

Fabian Riedel

Dr. med.

Ergebnisqualität und Versorgungsrealität an einem zertifizierten Brustzentrum in Deutschland – Analyse von onkologischem Überleben (*Outcome*) und Versorgungsstrukturen (*Patterns of Care*) für Patientinnen mit primärem Mammakarzinom am Universitäts-Brustzentrum Heidelberg in der letzten Dekade (2003-2013)

Fach: Frauenheilkunde

Doktorvater: Prof. Dr. med. Jörg Heil

Wie „erfolgreich“ war das leitliniengerechte Management von Patientinnen mit einem primären, nicht metastasierten Mammakarzinom an einem zertifizierten, universitären Brustzentrum in Deutschland in der vergangenen Dekade 2003-2013? Exemplarisch für das Universitäts-Brustzentrum Heidelberg verfolgte die vorliegende Studie das Ziel, anhand ausgewählter Indikatoren sowohl den Wandel der Versorgungsstrukturen in der Brustkrebsbehandlung innerhalb der letzten 10 Jahre zu evaluieren, als auch die mit jenen Strukturen erreichbaren onkologischen Überlebenschancen für eine prospektiv nachverfolgte Patientenkohorte aus der klinischen Routine heraus zu analysieren. Diese zweiseitige Herangehensweise im Sinne einer Qualitätsanalyse entspricht dabei methodisch den Qualitätsdimensionen der Struktur- und Ergebnisqualität.

Für die Ergebnisqualität wurde zunächst das onkologische Überleben („Outcome“) aller zwischen 01.01.2003 und 31.12.2012 am Brustzentrum Heidelberg diagnostizierten, nicht metastasierten, unilateralen Mammakarzinom-Primärfälle über einen Zeitraum von 5 bzw. 8 Jahren mittels Kaplan-Meier-Verfahren für 5 Endpunkte analysiert sowie der Einfluss von spezifischen Risikofaktoren auf das Gesamtüberleben mittels uni- und multivariater Cox-Regressionsanalysen untersucht. Die Analysen erfolgten dabei sowohl für die Gesamtkohorte als auch getrennt für 5 immunhistochemisch definierte Tumorsubtypen: Luminal-A, Luminal-B (HER-2 neg.), Luminal-B (HER-2 pos.), HER-2-Typ sowie Triple-negative. Hintergrund dieser Differenzierung ist, dass Brustkrebs mittlerweile als heterogene Systemerkrankung verstanden wird, welche in molekularbiologisch determinierte Subtypentitäten mit jeweils unterschiedlichen klinisch-pathologischen Charakteristika und divergierenden Therapieoptionen eingeteilt wird. Die Aufdeckung der tumorbiologischen Grundlagen des Mammakarzinoms war dabei nur ein Aspekt neben weiteren wichtigen wissenschaftlichen Erkenntnissen, die in der vergangenen Dekade Eingang in die Routineversorgung gefunden haben. Dieser Wandel in den Versorgungsstrukturen des Mammakarzinoms („Patterns of Care“) wurde daher in einem zweiten Schritt für den Zeitraum 2003-2013 untersucht, um auf

dieser Basis in Verbindung mit den Outcome-Ergebnissen ein aktuelles und umfassendes Bild von den prototypischen Versorgungsmöglichkeiten an einem Brustzentrum in Deutschland zu erhalten.

Für die Gesamtkohorte von insgesamt $n = 3609$ invasiven Primärfällen konnte ein absolutes bzw. relatives 5-(8)-Jahres-Gesamtüberleben von 90,5 % (84,4 %) bzw. 94,7 % (91,0 %) bestimmt werden. Die Analyse der Tumorsubtypen zeigte dagegen große Unterschiede im Überleben auf: Während Luminal-A-Fälle mit einem exzellenten Outcome einhergingen (abs. bzw. rel. 5-Jahres-Gesamtüberleben: 95,1 % bzw. 100,0 %), war die Prognose für den HER-2- bzw. Triple-negative-Typ wesentlich schlechter (abs. 5-Jahres-Gesamtüberleben: 85,6 % bzw. 78,5 %; rel. 5-Jahres-Gesamtüberleben: 88,8 % bzw. 80,1 %). Multivariate Regressionsanalysen konnten darüber hinaus zeigen, dass bestimmte Risikofaktoren nach Subtyp-Differenzierung nicht mehr in gleichem Maße als unabhängige Faktoren signifikant das Gesamtüberleben beeinflussen.

Die Analyse der Versorgungsstrukturen konnte demonstrieren, dass sich die Versorgung in bestimmten Teilbereichen stark gewandelt hatte (z.B. Ersatz der axillären Lymphonodektomie durch die Sentinel-Technik beim axillären Staging für klinisch nodal-unauffällige Fälle) und dass neue wissenschaftliche Erkenntnisse schnell Anwendung in der Versorgungsrealität fanden (z.B. der Verzicht auf eine axilläre Lymphonodektomie gemäß den Kriterien der ACOSOG Z0011-Studie). Beide Ergebnisse, die divergierenden Outcome-Perspektiven und die Dynamik des Versorgungsstrukturwandels, unterstreichen die zunehmende Ausdifferenzierung der Tumorentität „Mammakarzinom“ und die damit einhergehende Individualisierung der Therapie mit dem Ziel der Reduktion von Invasivität bzw. Radikalität.

Zusammenfassend liefert die vorliegende Studie nicht nur aktuelle Outcome-Daten für eine zahlenstarke, klar definierte Patientenkohorte mit primärem Mammakarzinom aus der klinischen Routine, welche systematisch über einen 10-Jahres-Zeitraum an einem einzelnen Brustzentrum in Deutschland behandelt, in ihrer Krankengeschichte nachverfolgt und detailliert in Subgruppen analysiert werden konnte, sondern sie vermag auch die sich im Hintergrund vollziehenden Veränderungen der Versorgungsstrukturen für das Brustkrebsmanagement dieser Kohorte nachzuzeichnen. Weiterführende Untersuchungen müssen in Zukunft die Interaktion von klassischen Prognosefaktoren und Subtypisierung untersuchen, um davon weitere klinische Implikationen für die Therapie abzuleiten.

Es lässt sich schlussfolgern, dass zertifizierte Zentren mit leitliniengerechter Diagnostik und Therapie heutzutage für Primärfälle bzgl. des absoluten bzw. relativen Gesamtüberlebens über 5 Jahre an der Marke von 90 % bzw. 95 % gemessen werden müssen. Nichtsdestotrotz wird bei bestimmten Subtypen weiterhin eine große Prognosediskrepanz deutlich, was die Notwendigkeit von weiteren Forschungsanstrengungen aufzeigt. Gerade zertifizierte Brustzentren sind dabei prädestiniert, durch die Verzahnung von Forschung und Versorgungsauftrag die Verbreitung von neuen Erkenntnissen in der Routine voranzubringen und regelmäßig Outcome-Forschung zu leisten. Ein wichtiges Leitmotiv der Individualisierung des modernen Mammakarzinom-Managements ist es dabei, Subgruppen zu identifizieren, welche von einer spezifischen Therapie im Besonderen profitieren, und

gleichzeitig von jenen zu differenzieren, bei denen ohne Risiko auf eine bestimmte Therapie verzichtet werden kann.