axilläre Lymphknotendisektion (ALND)

## Oxford / AGO LoE / GR

### Axilläre Lymphknotendisektion (Entfernung von 10+ LK)

			++
➤ Endpunkt: Überleben	1a	D	+/-
➤ Endpunkt: Staging	1a	A	++
➤ Endpunkt: Lokale Tumorkontrolle	2a	A	++

### Axilläre Lymphknotendisektion (Entfernung von 10+ LK) bei:

➤ DCIS	2b	B	--
➤ <b>Klinisch cT1/2 cN0 (ohne vorangegangener SNB)</b>	1b	A	--
➤ <b>SN + (cT1/2 cN0, &lt; 3 SN+, BET + tangentialer Radiatio, keine alternative axilläre Radiatio)</b>	1b	A	+/-
➤ <b>SN + (mic)</b>	2a	A	+/-
➤ <b>SN (i+)</b>	2b	B	--
➤ <b>SN + (Mastektomie &gt; cT1/2)</b>	1b	B	++
➤ <b>SN + (Mastektomie ≤ cT1/2)</b>	3b	B	+

# Locoregional Recurrence After Sentinel Lymph Node Dissection With or Without Axillary Dissection in Patients With Sentinel Lymph Node Metastases

*The American College of Surgeons Oncology Group Z0011 Randomized Trial*

*Armando E. Giuliano, MD,\* Linda McCall, MS,† Peter Beitsch, MD,‡ Pat W. Whitworth, MD,§ Peter Blumencranz, MD,¶ A. Marilyn Leitch, MD,|| Sukamal Saha, MD,\*\* Kelly K. Hunt, MD,†† Monica Morrow, MD,‡‡ and Karla Ballman, PhD§§*

ORIGINAL CONTRIBUTION

(Reprinted) JAMA, February 9, 2011—Vol 305, No. 6 569

## Axillary Dissection vs No Axillary Dissection in Women With Invasive Breast Cancer and Sentinel Node Metastasis A Randomized Clinical Trial

Armando E. Giuliano, MD

Kelly K. Hunt, MD

Karla V. Ballman, PhD

Peter D. Beitsch, MD

Pat W. Whitworth, MD

Peter W. Blumencranz, MD

A. Marilyn Leitch, MD

Sukamal Saha, MD

Linda M. McCall, MS

Monica Morrow, MD

**Context** Sentinel lymph node dissection (SLND) accurately identifies nodal metastasis of early breast cancer, but it is not clear whether further nodal dissection affects survival.

**Objective** To determine the effects of complete axillary lymph node dissection (ALND) on survival of patients with sentinel lymph node (SLN) metastasis of breast cancer.

**Design, Setting, and Patients** The American College of Surgeons Oncology Group Z0011 trial, a phase 3 noninferiority trial conducted at 115 sites and enrolling patients from May 1999 to December 2004. Patients were women with clinical T1-T2 invasive breast cancer, no palpable adenopathy, and 1 to 2 SLNs containing metastases identified by frozen section, touch preparation, or hematoxylin-eosin staining on permanent section. Targeted enrollment was 1900 women with final analysis after 500 deaths, but the trial closed early because mortality rate was lower than expected.

## THEMA Brustkrebs

Alle Artikel und Hintergründe

16.02.2011

Drucken | Senden | Feedback | Markieren

### HINTERGRÜNDE, ARTIKEL, FAKTEN

finden Sie auf den Themenseiten zu...

-  **Ärztliche Kunstfehler**
-  **Krebstherapien**
-  **Röntgen**
-  **Medizin**
-  **Medizintechnik**

**ALLE THEMENSEITEN >>**

### MEHR DAZU IM SPIEGEL >>



**Heft 7/2011:**  
**Wenn Ärzte irren**  
Risiko Fehldiagnose

Inhaltsverzeichnis

Titelthema - diskutieren Sie mit

Hier geht es zum E-Paper

Hier kaufen Sie das Heft

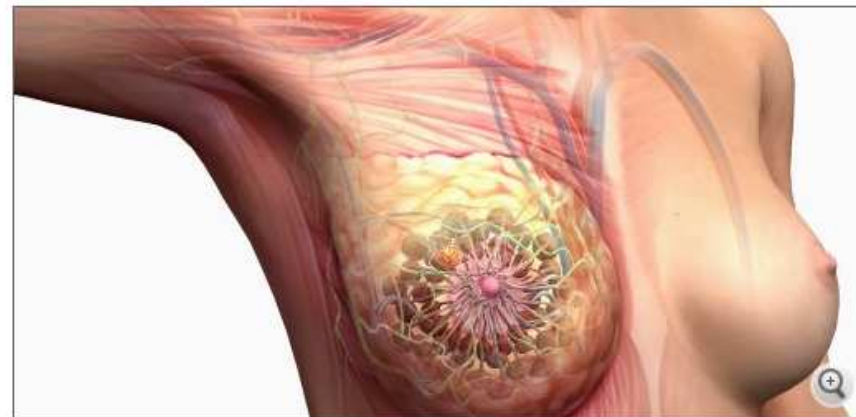
Hier finden Sie Ihre Abo-

Angebote und Prämien

## Wenn Ärzte irren

### Mediziner rütteln an Brustkrebs-Dogma

Von *Cynthia Briseño*



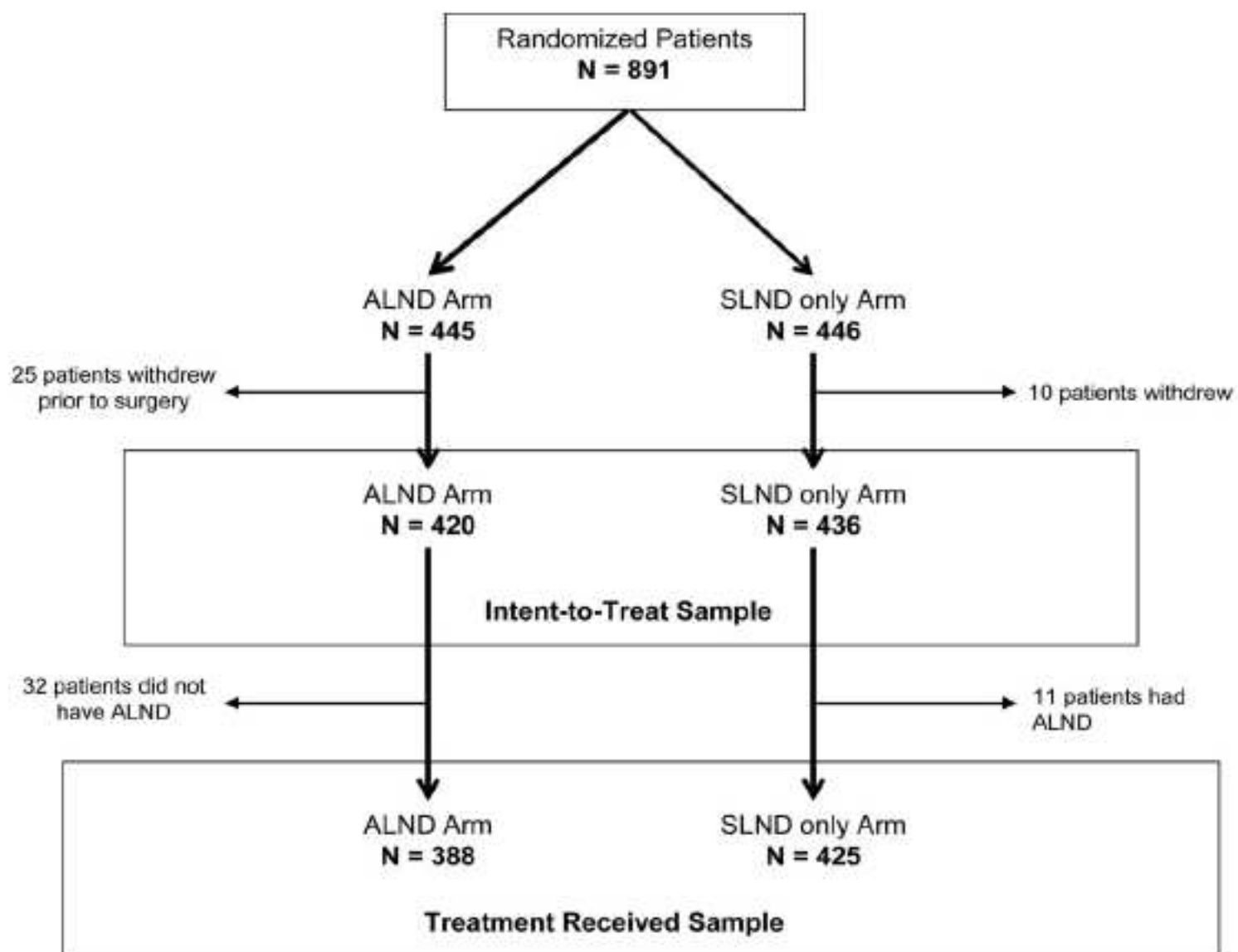
Corbis

Illustration der Brust: Bei Krebs werden befallene Lymphknoten häufig entfernt

**Bei vielen Brustkrebs-Patientinnen werden die Lymphknoten unter der Achsel entfernt - seit Jahren ist dieser Eingriff Bestandteil der Behandlung, aber ergibt er auch Sinn? Viele Betroffene klagen über Schmerzen, Infektionen, Taubheitsgefühl. Nun stellen Krebsärzte ihre riskante Routine in Frage.**

# Z 011

- **Einschlusskriterien**
  - c T1 – 2, c N0
  - H&E Färbung detektierte LK- Metastasen
  - BET plus tangentielle Radiatio
  - Adjuvante Systemtherapie
- **Ausschlusskriterien**
  - > 3 positive Lymphknoten
  - Mastektomie
  - Radiatio der Lymphabflussgebiete oder Teilbrustbestrahlung
  - Verbackene Lk- konglomerate



**TABLE 1. Characteristics of Patients and Primary Tumors in the 2 Study Arms**

	Intent-to-Treat Sample		Treatment Received Sample	
	ALND (N = 420)	SLND Only (N = 436)	ALND (N = 388)	SLND Only (N = 425)
Age, yr				
Median (min, max)	56 (24, 92)	54 (25, 90)	56 (24, 92)	54 (25, 90)
Missing	7	10	7	10
Age, yr				
≤50, no. (%)	135 (32.7)	160 (37.6)	124 (32.6)	155 (37.4)
>50, no. (%)	278 (67.3)	266 (62.4)	257 (67.4)	260 (62.6)
Missing	7	10	7	10
Clinical T stage, no. (%)				
T1	284 (67.9)	303 (70.6)	259 (67.1)	296 (70.5)
T2	134 (32.1)	126 (29.4)	127 (32.9)	124 (29.5)
Missing	2	7	2	5
Clinical tumor size, cm				
Median (min, max)	1.7 (0.4, 7.0)	1.6 (0.0, 5.0)	1.8 (0.4, 6.0)	1.6 (0, 5.0)
Missing	6	14	6	12
Receptor status, no. (%)				
ER+/PgR+	256 (66.8)	270 (68.9)	273 (66.8)	264 (68.9)
ER+/PgR-	61 (15.9)	54 (13.8)	54 (15.2)	52 (13.6)
ER-/PgR+	3 (0.8)	4 (1.0)	3 (0.8)	4 (1.0)
ER-/PgR-	63 (16.5)	64 (16.3)	61 (17.2)	63 (16.5)
Missing	37	44	33	42
Estrogen Receptor, no. (%)				
ER+	327 (83.0)	332 (83.0)	301 (82.2)	323 (82.8)
ER-	67 (17.0)	68 (17.0)	65 (17.8)	67 (17.2)
Missing	26	36	22	35
Progesterone Receptor, no. (%)				
PR+	260 (67.7)	274 (69.9)	241 (67.7)	268 (70.0)
PR-	124 (32.3)	118 (30.1)	115 (32.3)	115 (30.0)
Missing	36	44	32	42
LVI, no. (%)				
Yes	129 (40.6)	113 (35.2)	124 (41.7)	111 (35.6)
No	189 (59.4)	208 (64.8)	173 (58.3)	201 (64.4)
Missing	102	115	91	113
Modified Bloom-Richardson score, no. (%)				
I	71 (22.0)	81 (25.6)	64 (21.3)	80 (26.0)
II	158 (48.9)	148 (46.8)	147 (49.0)	142 (46.3)
III	94 (29.1)	87 (27.5)	89 (29.7)	85 (27.7)
Missing/unknown	97	120	88	118
Tumor type, no. (%)				
Infiltrating ductal	344 (82.7)	356 (84.0)		347 (84.0)
Infiltrating lobular	27 (6.5)	36 (8.5)	317 (82.1)	35 (8.5)
Other	45 (10.8)	32 (7.5)	25 (6.5)	31 (7.5)
Missing	4	12	44 (11.4)	12



**TABLE 2.** Number and Extent of Disease of Lymph Nodes by Treatment Arm for the Intent-to-Treat and the Treatment Received Samples

	Intent-to-Treat Sample			Treatment Received Sample		
	ALND (N = 420)	SLND Only (N = 436)	P	ALND (N = 388)	SLND Only (N = 425)	P
Total no. nodes removed						
Median	17	2	<0.001	17	2	<0.001
IQR*	13, 22	1, 4		13, 22	1, 3	
Positive nodes, no.(%)						
0	4 (1.2)	29 (7.0)	<0.001	3 (0.88)	28 (6.9)	<0.001
1	199 (58.0)	295 (71.1)		198 (58.1)	290 (71.8)	
2	68 (19.8)	76 (18.3)		68 (19.9)	74 (18.3)	
>3	72 (21.0)	15 (3.6)		72 (21.1)	12 (3.0)	
Unknown	77	21		47	21	
Size of SN metastasis, no. (%)						
Micro	137 (37.5)	164 (44.8)	0.05	120 (35.4)	160 (44.6)	0.02
Macro	228 (62.5)	202 (55.2)		219 (64.6)	199 (55.4)	
Unknown	55	70		49	66	

\*IQR is the interquartile range, which is the 25th percentile, 75th percentile.

ALND indicates axillary lymph node dissection; SLND, sentinel lymph node dissection; SN, sentinel node.



**Z 011 Guliano et al.  
Jama 2011  
Annals of Surgery 2010**

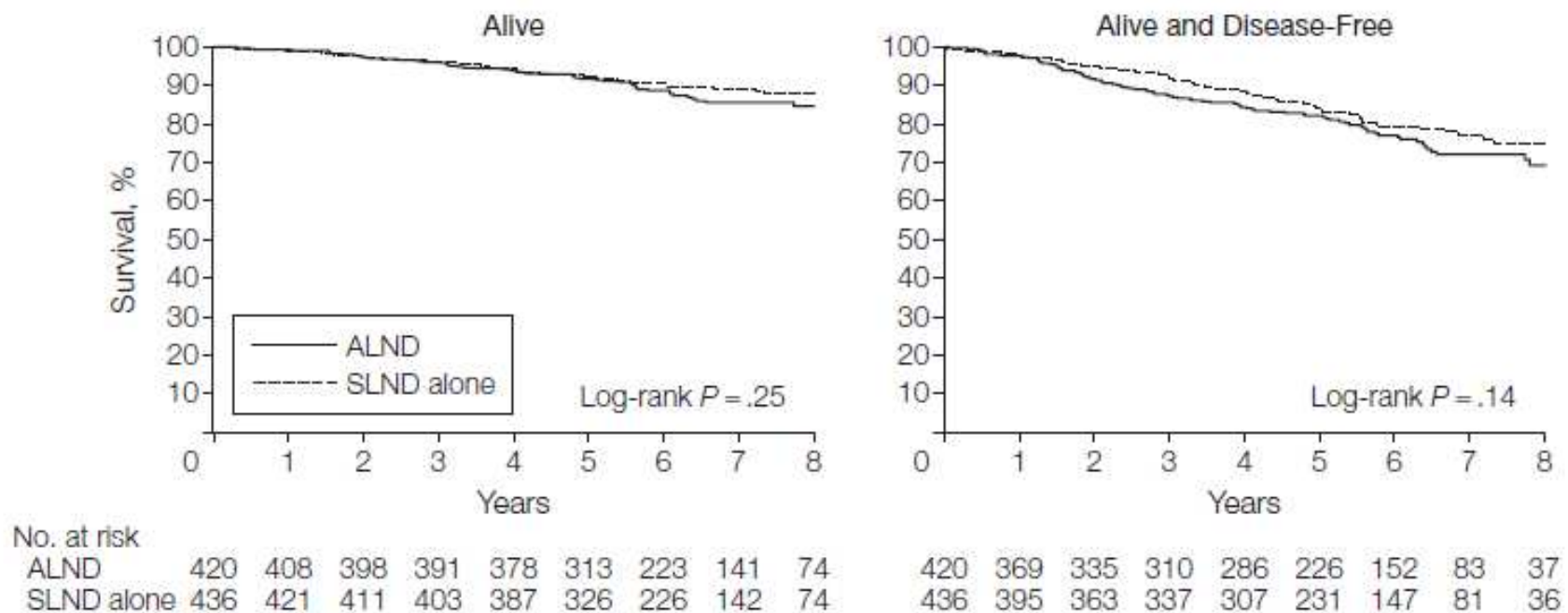
	<b>ALND</b>	<b>SNB</b>
<b>Chemotherapie</b>	<b>57,9%</b>	<b>58,0%</b>
<b>Endokrine Therapie</b>	<b>46,4%</b>	<b>46,6%</b>
<b>Entweder/ oder Kombiniert</b>	<b>96,0%</b>	<b>97,0%</b>
<b>Radiatio</b>	<b>90%</b>	<b>90%</b>

# Z 011 Guliano et al Jama 2011 & Ann Oncol 2010 Outcome

Recurrence	ALND (420 pts)	SLND (436 pts)
Local (breast)	15 (3.6%)	8 (1.8%)
Regional (Axilla, supraclavicular)	2 (0.5%)	4 (0.9%)
<b>Total Locoregional</b>	<b>17 (4.1%)</b>	<b>12 (2.8%)</b>
		P= 0.11
Median FUP 6.3 Years		

## SENTINEL NODE DISSECTION IN INVASIVE BREAST CANCER

**Figure 2.** Survival of the ALND Group Compared With SLND-Along Group



ALND indicates axillary lymph node dissection; SLND, sentinel lymph node dissection.

# Axilläre Lymphknotendisektion (ALND)

## Oxford / AGO LoE / GR

### Axilläre Lymphknotendisektion (Entfernung von 10+ LK)

			++
➤ Endpunkt: Überleben	1a	D	+/-
➤ Endpunkt: Staging	1a	A	++
➤ Endpunkt: Lokale Tumorkontrolle	2a	A	++

### Axilläre Lymphknotendisektion (Entfernung von 10+ LK) bei:

➤ DCIS	2b	B	--
➤ <b>Klinisch cT1/2 cN0 (ohne vorangegangener SNB)</b>	1b	A	--
➤ <b>SN + (cT1/2 cN0, &lt; 3 SN+, BET + tangentialer Radiatio, keine alternative axilläre Radiatio)</b>	1b	A	+/-
➤ <b>SN + (mic)</b>	2a	A	+/-
➤ <b>SN (i+)</b>	2b	B	--
➤ <b>SN + (Mastektomie &gt; cT1/2)</b>	1b	B	++
➤ <b>SN + (Mastektomie ≤ cT1/2)</b>	3b	B	+

# SCHWÄCHEN DER STUDIE

- 1. Power: Axilläre Rezidive sind selten
- 2. Power: Studie ist nicht voll rekrutiert (46,9%% der geplanten Rekrutierung)
- 3. Power: Lost TO Follow-up 92 von 445 Pat im ALND –Arm (20,7%), 74 von 446 im SLND-Arm (16,6%)
- 4. Imbalance: 287 Pat (A) registriert vor OP (d.h. ohne Kenntnis des pNsn-Status, 604 Pat. (B) nach OP, d.h. mit Kenntnis des pNsn-Status). Könnte hier die unterschiedliche Selektion der Patientinnen in den beiden Gruppen eine Rolle spielen?
- Vorstellbar wäre z.B.: großzügiger Patientinnen-Einschluss (auch frgl N0) in der Gruppe B, da bei diesen eine Registrierung und Randomisierung ohnehin nur bei Nachweis pN1sn erfolgen würde, bei Arm A vielleicht restriktiver, da bei der Registrierung cN0 sicher sein sollte??
- 5. Das axilläre Kollektiv ist schlechter
  - a. 37,5% Mikrometastasen bei SNLD only, 44,8% bei ALND
  - b. 199 Pat. nur 1 pos. Lymphknoten im ALND-Arm, 295 Pat. mit 1 pos. Lymphknoten im SLND Arm.
  - c. 77,8% ≤2 pos. Lkn ALND; 89,4% ≤2 Lkn. bei SLND!
- 6. In die multivariate Analyse sind alle diese genannten Faktoren nicht eingegangen, sondern nur solche die nicht „schief“ verteilt sind: Tumorgröße, ER, Grading, Tumortyp.

# Statistik

- **Accrual: 1999 – 2004**
- **Target accrual 1900 patients**
- **Primary endpoint: OS**
- **expected 500 deaths to have 90% power to confirm non inferiority)**
- **Closed early: less events than expected**
- **Median follow-up: 6.3 years**

---

When a study does not achieve the target accrual, it is helpful to look at the 95% confidence intervals. In this case, for sentinel node biopsy alone, the 95% confidence interval is 0.32 to 1.39. Therefore, in the worst case scenario, sentinel node biopsy alone would have a regional recurrence of about 1 and a third times higher than axillary dissection, which would make it slightly above 1%. In the best case scenario, it is only one-third of the recurrence rate of axillary dissection.

The question then becomes: “Is an axillary dissection worth avoiding a 1% regional recurrence?” I think not.

**A. Giuliano: Annals of Surgery , 252, Seite 433**





SHORT REPORT

# Are we wasting our time with the sentinel technique? Fifteen reasons to stop axilla dissection

J. Engel<sup>a,\*</sup>, A. Lebeau<sup>b</sup>, H. Sauer<sup>c</sup>, D. Hölzel<sup>a</sup>

<sup>a</sup>*Munich Cancer Registry (MCR) of the Munich Comprehensive Cancer Centre (MCCC), Institute of Medical Informatics, Biometry and Epidemiology (IBE), Clinical Centre of the Ludwig-Maximilians-University, Großhadern, Marchioninistrasse 15, D-81377 Munich, Germany*

<sup>b</sup>*Department of Pathology, Ludwig-Maximilians-University, Munich, Germany*

<sup>c</sup>*Medical Clinic III, Clinical Centre of the Ludwig-Maximilians-University, Großhadern, Munich, Germany*

- **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  $T_{1/2}$  c  $N_0 < 3$  SNL bei BET und tangentialer Bestrahlung, sowie bei Mikrometastasen im SNL kann nach Aufklärung der Patientin auf die ALND verzichtet werden.**
- **Der Lymphknotenstatus (SNL) bleibt im individuellen Risikoprofil ein bislang unverzichtbarer Faktor.**

# ST GALLEN 2011

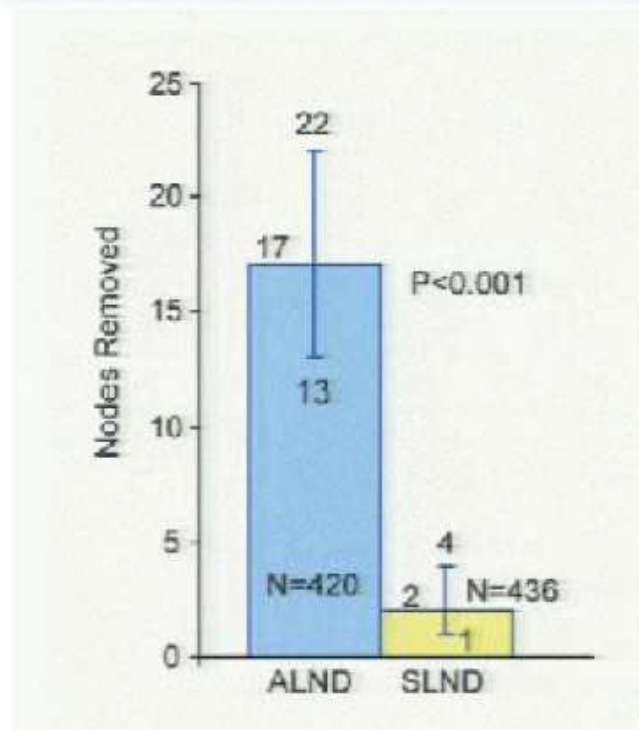


## Axillary surgery

The Panel was clearly of the view that the routine use of immunohistochemistry to look for low volume metastatic disease in sentinel nodes was not indicated, since metastases shown only by immunohistochemistry would not alter management. Furthermore, isolated tumour cells, and even metastases up to 2 mm (micrometastases) in a single sentinel node, were not considered to constitute an indication for axillary dissection regardless of the type of breast surgery performed. The Panel accepted the option of omitting axillary dissection for macrometastases in the context of lumpectomy and radiation therapy for patients with clinically node-negative disease and 1-2 positive sentinel lymph nodes as reported from ACOSOG trial Z0011 with a median follow-up of 6.3 years (20). The Panel, however, was very clear that this practice, based on a specific clinical trial setting, should not be extended more generally, such as to patients undergoing mastectomy, those who will not receive whole breast tangential field radiation therapy, those with involvement of more than two sentinel nodes, and patients receiving neoadjuvant therapy.

# Danke

## Z 011 Guliano et al.: Jama 2011 & Ann Oncol 2010



ALND-Gruppe: in 27.4% noch weitere LK-Metastasen nachweislich

# **Z 011 Guliano et al**

## **Jama 2011 & Ann Oncol 2010:**

### **Outcome**

<b>Outcome %</b>	<b>ALND (n = 420)</b>	<b>SLND (n = 436)</b>
<b>DFS</b>	<b>82.2</b>	<b>83.9</b>
<b>OS</b>	<b>91.8</b>	<b>92.5</b>

**Figure 3.** Hazard Ratios Comparing Overall Survival Between the ALND and SLND-Along Groups

