

RINTASYÖPÄRYHMÄN HOITOSUOSITUS 2019- KAINALOKIRURGIA

Marjut Leidenius

HYKS Rintarauhaskirurgian yksikkö

Metastaasi vartijasolmukkeessa - tarvitaanko kainaloevakuuatiota?

- 4 randomoitua tutkimusta :
- ACOSOG Z0011, IBCSG 23-01, AMAROS, OTOASOR

IBCSG 23-01 2001-2010

Kainalon evakuaatio (N= 469) vai seuranta (N= 465)

- Mikrometastaasi tai ITC
- Mediaaniseuranta 9,7 v
- Ei rajoituksia: rinnan leikkaus tai sädehoito, potilaan ikä
- Kainalon UÄ?
- cT1-T2 (tuumorin koko kuvantamisessa max 5 cm)

IBCSG 23-01 2001-2010

Rinnan paikallishoito

Säästävä leikkaus +**koko rinnan sädehoito** n **70%**

Säästävä leikkaus+ osarinnan sädehoito tai ei sädehoitoa n 21%

Mastektomia (ei sädehoitoa?) 9%

IBCSG TRIAL 23-01

Randomoidut ryhmät: ei eroja

- potilaiden ikä
- primaarituumorit (koko ja biologia)
- metastaasien koot
- liitännäislääkehoito (95% sai syteemihoitoa)
- sädehoito

Evakuaatiohaarassa lisää metastaaseja 13%

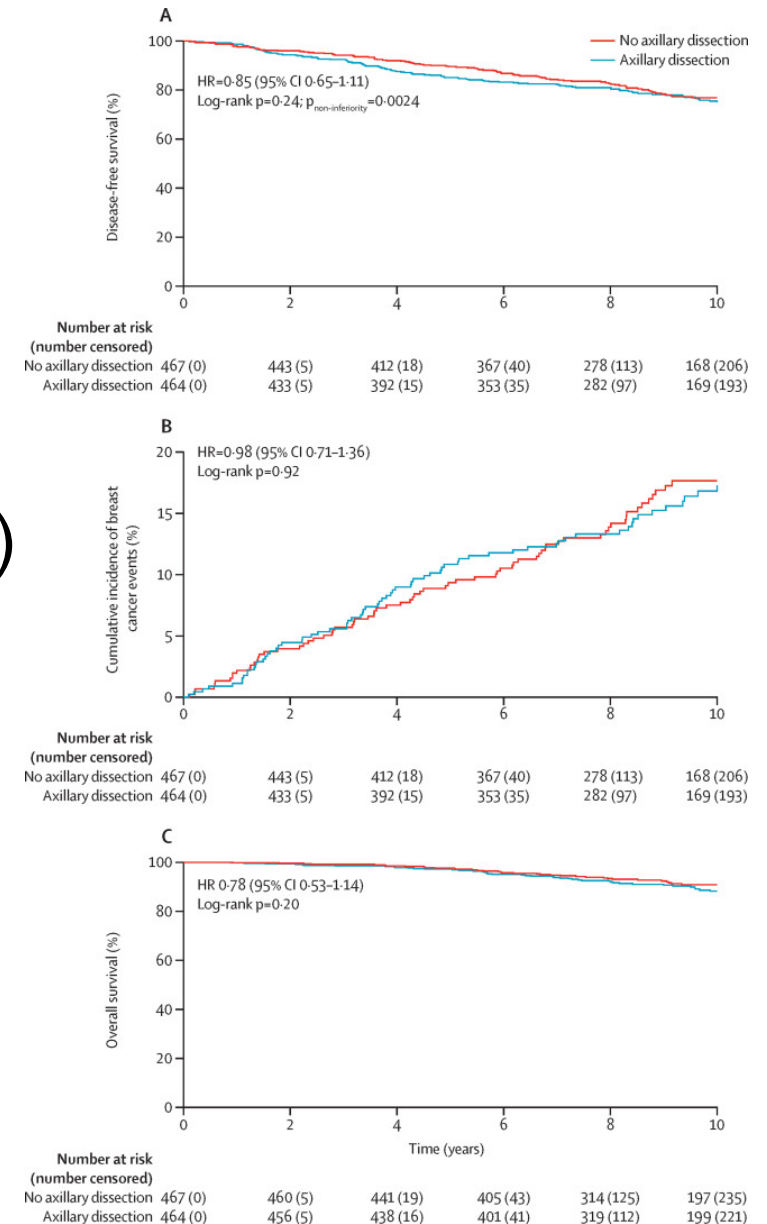
Galimberti V et al, Lancet Oncology 2013

IBCSG 23-01

- 10 v DFS JA OS

- 10 v DFS 75% (EA) vs 77% (ei EA)

Galimberti V et al, Lancet Oncology 2018



IBCSG TRIAL 23-01

	Seuranta	EA
Paikallisuusiutuma	3%	3%
Kainalouusiutuma	2%	<1%
Distantti	9%	10%
Kontralat rinta	2%	3%
<u>DFS events</u>	<u>22%</u>	<u>29%</u>

DFS alaryhmäanalyysi: ei löytynyt alaryhmää, joka hyötyisi kainalon evakuaatiosta

Galimberti V et al, Lancet Oncology 2018

IBCSG TRIAL 23-01- JOHTOPÄÄTÖKSET

Jos vartijasolmukkeessa mikrometastaasi tai ITC:

Evakuaatiosta ei ole hyötyä, **vaikka on 13% riski
että kainaloon jää metastaaseja**

ACOSOG Z0011: 1999-2004

Kainalon evakuaatio (N= 436) vai seuranta (N= 420)

Mediaaniseuranta 9,3 v

SN Löydös: 1-2 metastaasia, todettu HE värjäyksellä, ei yhteenkasvaneita metastaaseja(“matted nodes”)

Ikä: kaiken ikäiset

Tuumori: cT1-T2

Kainalon UÄ: todennäköisesti ei

Säästävä leikkaus ja koko rinnan sädehoito tangentialisin kentin

ACOSOG Z0011

	Seuranta	EA
Ikä	54(25-90)	56 (24-92)
cT1	303 (69,5%)	284 (67,6%)
cT2	126 (28,9%)	134 (31,9%)
ER-	64 (14,7%)	63 (15,0%)
G1	81 (18,6%)	71 (16,9%)
G2	148 (33,9%)	158 (37,6%)
G3	87 (20,0%)	94 (22,4%)

ACOSOG Z0011

	<u>Seuranta</u>	<u>EA</u>
Mikro	160 (44,8%)	120 (37,5%)
Makro	199 (55,2%)	219 (665%)
lisää met	??	27,3%

ACOSOG Z0011

	Seuranta	EA
imusolmukeresidiivit	1,1%	0,5%
10 v DFS	80,2%	78,2%
10 v OS	86,3%	83,6%

Giuliano A et al Ann Surg 2016, Giuliano A et al JAMA 2017

ACOSOG Z0011

Monimuuttuja-analyysi: OS

ikä > 50, HR 2.08, $p = 0.002$

ER +, HR 0,57, $p = 0.02$

T (jatkuva) 1.19 $p = 0.001$

Makro vs mikro HR 1.01 $p = 0.97$

Seuranta vs EA HR 0.93, $P = 0.72$

ACOSOG Z0011- JOHTOPÄÄTÖKSET

Jos vartijasolmukkeessa on korkeintaan 2 mikro –tai makrometastaasia ja potilas saa koko rinnan sädehoidon tangentialisista kentistä -

- evakuaatiosta ei ole hyötyä, **vaikka on 27% riski että kainaloon jää metastaaseja**

AMAROS: 2001-2010

Kainalon evakuaatio (N= 744) vs sädehoito (N= 681)

Mediaaniseuranta 10 v

Kainalon UÄ : n 60%

SN Löydös: ei rajoituksia, ITC myöhemmin poissulkukriteeri

Ikä: kaiken ikäiset

Tuumori: cT1-T2

Mastektomia n 17-18%

IMN sädehoito 10% kummassakin haarassa



Baseline clinical

	ALND (744 pts)	AxRT (681 pts)
Median age (Q1-Q3)	56 (48 - 64)	55 (48 - 63)
Menopausal stage		
pre-menopausal	38.1 %	42.5 %
post-menopausal	57.7 %	54.5 %
Median tumor size (Q1-Q3)	17 mm (13 - 22)	18 mm (13 - 23)
Grade		
1	24.1 %	22.6 %
2	47.8 %	45.7 %
3	25.8 %	29.4 %
Pre-operative ultrasound axilla	59.2 %	61.5 %

Donker M, Van Tienhoven G, E Straver M, et al. Lancet Oncol 2014; 15 (12):1303-1310



Baseline treatment

	ALND (744 pts)	AxRT (681 pts)
Breast surgery		
BCS	81.9 %	81.8 %
Mastectomy	17.1 %	17.8 %
Systemic treatment		
chemotherapy	60.9 %	61.3 %
hormonal therapy	78.6 %	77.1 %
immunotherapy	6.0 %	6.4 %
no systemic treatment	9.0 %	9.4 %
RT breast/chest wall	84.9 %	87.8 %

Donker M, Van Tienhoven G, E Straver M, et al. Lancet Oncol 2014; 15 (12):1303-1310



SN results

	ALND (744 pts)	AxRT (681 pts)
Median number of SN removed (Q1-Q3)	2 (1-3)	2 (1-3)
Size of metastases in SN		
macrometastases	59.4 %	61.5 %
micrometastases	28.9 %	28.6 %
ITC	11.7 %	9.8 %

Straver et al, Ann Surg Oncol 2010

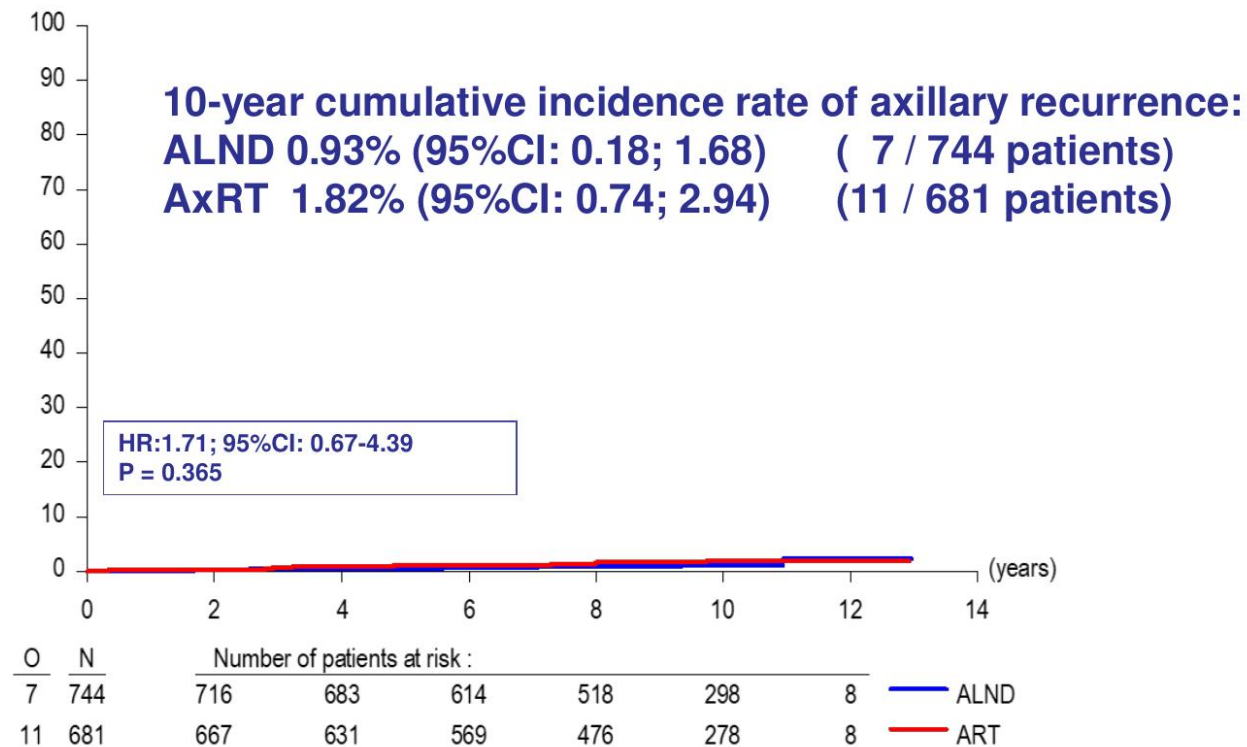
ALND results

	ALND (744 pts)
Median number of all nodes removed (Q1-Q3)	15 (12-20)
Number of additional positive nodes (besides SN)	
0	67.1 %
1-3	25.0 %
≥ 4	7.8 %



Axillary recurrence rate

AxSN+ ITT population

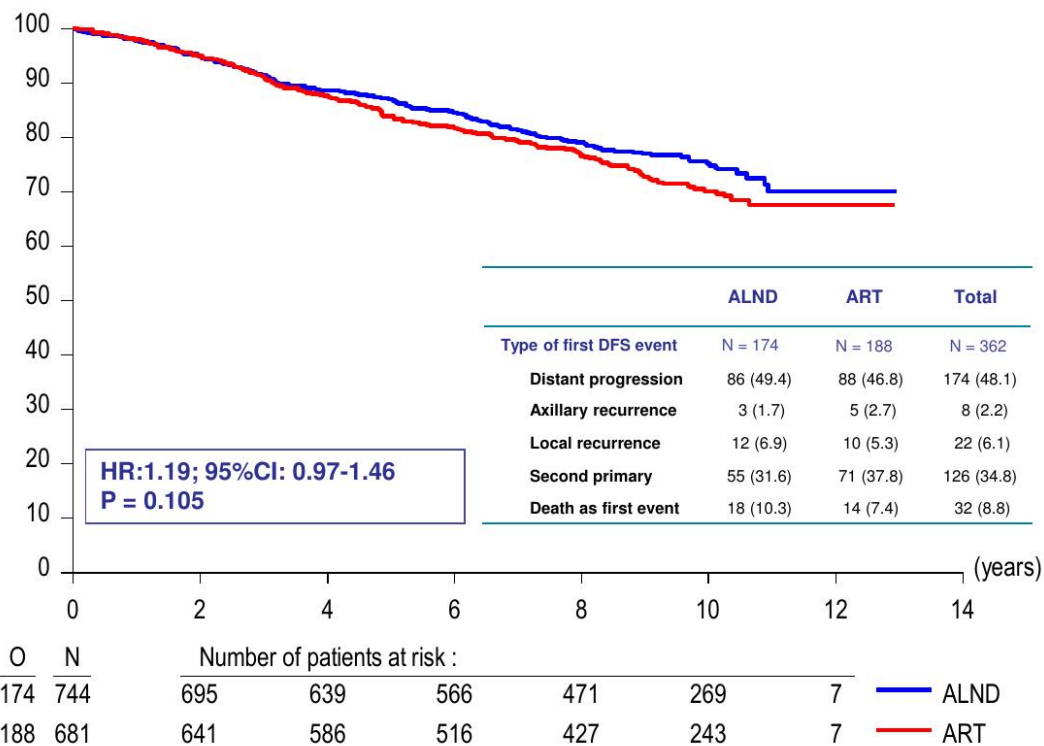


Cumulative incidence analysis considers death as a competing risks. HR and Wald p-value based on Fine & Gray model



Disease-free survival

AxSN+ ITT population

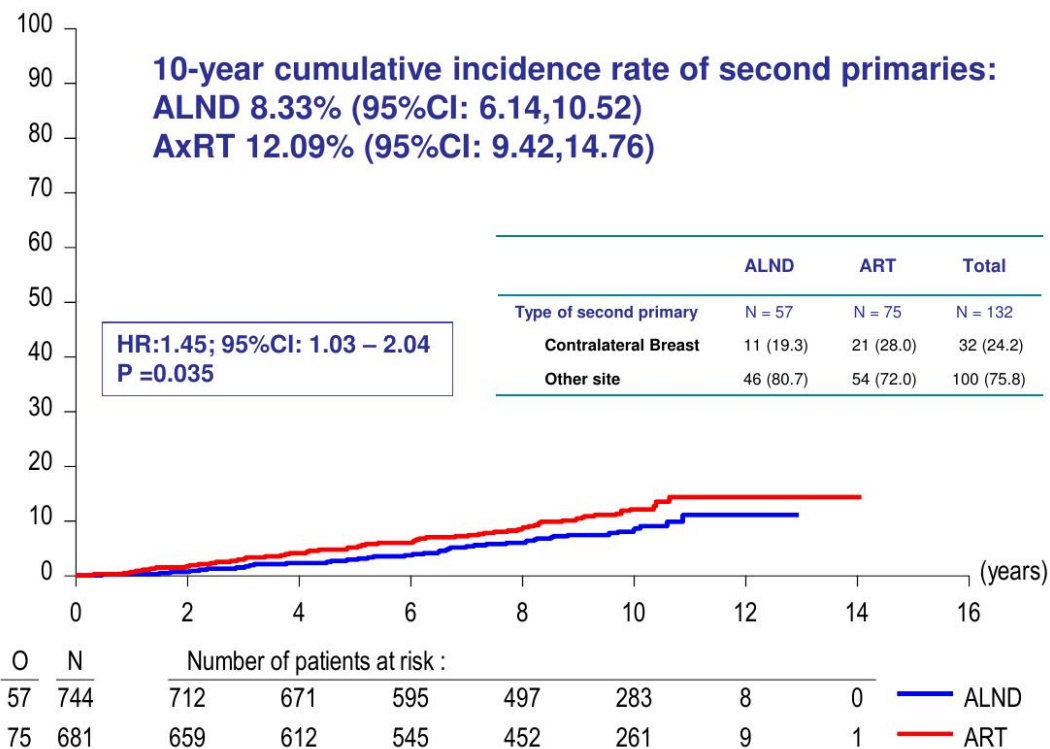


Events : local recurrence (incl. ipsilateral DCIS), axillary recurrence, distant metastasis, second primary (including contralateral DCIS), death. If multiple events occurred within a 1-month time window, the following prioritization was applied: distant progression, axillary recurrence, local recurrence, second primary, death. HR and Wald p-value based on Cox proportional hazard model



Second primaries

AxSN+ ITT population

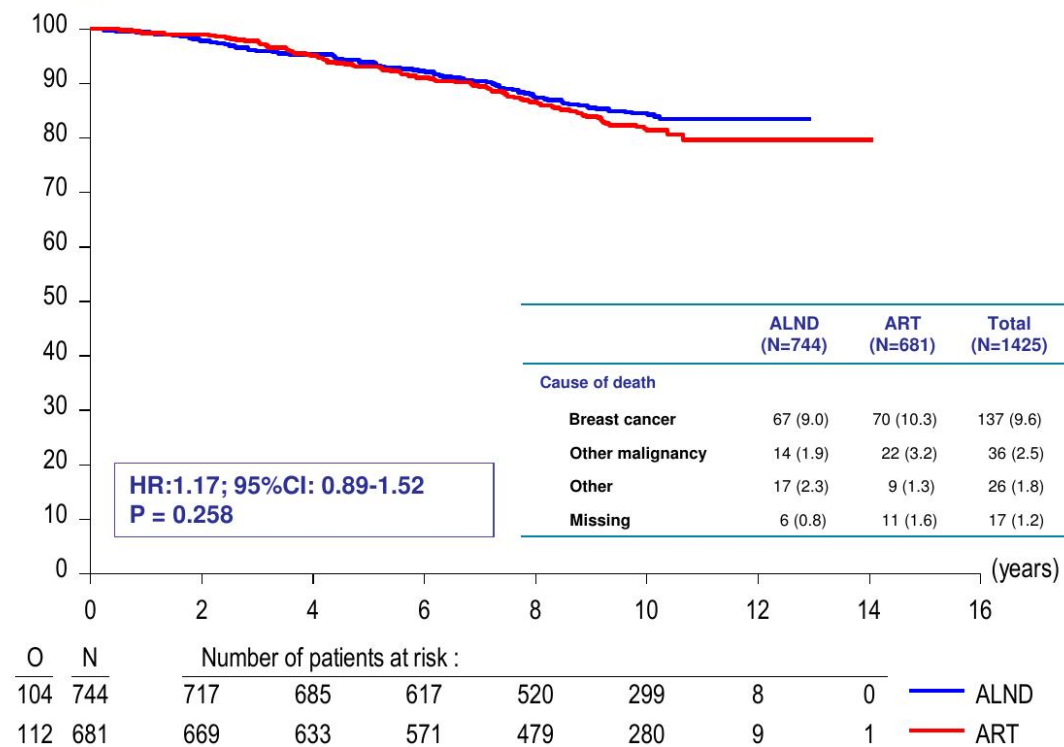


Events for this endpoint: second primary (incl. contralateral DCIS). Cumulative incidence analysis considers death as a competing risks. HR and Wald p-value based on Fine & Gray model



Overall survival

AxSN+ ITT population



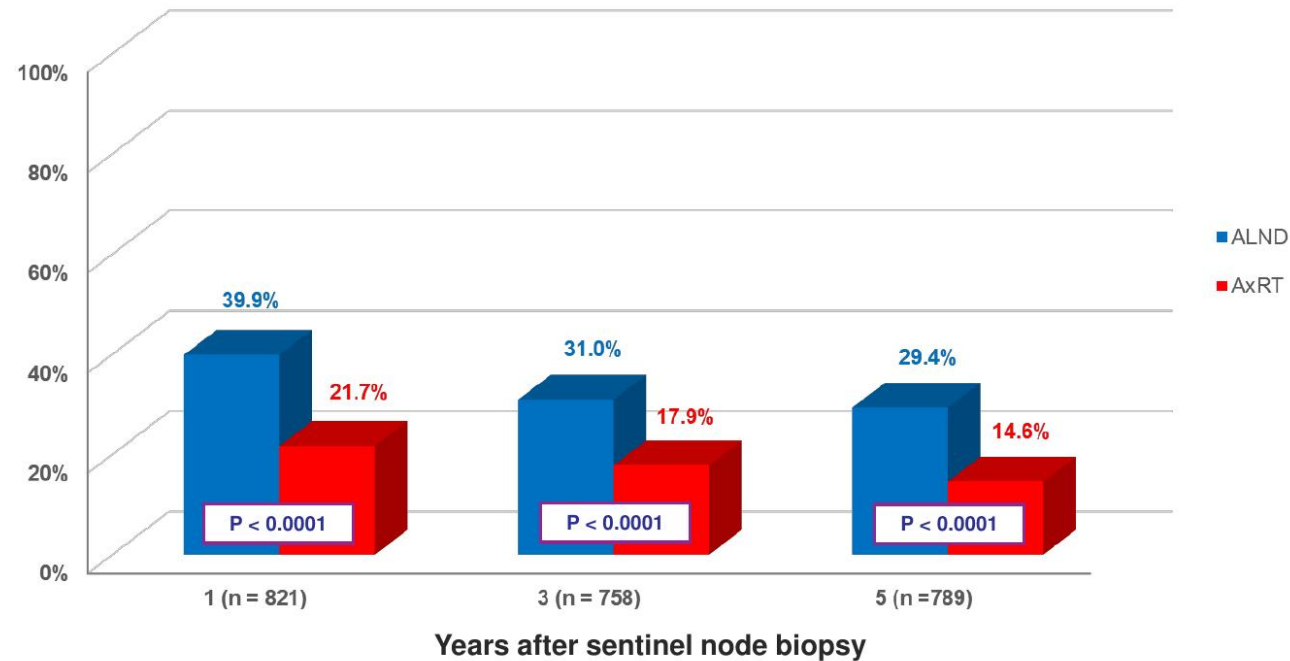
HR and Wald p-value based on Cox proportional hazard model

AMAROS- 10V SEURANTA

	EA	SH	p
Kainaloresidiivit 0.37	0,93%	1,82%	
Paikallis+imusolm	3,59%	4,07%	0.69
Dist metastaasit 0.19	18,3%	21,8 %	
Kuolemat 0.26	15,4%	18,6%	
Kontralat rintas	1,5%	3,2%	
Sekundaarisyövät yht 7,7%		11,0%	0.035



Lymphedema: clinical observation and/or treatment



P-value from exact Fisher's test

AMAROS- JOHTOPÄÄTÖKSET

Kainalon sädehoito on yhtä turvallinen kuin kainalon evakuaatio, **vaikka on 33% riski että kainaloon jää metastaaseja**

Jos kainalo hoidetaan pelkällä sädehoidolla, kroonisen yläraajaturvotuksen riski on selvästi pienempi

OTOASOR: 2002-2009

Kainalon sädehoito (N=244) vai evakuaatio (N=230)

Keskimääräinen seuranta 97 kk

Kainalon UÄ. Kuului protokollaan

SN Löydös: ei rajoituksia. ITC??

Ikä: kaiken ikäiset

Tuumori: $cT \leq 3\text{cm}$

Mastektomioita n 17%

Jäännöstaudin riski 38%?

Savolt A et al, EJSO 2017

OTOASOR RANDOMOITU TUTKIMUS UNKARISTA

	EA	SH	p
pT1	44%	60%	0.003
pT2	50%	38%	
pT3	6%	2%	
HER2+	12%	17%	0.066
SN+ (mean)	1,36(1-4)	1,17 (1-4)	0.001

OTOASOR RANDOMOITU TUTKIMUS UNKARISTA

Sädehoitohaara:

SN: 60,4 % makro, 33,5% mikro, 6,1% ITC

Evakuaatiohaara:

lisää metastaaseja 38,5%

Lopullinen N-stage: Mikro 25%, Makro 75%

N 2-3 tauti, eli yli 4 metastaattista solmuketta 22%

Savolt A et al, EJSO 2017

OTOASOR RANDOMOITU TUTKIMUS UNKARISTA

	SH	EA	p
8-y AR	1,7%	2,0%	1.0
8-y DFS	77%	72%	0.51
8-y OS	85%	78 %	0.06

OTOASOR- JOHTOPÄÄTÖKSET

Kainalon sädehoito on yhtä turvallinen kuin kainalon evakuaatio, **vaikka on 38% riski että kainaloon jää metastaaseja**

Metastaasi vartijasolmukkeessa - tarvitaanko kainaloevakuaatiota?

- 4 randomoitua tutkimusta :
- yhteensä 3639 potilasta
- jäännöstaudin riski jopa 38%
- **KAIKKI 4: kainalon evakuaatiosta ei ole hyötyä, ainoastaan enemmän sairastavuutta**

MUTTA...

- tämä ei koske esim neoadjuvanttipotilaita, jotka eivät olleet mukana tutkimuksissa...

KIITOS

Kysymyksiä?

HOITOSUOSITUS 2019

KAINALOEVAKUAATIO SUORAAN

- Ennen leikkausta tai neoadjuvanttihoitoa todettu kainalometastasointi: neulanäyteessä metastaasi tai R5
- Inflammatorinen syöpä

HOITOSUOSITUS 2019

VARTIJASSA MIKROMETASTAASI TAI ITC

Vartijassa ITC tai mikrometastaasi- evakuaatiota EI pääsääntöisesti ei suositella

Seuranta vaiko sädehoito: moniammatillisen meetingin päätös

HUOM! erityisryhmät: yli 5cm tuumorit, neoadjuvanttipotilaat, re-sentinel, sädehoitoa ei voida antaa

HOITOSUOSITUS 2019- EVAKUAATION VOI PÄÄSÄÄNTÖISESTI KORVATA KAINALON SÄDEHOIDOLLA

Vartijassa makrometastaasi: jos tuumorin tai sen suurimman fokuksen koko kuvantamisessa korkeintaan 5 cm

- tarkoittaa invasiivista komponenttia, ei esim mikrokalkkien laajuutta

HUOM! erityisryhmät: yli 5cm tuumorit, neoadjuvanttipotilaat, re-sentinel, sädehoitoa ei voida antaa

HOITOSUOSITUS 2019- KAINALON NEULANÄYTE

Jos kainalossa neulanäytteellä varmistettu metastasointi:

- osalle näistä potilaista tulee laajempi hoito (EA & SH), kuin jos metastaasi löytyisi vartijasolmukkeesta

KAINALON TAUTITAAKKA: POSITIIVINEN-UÄ VS SNB

Meta-analyysi 6 tutkimusta- 4271 potilasta

<u>Metastaasi todettu</u>	<u>kainalometastaaseja 1-2 (Z0011)</u>
SNB	79%
UÄ	41%

Ahmed M et al, Breast Cancer Res Treat 2017

HOITOSUOSITUS 2019- KAINALON NEULANÄYTE

Neulanäytteiden ottokriteereitä muutettu....

HOITOSUOSITUS 2019- KAINALON NEULANÄYTE

Tähän asti: tarkoituksena on ollut löytää “kaikki” potilaat, joilla on kainalossa metastaasi ja siten välttää tarpeeton SNB ja päästä suoraan evakuaatioon

HOITOSUOSITUS 2019- KAINALON NEULANÄYTE

Nyt: tarkoituksena on löytää potilaat, joilla
kainalossa on ”suuren metastasoinnin rasite ”

HOITOSUOSITUS 2019- KAINALON NEULANÄYTE OTETAAN

**ennen rintasyövän leikkausta ja/tai ennen
neoadjuvanttihoitoa**

Jos: kainaloissa on puolieroa ja rintasyövän puoleisessa kainalossa on useammassa kuin yhdessä imusolmukkeen kuorikerroksessa on yli 3 mm paksuuntuma,

Tai, jos yhden imusolmukkeen morfologia on epäilyttävä, eli jos on dislokoitunut tai hävinnyt hilum, tai kuorikerroksen fokaalinen eksentrisen tai konsentrisen yli 3 mm paksuuntuma

HOITOSUOSITUS 2019- KAINALON NEULANÄYTE

Neulanäytettä ei enää oteta , jos UÄssä yksi
lievästi suspekti solmuke

HOITOSUOSITUS 2019- “ERITYISRYHMÄT”

Tuumorin suurin koko kuvantamisessa yli 5 cm.

- kainalon evakuaatio: jos jääleikkeessä on mikro- tai makrometastaasi
- parafiinileikkessä ITC/mikrometastaasi/makrometastaasi, arvioidaan evakuaation/sädehoidon tarve moniammatillisessa kokouksessa, huomioiden potilaan kokonaisennuste

HOITOSUOSITUS 2019- “ERITYISRYHMÄT”

Re- SNB

Suurin osa näistä potilaista on saanut rinnan sädehoidon säästävän leikkauksen jälkeen ja sädekenttä usein ulottunut kainaloon

- kainalon evakuaatio, jos jääleikkeessä on mikro-tai makrometastaasi
- parafiinileikkeessä ITC/mikrometastaasi/makrometastaasi: arvioidaan evakuaation tarve moniammatillisessa kokouksessa, huomioiden potilaan kokonaisennuste

HOITOSUOSITUS 2019- “ERITYISRYHMÄT”

**Sädehoito ei mahdollinen tai potilas kieltäytyy
sädehoidosta**

- kainalon evakuaatio, jos jääleikkeessä on mikro-tai makrometastaasi
- parafiinileikkeessä ITC/mikrometastaasi/makrometastaasi: arvioidaan evakuaation tarve moniammatillisessa kokouksessa, huomioiden potilaan kokonaisennuste

HOITOSUOSITUS 2019- “ERITYISRYHMÄT”

Leikkauksen aikana herää epäily että kyseessä on N2 tai N3 tauti, eli kainalossa on ainakin 4 metastaattista solmuketta
Kainalo evakuoidaan samassa leikkauksessa, mutta metastasointi on vahvistettava jääleikkeellä Jääleiketutkimukseen kannattaa lähettää 2 epäilyttävintä solmuketta

Jos kainalossa 1-3 epäilyttävää solmuketta, kannattaa ne kaikki poistaa formaliininäytteeksi

On tärkeää estää hallitsematon kainalometastasointi

HOITOSUOSITUS 2019- NEOADJUVANTTIHOITO

Vartijasolmukebiopsian voi tehdä neoadjuvanttihoidon jälkeen, jos potilaalla ei ole todettu kainalometastaaseja

Neoadjuvanttihoitoa saaneilla potilailla metastoittainen vartijasolmukelöydös, mukaan lukien ITC, on merkki solunsalpaajahoidolle resistentistä taudista. Heille suositellaan pääsääntöisesti kainalon evakuaatiota

HOITOSUOSITUS 2019- NEOADJUVANTTIHOITO

Mitä tiedämme jäännöstaudin riskistä, jos ei evakuoida ?

-- Emme paljon mitään

Mitä tiedämme potilaan ennusteesta jos ei evakuoida ?

-- Emme yhtään mitään

HOITOSUOSITUS 2019- NEOADJUVANTTIHOITO

Kainalon tautitaakka, jos vartijasolmukkeessa ITC tai metastaasi

MSKCC: 171 potilasta, SNB neoadjuvanttihoidon jälkeen.
Mukana sekä cN- että cN+

Evakuaatiossa lisää metastaaseja

ITC 17% (1/6)

Mikro 34% (28/44)

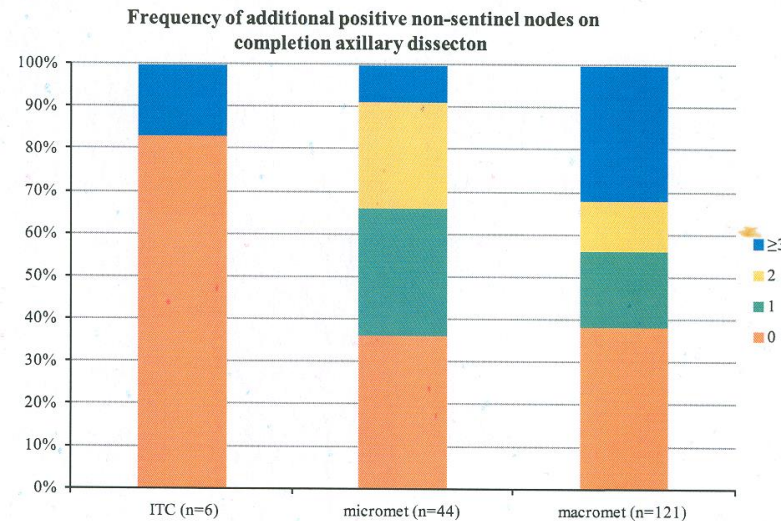
Makro 62% (75/121)

Moo T-A et al, Ann Surg Oncol 2018

HOITOSUOSITUS 2019- NEOADJUVANTTIHOITO

Kainalon tautitaakka, jos vartijasolmukkeessa ITC tai metastaasi

FIG. 2 Overall frequency of additional positive non-sentinel nodes at completion axillary dissection based on sentinel lymph node metastasis size. *ITCs* isolated tumor cells, *Micromet* micrometastasis, *Macromet* macrometastasis



Moo T-A et al, Ann Surg Oncol 2018

HOITOSUOSITUS 2019- JÄÄLEIKE

Välitön rekonstruktio- yleiset periaatteet voimassa

- jos makrometastaasi, sädehoito tulee joka tapauksessa
- mikrometastaasit: riippuuko sädehoito
kainaloevakuaatiosta? Jos kyllä- kumpi on pahempi:
lymfödeema vaiko sädehoidon vaikutus rekonstruktioon
- HUOM!! ITC tai jopa N0i-, siltikin voi tulla sädehoito:
nuoret potilaat, joilla yli 3 cm biologisesti aggressiivinen
syöpä tai jos on histologisesti yli 5 cm tuumori

HOITOSUOSITUS 2019

Muuttuuko sädehoito ???