

Effekt der adjuvanten Chemotherapie bei Mammakarzinompatientinnen mit axillärem Nodalstatus pN1 (mi)

Subtypenspezifische Datenanalyse aus einem bevölkerungsbezogenen klinischen Krebsregister



Universitätsfrauenklinik Regensburg
Direktor Prof. Dr. Ortmann



Universität Regensburg

Hetterich M. , Gerken M. , Ortmann, O. , Klinkhammer-Schalke M. ,
Ignatov A.

Hintergrund - Prognosefaktoren beim primären Mammakarzinom



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

Guidelines Breast
Version 2019.1D

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

Prognosefaktoren I – Primäres Mammakarzinom

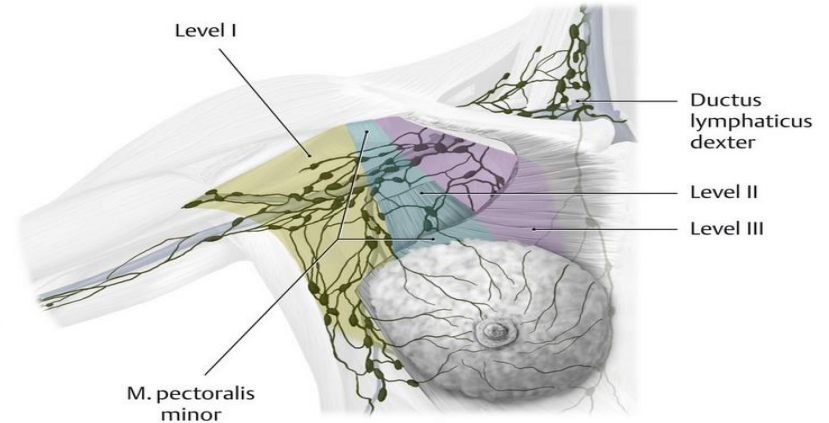
| Faktor | Oxford | | |
|---|-----------------------|----|-----|
| | LoE _{Ox2001} | GR | AGO |
| ▪ Tumorgröße | 1a | A | ++ |
| ▪ Lymphknotenstatus | 1a | A | ++ |
| ▪ Vorliegen von Fernmetastasen | 1a | B | ++ |
| ▪ Histologischer Typ (muzinös, tubulär etc.) | 2b | B | ++ |
| ▪ Grading (Elston & Ellis) | 2a | B | ++ |
| ▪ Alter | 2a | B | ++ |
| ▪ Einbruch in Lymph- und/oder Blutgefäße | 2b | B | + |
| ▪ pCR nach NACT* bei (luminal-B-like, HER2+, TN) | 1a | A | ++ |
| ▪ Erhöhtes Rezidivrisiko bei initial invas.-lob. Typ, cT3/4, N+ | 2a ^a | B | +/- |
| ▪ Übergewicht (BMI > 30 kg/m ²) | 1b | B | + |
| ▪ Resektionsstatus | 1a | A | + |

* NACT = Neoadjuvante Chemotherapie

Hintergrund

- Der axilläre LK-Status ist einer der wichtigsten prognostischen Faktoren bei Patientinnen mit primärem Mammakarzinom
- Das „axilläre Staging“ erfolgt mittels Sentinelnodebiopsie bzw. Axillalymphknotendissektion

→ nodal positive, nodal negative, nodal positive Patientinnen mit Mikrometastasierung (pN1mi)



Studienhypothese

„Mammakarzinompatientinnen mit Mikrometastasen in der Axilla profitieren nicht von der adjuvanten Chemotherapie“

Mikrometastasen: axilläre Lymphknotenmetastasen $< 2,0\text{mm}$ = Nodalstatus pN1 (mi)

Therapieempfehlungen bei pN1(mi) – S3 Empfehlung zur adjuvanten Radio/ operativen Therapie der axillären LAW

| | | | | |
|--|--|---|-----|-----------|
| | f.) Bei ausschließlicher Mikrometastasierung soll auf eine gezielte Therapie der Lymphabflussgebiete (Operation, Radiotherapie) verzichtet werden. | B | 1 b | [402,403] |
|--|--|---|-----|-----------|

S3 Leitlinie, Indikationen zur adjuvanten Chemotherapie

- bei HER2-positiven Tumoren ist die simultane Anti-HER2-Therapie mit Trastuzumab über die Dauer von 1 Jahr in Kombination mit einer (neo-)adjuvanten Chemotherapie Standard
- bei endokrin nicht sensitiven Tumoren (ER- und PgR-negativ) / bei fraglich endokrin sensitiven Tumoren
- **bei nodal-positiven Tumoren**
- G III
- junges Erkrankungsalter (< 35 Jahre)

Studienpopulation

Studienart: retrospektive Kohortenstudie

Kollektiv: Patienten/innen mit invasivem Mammakarzinom (ICD-10 C50), die in der Oberpfalz und in Niederbayern (Registerdaten Tumorzentrum Regensburg) / Nord-Sachsen-Anhalt (Registerdaten Magdeburg) zwischen dem 1.1.2003 und 31.12.2017 diagnostiziert wurden

Einschlusskriterien:

- Frauen mit nichtmetastasiertem Mammakarzinom
- invasive Karzinome

→ **Auswertekollektiv: Frauen mit invasivem nichtmetastasierten Mammakarzinom**

Ziele der Arbeit, Fragestellungen

- Wieviele Patientinnen in der Kohorte gibt es mit Mikrometastasierung der axillären Lymphabflusswege?
- Wie sind in diesem Kollektiv die Variablen verteilt (Alter, Grading, Immunhistochemie, Tumorbiologie)?
- Wie ist das Gesamtüberleben der Patientinnen mit axillären Mikrometastasen im Vergleich zu den Nodal-negativen Patientinnen?
- Welche Art der adjuvanten Therapie erhalten die Patientinnen mit Mikometastasen?
- Profitiert die Gruppe der Patientinnen mit Mikrometastasen von einer adjuvanten Chemotherapie im Bezug auf Gesamtüberleben und rezidivfreiem Überleben?

Angaben für Outcome-Analysen

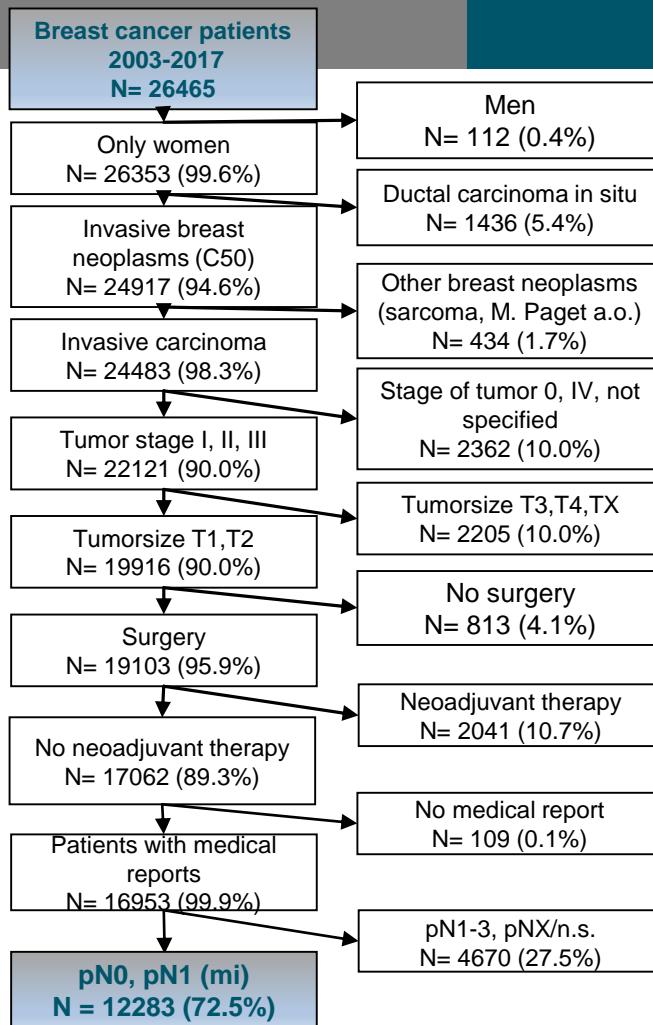
- aktueller Lifestatus
- letztes Datum lebend
- Sterbedatum
- Rezidiv (lokal, regionär lymphogen, Metastase) (Datum)
- Auftreten eines Zweittumors (Datum)

Datenanalyse

Deskriptive und analytische statistische Untersuchungen:

- Beschreibung des Auswertekollektivs und Anteile der ausgeschlossenen Patientinnen nach Ausschlusskriterien
- Beschreibung der Patientencharakteristika in den Kollektiven mit/ohne Mikrometastasierung der axillären LAW
- Überlebensanalysen mit Kaplan-Meier und multivariabler Cox-Regression

Flow Chart nach Ein- und Ausschlusskriterien



Übersicht - Studiengruppen

postoperative axillary nodal status

node negative cohort,
pN0

pn0, -
adjuvant
chemoth.

pn0, +
adjuvant
chemoth.

node positive cohort
pN1mi

pn1mi, -
adjuvant
chemoth.

pn1mi, +
adjuvant
chemoth.

- Wie ist das Gesamtüberleben der Patientinnen mit axillären Mikrometastasen im Vergleich zu den Nodal-negativen Patientinnen?
- Profitieren Patientinnen mit Mikrometastasen von der adjuvanten Chemotherapie/ Welche Effekte auf das recurrence free survival/overall survival gibt es?

Auswertungen - Basiszahlen

| Anteil der pN1 (mi) an den N1 | | Count | Column N % |
|-------------------------------|--------|-------|------------|
| | N1(mi) | 540 | 15.0% |
| | N1 | 3060 | 85.0% |
| | Total | 3600 | 100.0% |

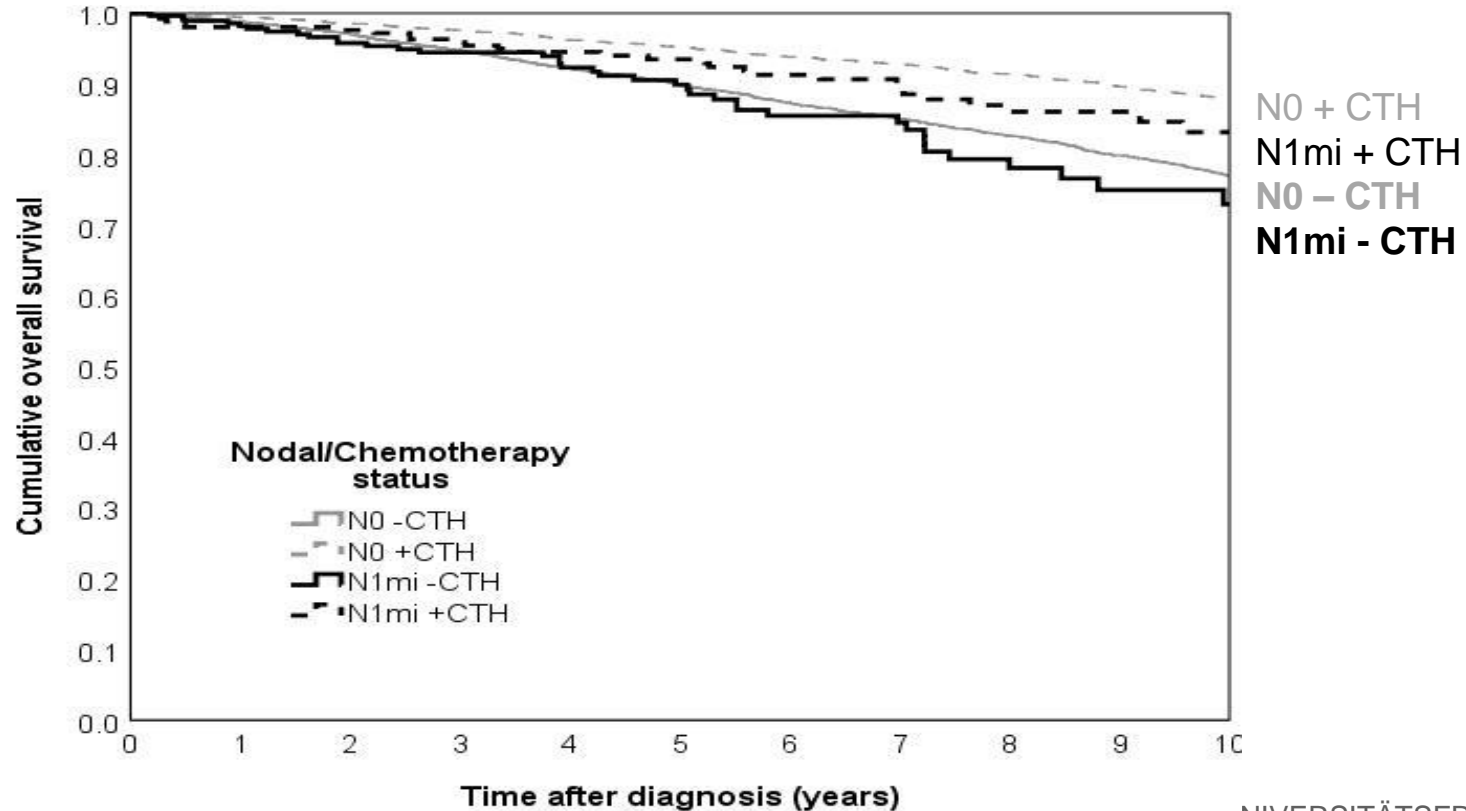
| Anteil der pN1 (mi) in der Studiengruppe | | Count | Column N % |
|--|--------|-------|------------|
| | N0 | 11743 | 95.6% |
| | N1(mi) | 540 | 4.4% |
| | Total | 12283 | 100.0% |

Patient characteristics

| | | Nodal/Chemotherapy status | | | | | | | | | | Chi ² |
|--------------------------------|----------------------------|---------------------------|--------|---------|--------|-----------|--------|-----------|--------|-------|--------|------------------|
| | | N0 -CTH | | N0 +CTH | | N1mi -CTH | | N1mi +CTH | | Total | | |
| | | Count | N | Count | N | Count | N | Count | N | Count | N | |
| Age at diagnosis | < 50 | 920 | 11.1% | 1083 | 31.6% | 42 | 14.8% | 101 | 39.5% | 2146 | 17.5% | <.001 |
| | 50-59 | 1810 | 21.8% | 1084 | 31.6% | 51 | 18.0% | 84 | 32.8% | 3029 | 24.7% | |
| | 60-69 | 2528 | 30.4% | 944 | 27.5% | 87 | 30.6% | 55 | 21.5% | 3614 | 29.4% | |
| | 70+ | 3058 | 36.8% | 316 | 9.2% | 104 | 36.6% | 16 | 6.3% | 3494 | 28.4% | |
| Tumorsize T | T1 | 6114 | 73.5% | 1923 | 56.1% | 184 | 64.8% | 137 | 53.5% | 8358 | 68.0% | <.001 |
| | T2 | 2202 | 26.5% | 1504 | 43.9% | 100 | 35.2% | 119 | 46.5% | 3925 | 32.0% | |
| Grading | G1 | 2227 | 27.2% | 154 | 4.6% | 68 | 24.0% | 25 | 9.8% | 2474 | 20.4% | <.001 |
| | G2 | 4893 | 59.7% | 1613 | 47.7% | 182 | 64.3% | 152 | 59.8% | 6840 | 56.4% | |
| | G3/4 | 1079 | 13.2% | 1616 | 47.8% | 33 | 11.7% | 77 | 30.3% | 2805 | 23.1% | |
| | GX* | 117 | | 44 | | 1 | | 2 | | 164 | | |
| Histological type | Invasive ductal carcinoma | 6442 | 84.9% | 2853 | 88.5% | 238 | 86.9% | 224 | 89.6% | 9757 | 86.1% | <.001 |
| | Invasive lobular carcinoma | 1146 | 15.1% | 369 | 11.5% | 36 | 13.1% | 26 | 10.4% | 1577 | 13.9% | |
| | Other* | 728 | | 205 | | 10 | | 6 | | 949 | | |
| Hormonal receptor status | Positive | 7513 | 94.0% | 2343 | 70.8% | 267 | 95.7% | 216 | 86.1% | 10339 | 87.4% | <.001 |
| | Negative | 477 | 6.0% | 968 | 29.2% | 12 | 4.3% | 35 | 13.9% | 1492 | 12.6% | |
| | Not specified* | 326 | | 116 | | 5 | | 5 | | 452 | | |
| Her2neu-status | Positive | 578 | 7.7% | 851 | 27.1% | 23 | 8.6% | 47 | 19.0% | 1499 | 13.4% | <.001 |
| | Negative | 6942 | 92.3% | 2290 | 72.9% | 246 | 91.4% | 200 | 81.0% | 9678 | 86.6% | |
| | Not specified* | 796 | | 286 | | 15 | | 9 | | 1106 | | |
| Ki67 | Low risk <25 | 3836 | 83.8% | 793 | 48.9% | 165 | 88.7% | 72 | 55.0% | 4866 | 74.7% | <.001 |
| | High risk 25+ | 744 | 16.2% | 828 | 51.1% | 21 | 11.3% | 59 | 45.0% | 1652 | 25.3% | |
| | Not specified* | 3736 | | 1806 | | 98 | | 125 | | 5765 | | |
| Molecular subtypes | Luminal A | 3571 | 71.6% | 494 | 21.2% | 152 | 78.4% | 58 | 35.6% | 4275 | 55.7% | <.001 |
| | Luminal B | 496 | 9.9% | 299 | 12.8% | 15 | 7.7% | 36 | 22.1% | 846 | 11.0% | |
| | Her2 enriched | 578 | 11.6% | 851 | 36.5% | 23 | 11.9% | 47 | 28.8% | 1499 | 19.5% | |
| | Triple negative | 341 | 6.8% | 685 | 29.4% | 4 | 2.1% | 22 | 13.5% | 1052 | 13.7% | |
| Not specified* | 3330 | | 1098 | | 90 | | 93 | | 4611 | | | |
| Type of surgery | BCT | 6499 | 78.2% | 2816 | 82.2% | 194 | 68.3% | 200 | 78.1% | 9709 | 79.0% | <.001 |
| | Mastectomy | 1817 | 21.8% | 611 | 17.8% | 90 | 31.7% | 56 | 21.9% | 2574 | 21.0% | |
| Axillary lymph-node dissection | Yes | 1866 | 22.4% | 1049 | 30.6% | 105 | 37.0% | 138 | 53.9% | 3158 | 25.7% | <.001 |
| | No | 6450 | 77.6% | 2378 | 69.4% | 179 | 63.0% | 118 | 46.1% | 9125 | 74.3% | |
| Radiotherapy | No | 2700 | 32.5% | 712 | 20.8% | 106 | 37.3% | 61 | 23.8% | 3579 | 29.1% | <.001 |
| | Yes | 5616 | 67.5% | 2715 | 79.2% | 178 | 62.7% | 195 | 76.2% | 8704 | 70.9% | |
| Chemotherapy | No | 8316 | 100.0% | | | 284 | 100.0% | | | 8600 | 70.0% | <.001 |
| | Yes | | | 3427 | 100.0% | | | 256 | 100.0% | 3683 | 30.0% | |
| Hormonal therapy | No | 2283 | 27.5% | 1424 | 41.6% | 88 | 31.0% | 70 | 27.3% | 3865 | 31.5% | <.001 |
| | Yes | 6033 | 72.5% | 2003 | 58.4% | 196 | 69.0% | 186 | 72.7% | 8418 | 68.5% | |
| | Total | 8316 | 100.0% | 3427 | 100.0% | 284 | 100.0% | 256 | 100.0% | 12283 | 100.0% | |

* values not specified are excluded from chi-square-statistics

Overall survival (all groups)



Overall survival (all groups)

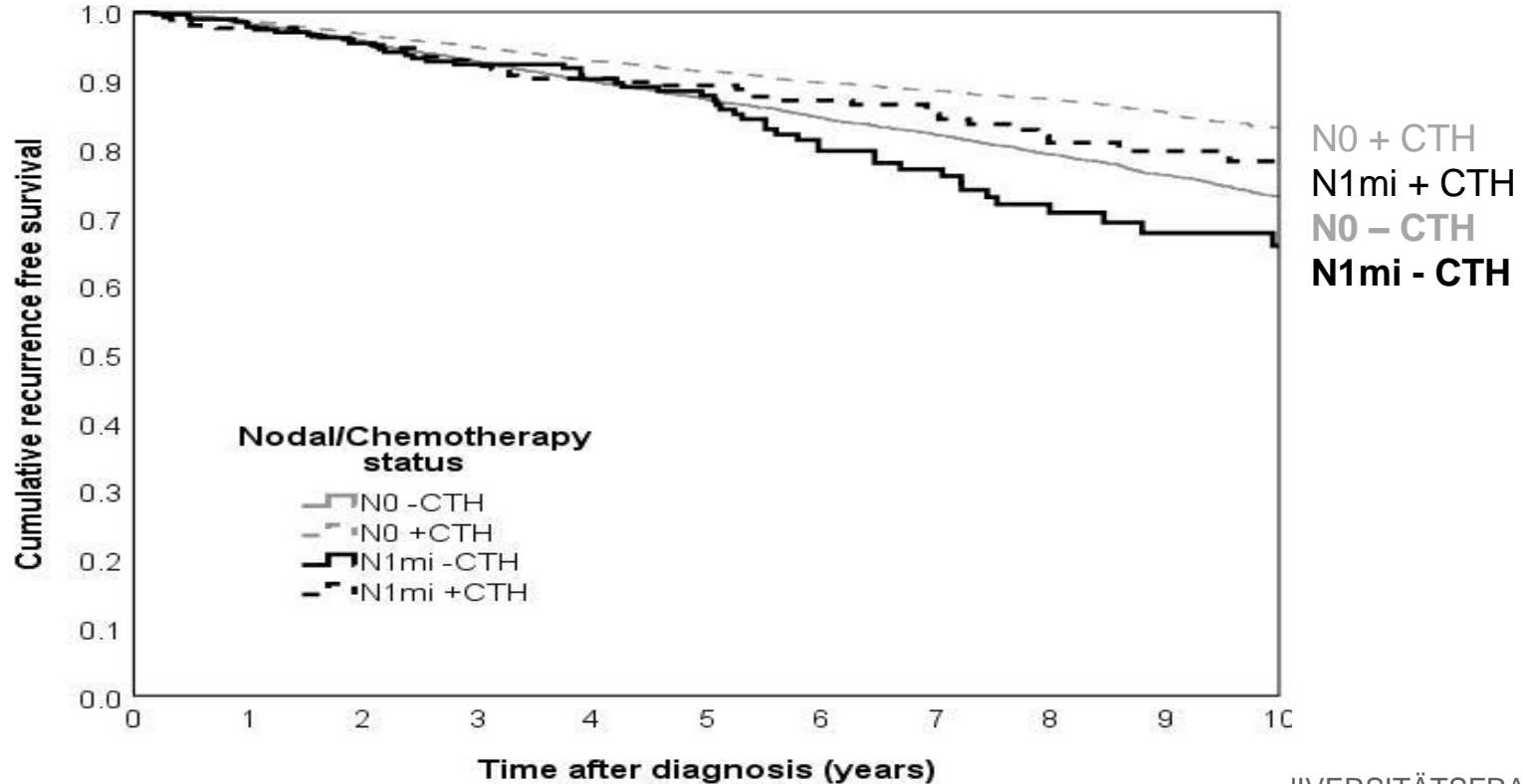
Pairwise Comparisons

| | Nodal/Chemotherapy status | N0 -CTH | | N0 +CTH | | N1mi -CTH | | N1mi +CTH | |
|-----------------------|---------------------------|------------|-------|------------|-------|------------|-------------|------------|-------------|
| | | Chi-Square | Sig. | Chi-Square | Sig. | Chi-Square | Sig. | Chi-Square | Sig. |
| Log Rank (Mantel-Cox) | N0 -CTH | | | 141.871 | <.001 | 1.399 | .237 | 3.170 | .075 |
| | N0 +CTH | 141.871 | <.001 | | | 33.677 | <.001 | 4.736 | .030 |
| | N1mi -CTH | 1.399 | .237 | 33.677 | <.001 | | | 4.433 | .035 |
| | N1mi +CTH | 3.170 | .075 | 4.736 | .030 | 4.433 | .035 | | |

OAS N1mi -CTH vs. N0 - CTH

multivariable **HR=1,040** 95%-CI 0.764-1.416, **p=0.803**

Recurrence free survival (all groups, all events)



Recurrence free survival (all groups, all events)

Pairwise Comparisons

| | Nodal/Chemotherapy status | N0 -CTH | | N0 +CTH | | N1mi -CTH | | N1mi +CTH | |
|-----------------------|---------------------------|------------|-------|------------|-------|------------|-------------|------------|-------------|
| | | Chi-Square | Sig. | Chi-Square | Sig. | Chi-Square | Sig. | Chi-Square | Sig. |
| Log Rank (Mantel-Cox) | N0 -CTH | | | 99.467 | <.001 | 3.687 | .055 | 2.074 | .150 |
| | N0 +CTH | 99.467 | <.001 | | | 28.548 | <.001 | 2.916 | .088 |
| | N1mi -CTH | 3.687 | .055 | 28.548 | <.001 | | | 5.644 | .018 |
| | N1mi +CTH | 2.074 | .150 | 2.916 | .088 | 5.644 | .018 | | |

RFS N1mi –CTH vs. N0 – CTH

multivariable **HR=1,148** 95%-CI 0.876-1.504, **p=0.317**

node positive cohort
pN1mi

pn1mi, -
adjuvant
chemoth.

pn1mi, +
adjuvant
chemoth.

- Profitieren Patientinnen mit Mikrometastasen von der adjuvanten Chemotherapie?
- Welche Effekte auf das recurrence free survival/overall survival gibt es?

OAS

| Variable | Category | Univariable Cox-regression | | | | Multivariable Cox-regression | | | |
|--------------------------|--------------------|----------------------------|-------|--------------|--------------|------------------------------|-------|--------------|--------------|
| | | <i>p</i> | HR* | Lower 95%-CI | Upper 95%-CI | <i>p</i> | HR* | Lower 95%-CI | Upper 95%-CI |
| Chemotherapy | No | | 1.000 | | | | 1.000 | | |
| | Yes | .037 | .609 | .382 | .971 | .208 | 1.506 | .796 | 2.849 |
| Age at diagnosis | < 50 | | 1.000 | | | | 1.000 | | |
| | 50-59 | .494 | 1.361 | .564 | 3.284 | .175 | 1.863 | .758 | 4.577 |
| | 60-69 | .014 | 2.632 | 1.216 | 5.693 | .001 | 3.845 | 1.692 | 8.740 |
| | 70+ | <.001 | 4.867 | 2.307 | 10.271 | <.001 | 7.588 | 3.100 | 18.575 |
| Tumorsize T | T1 | | 1.000 | | | | 1.000 | | |
| | T2 | .717 | .917 | .573 | 1.466 | .126 | .671 | .402 | 1.119 |
| Grading | G1 | | 1.000 | | | | 1.000 | | |
| | G2 | .038 | 2.663 | 1.058 | 6.701 | .065 | 2.463 | .944 | 6.423 |
| | G3/4 | .040 | 2.784 | 1.046 | 7.411 | .095 | 2.480 | .853 | 7.211 |
| Histological type | Invasive ductal ca | | 1.000 | | | | 1.000 | | |
| | Invasive lobular | .136 | .499 | .200 | 1.243 | .053 | .387 | .148 | 1.011 |
| | 4ca | | | | | | | | |
| Hormonal receptor status | Positive | | 1.000 | | | | 1.000 | | |
| | Negative | .487 | .743 | .322 | 1.717 | .204 | .540 | .209 | 1.396 |
| Her2neu-status | Positive | | 1.000 | | | | 1.000 | | |
| | Negative | .826 | .930 | .487 | 1.778 | .883 | 1.053 | .528 | 2.100 |
| Ki67 | Low risk <25 | | 1.000 | | | | 1.000 | | |
| | High risk 25+ | .041 | 2.055 | 1.029 | 4.103 | .029 | 2.283 | 1.090 | 4.783 |
| Radiotherapy | No | | 1.000 | | | | 1.000 | | |
| | Yes | <.001 | .381 | .239 | .605 | <.001 | .368 | .222 | .610 |

RFS

| Variable | Category | Univariable Cox-regression | | | | Multivariable Cox-regression | | | |
|--------------------------|---------------------|----------------------------|-------|--------------|--------------|------------------------------|-------|--------------|--------------|
| | | p | HR* | Lower 95%-CI | Upper 95%-CI | p | HR* | Lower 95%-CI | Upper 95%-CI |
| Chemotherapy | No | | 1.000 | | | | 1.000 | | |
| | Yes | .019 | .612 | .407 | .921 | .705 | 1.116 | .633 | 1.968 |
| Age at diagnosis | < 50 | | 1.000 | | | | 1.000 | | |
| | 50-59 | .561 | 1.237 | .604 | 2.535 | .263 | 1.520 | .730 | 3.169 |
| | 60-69 | .017 | 2.165 | 1.147 | 4.087 | .005 | 2.658 | 1.352 | 5.224 |
| | 70+ | <.001 | 3.458 | 1.858 | 6.434 | .001 | 3.789 | 1.771 | 8.103 |
| Tumorsize T | T1 | | 1.000 | | | | 1.000 | | |
| | T2 | .563 | 1.127 | .751 | 1.690 | .436 | .837 | .534 | 1.311 |
| Grading | G1 | | 1.000 | | | | 1.000 | | |
| | G2 | .026 | 2.309 | 1.105 | 4.825 | .067 | 2.044 | .950 | 4.394 |
| | G3/4 | .052 | 2.212 | .994 | 4.922 | .303 | 1.594 | .657 | 3.868 |
| Histological type | Invasive ductal ca | | 1.000 | | | | 1.000 | | |
| | Invasive lobular ca | .565 | .824 | .425 | 1.595 | .244 | .661 | .329 | 1.327 |
| Hormonal receptor status | Positive | | 1.000 | | | | 1.000 | | |
| | Negative | .893 | 1.046 | .542 | 2.019 | .887 | .945 | .437 | 2.046 |
| Her2neu-status | Positive | | 1.000 | | | | 1.000 | | |
| | Negative | .936 | .977 | .551 | 1.730 | .642 | 1.158 | .624 | 2.148 |
| Ki67 | Low risk <25 | | 1.000 | | | | 1.000 | | |
| | High risk 25+ | .006 | 2.337 | 1.280 | 4.268 | .005 | 2.519 | 1.312 | 4.834 |
| Radiotherapy | No | | 1.000 | | | | 1.000 | | |
| | Yes | <.001 | .353 | .236 | .530 | <.001 | .369 | .237 | .576 |

Zusammenfassung

- **540 Patientinnen** mit axillärer Mikrometastasierung wurden im Patientenkollektiv der Tumorzentren Regensburg und Madgeburg detektiert
- Patientinnen mit axillären Mikrometastasen haben im Vergleich zu nicht axillär metastasierten kein schlechteres Gesamtüberleben/rezidivfreies Überleben
- Es zeigt sich in der Kaplan-Meier Analyse ein reduziertes Überleben/rezidivfreies-Überleben in der Gruppe der Patientinnen mit axillärer Mikrometastasierung, welche keine adjuvante Chemotherapie erhalten haben
- Dieser Effekt kann allerdings in der multivariablen Analyse nach Adjustierung für Alter, Tumorgröße, Grading etc. nicht bestätigt werden
- In der multivariablen Cox Regression zeigt sich, dass die **Chemotherapie bei Patientinnen mit axillärer Mikrometastasierung weder das Gesamtüberleben (hazard ratio (HR) 1.51, 95% confidence interval (CI) 0.80-2.85) ($p=0.208$) noch das rezidivfreie Überleben HR 1.12, 95%CI 0.63-1.97) ($p=0.705$) verbessert**
- Daher sollten axilläre Mikrometastasen beim frühen Mammakarzinom unsere Therapieentscheidungen hinsichtlich der Empfehlung einer adjuvanten Chemotherapie nicht beeinflussen

Quellen

<https://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/2019-03/DE/>

https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Mammakarzinom_4_0/Version_4.1/LL_Mammakarzinom_Kurzversion_4.1.pdf