

6 ulusal CERRAHİ ONKOLOJİ KONGRESİ
24-27 Şubat 2022 | Gloria Golf Resort - ANKARA

**Tedavi bitiminde aksilla yaklaşımı nasıl olmalı?
Cerrah gözüyle**

Dr. M. Ümit UĞURLU
Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Genel Cerrahi Ad.

Tıp Fakültesi

NAK sonrası aksilla yaklaşım

NAK öncesi cN0

NAK öncesi cN1-2/pN1
NAK sonrası ycN0

NAK öncesi cN1-2/pN1
NAK sonrası ycN1-2

Aksilla-Optimum değerlendirme nasıl olmalı?

Aksilla Klinik değerlendirme

Palpasyon (Tanı koyma oranı: %61-84 ama NPR %50)
USG (sens. %49-87, spec. %55-97)
MRI (sens %33-97, spec %14-98)
PET-CT (sens. %56-67, spec %90-96)

Langg et al. ESO 2007
Sami et al. NatureScientificReports, 2019

NAK sonrası aksilla yaklaşım

NAK öncesi cN0

NAK öncesi cN1-2/pN1
NAK sonrası ycN0

NAK öncesi cN1-2/pN1
NAK sonrası ycN1-2

ALND

NAK sonrası aksilla evreleme

Cerrahi seçenekler

NAK öncesi cN0

NAK öncesi cN1-2/pN1
NAK sonrası ycN0

SLNB
ALND

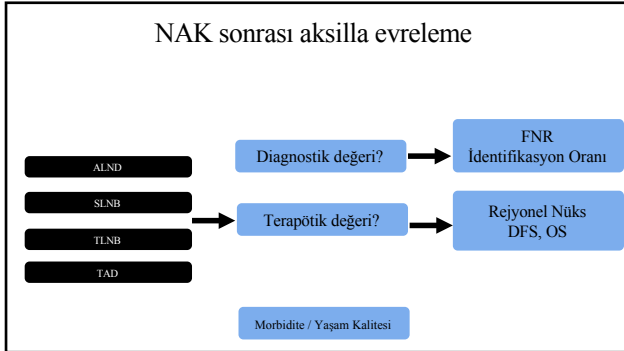
ALND
SLNB
TLNB
TAD

NAK sonrası Aksilla Evreleme

2 yeni terminoloji

TLNB
Targeted Lymph Node Biopsy

TAD
Targeted axillary dissection
(TLNB + SLNB)



cN0-NAK sonrası—ycN0

SLNB-Diagnostik Değeri?

| Author | Year | Country | Center | Design | Sample Size | Tracer | Pathology | Med. Neg. | Percentage Med. Neg. | Percentage FNR |
|---------------------------------|------|---------|----------|---------------|-------------|--------|---------------|-----------|----------------------|----------------|
| Naure et al ¹¹ | 2003 | USA | Single | Prospective | 9 | D,L,LS | H,E,HC | 8/8 | 88.9 | 22.2 |
| Saha et al ¹² | 2001 | USA | Multiple | Prospective | 79 | D,L,I | H,E,HC | 2 | 2.5 | 0 |
| Miki et al ¹³ | 2002 | USA | Single | Retrospective | 38 | D,L,I | H,E,HC | 2 | 5.3 | 11.4 |
| Vignani et al ¹⁴ | 2003 | Italy | Single | Prospective | 37 | L,LS | H,E,HC | 15 | 40.5 | 18.4 |
| Perez et al ¹⁵ | 2003 | Spain | Single | Retrospective | 42 | L,LS | H,E,HC | 2 | 4.8 | 19.7 |
| Strom et al ¹⁶ | 2003 | Japan | Single | Retrospective | 24 | D,L,LS | H,E,HC | 2 | 8.3 | 7.1 |
| Lang et al ¹⁷ | 2003 | USA | Single | Retrospective | 39 | D,L,LS | H,E,C | 1 | 2.6 | 0 |
| Strom et al ¹⁸ | 2003 | Japan | Single | Retrospective | 97 | D | H,E,C,HC | 1 | 1.0 | 0 |
| Jones et al ¹⁹ | 2003 | USA | Single | Retrospective | 97 | - | H,E,C,HC | 1 | 1.0 | 0 |
| Morimoto et al ²⁰ | 2003 | USA | Multiple | Prospective | 326 | D,I | H,E,C,HC | 1 | 0.3 | 0.4 |
| Yi et al ²¹ | 2007 | Taiwan | Single | Retrospective | 97 | - | H,E,C,HC | 1 | 1.0 | 0 |
| Kinnaird ²² | 2007 | Japan | Single | Prospective | 34 | D,L,I | H,E,HC | 1 | 2.9 | 0 |
| Özergüç et al ²³ | 2008 | Turkey | Single | Prospective | 82 | L,LS | H,E,C,HC | 17 | 20.7 | 0 |
| Perez et al ²⁴ | 2008 | Spain | Single | Prospective | 31 | D,L,I | H,E,C | 1 | 3.2 | 0 |
| Özge et al ²⁵ | 2009 | Turkey | Multiple | Prospective | 50 | D,L,I | H,E,HC | 19 | 38.0 | 0 |
| Hart et al ²⁶ | 2009 | USA | Single | Retrospective | 84 | D,L,I | H,E,HC | 2 | 2.4 | 0 |
| Özge et al ²⁷ | 2009 | Turkey | Single | Prospective | 78 | D,L,I | H,E,HC | 19 | 24.4 | 0 |
| Hofstetter et al ²⁸ | 2010 | China | Single | Prospective | 92 | D,L,LS | H,E,HC | 16 | 17.4 | 0 |
| Onyiah et al ²⁹ | 2010 | China | Multiple | Prospective | 92 | D,L,LS | H,E,HC | 16 | 17.4 | 0 |
| Yoshida et al ³⁰ | 2010 | Japan | Single | Prospective | 41 | D,L,LS | H,E,HC | 3 | 7.3 | 0 |
| Rehder et al ³¹ | 2010 | Germany | Single | Prospective | 31 | L,LS | H,E,C,HC,CSMA | 1 | 3.2 | 0 |
| Shigenaga et al ³² | 2010 | Japan | Single | Retrospective | 21 | D,L,LS | H,E,HC | 1 | 4.8 | 0 |
| Wang-Mackay et al ³³ | 2010 | Spain | Multiple | Prospective | 48 | D,L,I | H,E,HC | 1 | 2.1 | 0 |
| Kido et al ³⁴ | 2010 | Japan | Single | Prospective | 34 | D | H,E,C | 2 | 5.9 | 0 |

cN0—NAK sonrası ycN0
SLNB FNR %7
 (%95 CI :5-9)
 İdentifikasyon Oranı : %94
 (%95 CI :93-96)
 Dual mapping

Shirazi et al. J Res Med Sci 2019

cN0-NAK sonrası—ycN0

SLNB-Diagnostik Değeri?

Outcomes of Sentinel Node Biopsy for Women with Breast Cancer After Neoadjuvant Therapy: Systematic Review and Meta-Analysis of Real-World Data

61 prospektif/18 retrospektif çalışma

FNR %11.8

En yüksek FNR:
Triple neg grup <3 SLNB

cN0 NAK sonrası ycN0 Aksilla metastaz oranı %26.8

Lin et al. Ann Surg Oncol 2021

cN1/cN2-NAK sonrası—ycN0

Cerrahi Aksilla Evreleme Teknikleri

FNR İdentifikasyon Oranı

Rejyonel Nüks DFS, OS

Aksiller LN pozitifliği

Tis – 0.8 %
 T1a – 5 %
 T1b – 16 %
 T1c – 28 %
 T2 – 47 %
 T3 – 68 %
 T4 – 86 %

SAĞKALIM

Silverstein et al. WJS 2002

cN1/cN2-NAK sonrası—ycN0

Moleküler subtiplere göre Aksilla pCR, Lokorejyonel nüksüz sağkalm

| Factor | HR+/HER2- (n=369) | HR+/HER2+ (n=105) | HR-/HER2+ (n=58) | HR-/HER2- (n=219) |
|----------------------------|-------------------|-------------------|------------------|-------------------|
| pCR rate | 16.5% | 45.7% | 72.4% | 42.0% |
| 5-yr LRR-free survival | 97.2% | 96.1% | 94.4% | 93.4% |
| 5-yr LRR-free survival pCR | 100% | 100% | 97.4% | 98.6% |
| no pCR | 95.3% | 94.6% | 86.7% | 89.9% |

Farklı moleküler subtiplere göre aksilla pCR: %16-73

pCR grubunda lokorejyonel nüksüz 5 yıl sağkalm %97-100

Swisher et al. Ann Surg Oncol 2016

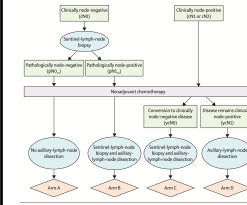
cN1/cN2-NAK sonrası—ycN0

NAK klinik olarak pozitif lenf nodlarında %40 pCR oluşturuyor
(Her2 pozitif: aksilla pCR % 65-73'e yükseliyor)

Kaater et al. AnnSurg 1999
Buzdar et al. JCO 2005
Booghey et al. JAMA 2013

cN1-NAK sonrası ycN0-SLNB

SENTINA (C kolu)



SENTINA C kolu
Başta KLİNİK pozitif NAK sonrası klinik negatif aksilla SLNB uygun mu?
FNR %7.3 (>3 SLNB çıkarıldığında)

Kiuchi et al. Lancet 2013

cN1-NAK sonrası ycN0— SLNB

ACOSOG Z1071 (ALLIANCE)

NAK öncesi aksilla pozitif olup NAK sonrası SLNB
Soru: SLNB güvenli mi?
Tümüne SLNB sonrası ALND

Aksilla pCR oranı:
triple neg: %49
Her 2 poz: %65
HR poz: %21

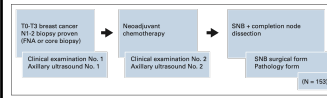
SLNB FNR: %13
Dual tracer >3 LN incelendiğinde FNR %9
Klip konduğunda FNR %7

Ortalama aksiller pCR %41
NAK sonrası rutin ALND yapılmamalı!

Booghey et al. JAMA 2013
Booghey et al. Ann Surg 2014

cN1-NAK sonrası ycN0— SLNB

SN-FNAC



NAK öncesi aksilla biyopsi pozitif
NAK sonrası SLNB yapılabilir mi?

FNR %8.4

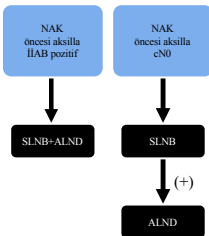
Tümüne İHC yapılmış!
Ortalama SLNB sayısı 2.7
>2 SLNB olduğunda FNR %4.9

ALLIANCE, SENTINA ve SN-FNAC önerisi dual tracer!

Bolkau et al. JCO 2015

cN1-NAK sonrası ycN0— SLNB

GANEA 2 study



NAK öncesi aksilla poz hastada SLNB güvenli mi?
FNR %12
ALND için prediktör:
LVI varlığı
NAK sonrası >5mm rezidu

Close et al. Breast cancer research treatment 2019

cN1-NAK sonrası ycN0— SLNB

Metaanaliz

Meta-analysis of sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in patients with initial biopsy-proven node-positive breast cancer

| Reference | Study design | Total no. of patients | Method of initial node-positive verification | SLN identification rate (%) | False-negative rate (%) | False-negative rate (%) | 1 SLN | 2 SLNs | ≥ 3 SLNs | P |
|-------------------------------------|---------------|-----------------------|--|-----------------------------|-------------------------|-------------------------|-------|--------|----------|-------|
| Zetterlund et al. ¹⁴ | Prospective | 195 | FNAC | 77.9 | 12 | | | | | |
| Ernst et al. ¹⁵ | Prospective | 142 | FNAC | 90.9 | 10 | | | | | |
| Carmona et al. ¹⁶ | Prospective | 53 | FNAC | 91 | 10 | | | | | |
| Balkau et al. ¹⁷ | Prospective | 152 | FNAC or core biopsy | 87.6 | 8 | | 26 | 4 | 0 | n.r. |
| Go et al. ¹⁸ | Prospective | 51 | FNAC | 88 | 29 | | 7 | 9 | 4 | n.r. |
| Nguyen et al. ¹⁹ | Prospective | 91 | FNAC | 80 | 18 | | 18 | 5 | n.r. | 0.078 |
| Booghey et al. ²⁰ | Prospective | 689 | FNAC or core biopsy | 80.7 | 12.6* | | 24 | 17 | 0 | 0.141 |
| Park et al. ²¹ | Prospective | 178 | FNAC | 84.9 | 25.0 | | 21 | 21 | 9.1 | 0.007 |
| Hutchins-Aguma et al. ²² | Prospective | 53 | FNAC | 85 | 25.0 | | 25 | 21 | 17 | n.r. |
| Alvarado et al. ²³ | Prospective | 150 | FNAC | 85.0 | 21 | | 25 | 21 | 17 | n.r. |
| Thomas et al. ²⁴ | Prospective | 30 | FNAC | 87 | 20 | | | | | |
| Ozcan et al. ²⁵ | Retrospective | 77 | FNAC | 82 | 14 | | | | | |
| Neuman et al. ²⁶ | Retrospective | 54 | FNAC | 88 | 8 | | | | | |

SLN tanımlenme oranı %90
FNR %14 (DUAL AJAN %9, TEK AJAN %17)

FNR
1 SLNB %20
2 SLNB %12
>3 SLNB %4

Tee et al. BJS 2018

cN1-NAK sonrası ycN0— SLNB

Is sentinel lymph node biopsy a viable alternative to complete axillary dissection following neoadjuvant chemotherapy in women with node-positive breast cancer at diagnosis? An updated meta-analysis involving 3,398 patients

Metaanaliz

| Year | Region | Intentional | SLN | FSR | cN1 | cN2 | cN3 | cN4 | cN5 | ypN0 | ypN1 | ypN2 | ypN3 | ypN4 | ypN5 |
|------|---------------|-------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| 2012 | North America | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% |
| 2013 | Europe | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% |
| 2014 | Asia | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% |
| 2015 | South America | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% |
| 2016 | Africa | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% |
| 2017 | Oceania | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% |
| 2018 | Global | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% |

n: 3998
FNR %13
SLNB identifikasyon oranı %91
pCR %47
cN1 de pCR daha yuksek

Chelabi et al. Ann J Surg 2016

NAK sonrası SLNB

Düşük yanlış negatif aksiller evreleme- Sağkalm ilişkisi?

Sentinel node biopsy after neoadjuvant treatment in breast cancer: Five-year follow-up of patients with clinically node-negative or node-positive disease before treatment

NAK alan hastalarda yalnızca negatif aksiller evreleme (ALND yapmama) aksiller rekürrense yol açar mı? Başta N2 olan hastaya sonrasında SLNB?

5 yıllık total sağkalm %91
Başta cN0 Total Sağkalm %93
Başta cN1/2 Total Sağkalm %66

T1-T4 cN0/cN1/cN2 NAK sonrası N0
Aksiller rekürrens %0.7 61 ayda

*Memede pCR varsa Aksillada da pCR olması SAĞKALIM avantajı
Memede pCR yoksa ALND yapılması SAĞKALIMA etkisiz*

Gallenberg et al. ESO 2015

NAK sonrası Aksilla Evreleme

2 yeni terminoloji

TLNB
Targeted Lymph Node Biopsy

TAD
Targeted axillary dissection
(TLNB + SLNB)

Aksilla işaretleme

Clip +/-radioactive seed
Hologic Tumark Q
Hologic Tumark X
Ultraclip
Carbon-Tattoo

Alvicio et al. ESO 2019
Portnow et al. Breast Cancer Res Tre. 2020
Martinez et al. Surgical Oncology 2021

Aksilla işaretleme

Radar reflector localization clip
RFID (Radiofrequency identification)

Mango et al. AJR 2016
Mahr et al. In vivo 2020

Pahali, data az, MRI artifact

NAK sonrası SLNB

Targeted Axillary Dissection (TAD)

Improved Axillary Evaluation Following Neoadjuvant Therapy for Patients With Node-Positive Breast Cancer Using Selective Evaluation of Clipped Nodes: Implementation of Targeted Axillary Dissection

NAK sonrası SLNB+ klipli LN eksizyonu
Klipli LN eksizyonu FNR %4.2
SLNB de FNR % 10
SLNB + Klipli LN eksizyonu FNR %2

Caulle et al. JCO 2016

NAK sonrası SLNB

Targeted Lymph Node Biopsy (TLNB)

Marking the axilla with radioactive iodine seeds (MARI procedure) may reduce the need for axillary dissection after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer

MARI çalışması
1-125 seed-NAK öncesi

Hipotez?
İşaretleli LN pCR ise geri kalan aksilla negatifdir

Straver et al, BAS 2010

Aksillada NAK sonrası parsiyel yanıt (ITC, mikromet?)

Neoadjuvan KT

cCR ya da pCR

pCR

Aksillada NAK sonrası parsiyel yanıt (ITC, mikromet?)

Is Low-Volume Disease in the Sentinel Node After Neoadjuvant Chemotherapy an Indication for Axillary Dissection?

SLNB sonuçları pozitif grup
ITC: %30
Mikrometastasis: %46
Makrometastasis: %24

ALND sonrası ekstra MAKROMET (1-3 LN)
ITC: %17
Mikromet: %64

ALND terapötik değeri???

Moo et al. Ann Surg Oncol 2018

GELECEK:cN1-NAK sonrası ypN0, ALND vs ART

ATNEC trial, Başlangıç 2020

ATNEC trial

Axillary management in T1-3N1M0 breast cancer patients with needle biopsy proven nodal metastases at presentation after neoadjuvant chemotherapy

NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY (NACT)

Axillary ultrasound

Breast wide local excision or mastectomy + dual tracer sentinel node biopsy (at least 3 nodes removed - sentinel nodes + marked nodes)

Neodal metastases (ITC, micro or macrometastases)

Standard axillary treatment and follow-up

Randomisation 1:1

Axillary treatment (n=150): ALND or ART (as per local practice)

No Axillary treatment (n=150)

ALND, axillary lymph node dissection
ART, axillary radiotherapy
Sample size - 150; follow-up - 5 years
Co-primary outcomes - Disease free survival, lymphoedema

GELECEK: NAK sonrası SLNB (+)

Alliance for Clinical Trials in Oncology A011202

cT1-3 N1

NAK

SLNB (+)

ALND+RT

RT

Primer çıkarım: Rekürrensiz sağkalım

ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01910064

Document Status: Recruiting
First Posted: July 07, 2013
Last Update Posted: January 13, 2022
See Contents and Locations

GELECEK: NAK sonrası SLNB (+)

Surgical Management of the Axilla in Clinically Node-Positive Breast Cancer Patients Converting to Clinical Node Negativity through Neoadjuvant Chemotherapy: Current Status, Knowledge Gaps, and Rationale for the EUBREAST-03 AXSANA Study

STUDY SITES OPEN

ETHICAL APPROVAL OBTAINED, NOT YET RECRUITING

ETHICAL APPROVAL PENDING

AXSANA

NA endokrin tedavi sonrası aksilla?

Surgical Management of Axilla Following Neoadjuvant Endocrine Therapy

TABLE 1 Baseline and clinical characteristics of NET patients by clinical N status

| Pathologic node status | cN0 (N = 110) | cN+ (N = 84) | Total (N = 194) | p value |
|------------------------|---------------|--------------|-----------------|---------|
| ypNX | 11 (10.0%) | 11 (13.1%) | 22 (11.3%) | < .001 |
| ypN0 | 71 (64.5%) | 41 (48.8%) | 112 (57.6%) | |
| ypN+ | 28 (25.5%) | 30 (35.2%) | 58 (29.7%) | |

NAK öncesi
%43 İİAB pozitif aksilla

Aksilla pCR
%4.8

Murphy et al. Ann Surg Oncol 2021

cN1—NAK sonrası—cyN0

Aksiller evreleme kılavuz önerileri

Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up¹

SLNB yapılabilir
Klip
Dual tracer
Minimum 3 LN

KANIT DÜZEYLİNERİ
DERECESİ
III / B

Level II Evidence from options of randomized activities, based on clinical endpoints, observational studies or reports of expert opinion only
Grade B Weakly endorsed to support a recommendation for care

Cardoso et al. Annals of Oncology, 2019

cN1—NAK sonrası—cyN0

Aksiller evreleme kılavuz önerileri

NCCN

SLNB yapılabilir
Yüksek FNR (>=10)
FNR düşürmek için LN işaretlenmeli
Min 2 SLNB

KANIT DÜZEYLİNERİ
DERECESİ
2b

2b Individual cohort studies/including the early RCT

www.nccn.org

cN1—NAK sonrası—cyN0

Aksiller evreleme kılavuz önerileri

THE AMERICAN SOCIETY OF
Breast Surgeons Official Statement

Consensus Guideline on the Management of the Axilla in Patients With Invasive/In-Situ Breast Cancer

SLNB yapılabilir
Klip konmalı
Dual tracer
SLNB bulunmazda ALND

KANIT DÜZEYLİNERİ
DERECESİ
Belirlenmemiş

6 ulusal CERRAHİ ONKOLOJİ KONGRESİ

24-27 Şubat 2022 | Gloria Golf Resort – ANTALYA

umit.ugurlu@marmara.edu.tr