

Melitta Beatrice Köpke
Dr. med.

Axilläres Management bei Patientinnen mit primärer, nicht-metastasierter Mammakarzinom-Erkrankung und ein bis zwei befallenen Sentinel-Lymphknoten - Analyse an einem deutschlandweiten Kollektiv von 2008 bis 2015

Fach: Frauenheilkunde
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. André Hennigs

Welche Veränderungen gab es im axillären Management in Deutschland zwischen 2008 und 2015 bei Patientinnen mit primärer Mammakarzinom-Erkrankung und ein bis zwei Sentinel-Metastasen? Die operative Therapie des primären, also nicht-metastasierten Mammakarzinoms beinhaltet die Entfernung des Tumors aus der Brust sowie die Evaluation der axillären Lymphknoten zur Prognoseeinschätzung. Bei Patientinnen mit tumorfreien Sentinel-Lymphknoten ist die alleinige Entnahme derselben als axilläres Management etabliert. Lange wurde bei Patientinnen mit Sentinel-Metastasen eine komplettierende axilläre Lymphonodektomie (cALND) durchgeführt, mit dem Ziel durch weitere Reduktion der axillären Tumorlast die Prognose zu verbessern. Jedoch geht eine cALND mit deutlich erhöhter Morbidität und geringerer Lebensqualität im Vergleich zu alleiniger Sentinel-Entnahme einher.

Randomisiert-kontrollierte Studien wie American College of Surgeons Oncology Group (ACOSOG)-Z0011 haben das Verständnis zu Nutzen einer cALND bei Patientinnen mit Sentinel-Metastasen infrage gestellt. Die ACOSOG-Z0011-Studie wurde im September 2010 publiziert und zeigte keinen prognostischen Vorteil durch cALND im Vergleich zu alleiniger Sentinel-Entnahme. Weitere randomisiert-kontrollierte Studien folgten mit vergleichbaren Ergebnissen.

Anhand einer deutschlandweiten Kohorte von 188.909 Patientinnen aus 179 Brustzentren hat die vorliegende Untersuchung die Auswirkungen der ACOSOG-Z0011-Studie auf die Versorgungsrealität in Deutschland untersucht. Speziell wurde untersucht, wie schnell neue Evidenz aus klinischen Studien in den Versorgungsalltag implementiert wurde und in Leitlinien Eingang fand.

13.741 Patientinnen erfüllten die ACOSOG-Einschlusskriterien: vollständige Entfernung des Tumors von maximal 5 cm per brusterhaltender Therapie, klinisch unauffällige Axilla und ein bis zwei befallene Sentinel-Lymphknoten. Die axilläre Chirurgie erfolgte entweder durch alleinige Sentinel-Entnahme oder cALND. Diese ACOSOG-analoge Kohorte entspricht 7,27

% der Gesamtkohorte an primären Mammakarzinom-Erkrankungen. In der Time Trend Analyse zeigte sich eine deutliche Abnahme der cALND-Anwendung. Erhielten 2008 noch 94,59 % dieser Patientinnen eine cALND, waren es 2015 nur noch 46,89 %. Dabei zeigten sich deutliche Unterschiede in der cALND-Anwendung zwischen den einzelnen Brustzentren. So lag die cALND-Rate im Jahr 2015 zwischen 3,45 % und 80,1 %.

Eine Mastektomie statt brusterhaltender Therapie erhielten 4.093 Patientinnen mit einem Tumor bis 5 cm, klinisch unauffälliger Axilla und ein bis zwei Sentinel-Metastasen. Dies entspricht 2,17 % der Patientinnen der Gesamtkohorte. Auch in dieser Kohorte zeigte sich ein deutlicher Abwärtstrend der cALND-Anwendung, jedoch geringer ausgeprägt als bei Patientinnen mit brusterhaltender Therapie. So lag die cALND-Rate für diese Kohorte bei 89,72 % im Jahr 2008 und sank auf 55,50 % im Jahr 2015. Die Evidenzgrundlage für ein vergleichbares Vorgehen bei Patientinnen mit Mastektomie ist deutlich geringer als bei Patientinnen mit brusterhaltender Therapie. Denn nur ein kleiner Teil der Patientinnen in randomisiert-kontrollierten Studien wurde mit Mastektomie behandelt.

In beiden Kohorten waren in einer multivariablen logistischen Regression Sentinel-Metastasen-Größe (Mikro- oder Makrometastasen) und die Anzahl der entnommenen sowie befallenen Sentinel-Lymphknoten die stärksten Einflussfaktoren zu Durchführung einer cALND ($p < 0,001$). So war das Vorliegen von Mikrometastasen und mehr entnommenen Sentinel-Lymphknoten deutlich mit dem Verzicht auf cALND assoziiert. Tumorbiologische Merkmale wie Hormonrezeptor-Status oder Human Epidermal Growth Factor Receptor (HER)2-Status scheinen in der klinischen Entscheidungsfindung für eine cALND keine Rolle gespielt zu haben.

Zusätzlich wurde eine geeignete Kohorte von 10.712 Patientinnen selektioniert, um an dieser das "Nomogram for Additional Nodal Metastasis" des Memorial Sloan Kettering Cancer Center zu validieren. Mithilfe dieses Nomogramms kann anhand von Informationen zu Patienten-, Tumor- und Sentinel-Charakteristika eine Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen weiterer axillärer Lymphknoten-Metastasen ermittelt werden. Das Nomogramm zeigte eine gute Performance, in 69,4 % stimmte die Vorhersage über das Vorliegen weiterer axillärer Metastasen mit der Realität überein.

Die vorliegende Untersuchung konnte einen fortwährenden Trend zum Verzicht auf cALND von 2008 bis 2015 bei Patientinnen mit ein bis zwei befallenen Sentinel-Lymphknoten in dieser deutschlandweiten Kohorte aufzeigen. Darin spiegelt sich die rasche Implementierung

neuer Evidenz aus klinischen Studien, wie beispielsweise ACOSOG-Z0011, in den Versorgungsalltag wider. Somit wird auf den mit erhöhter Morbidität verbundene Eingriff einer cALND im klinischen Alltag immer häufiger verzichtet, da dieses Vorgehen gleiche onkologische Sicherheit für diese Patientinnen zu bieten scheint. Aktuelle Leitlinien leiten jedoch weiterhin unterschiedliche Empfehlungen für das optimale axilläre Management bei Patientinnen mit Sentinel-Metastasen aus der verfügbaren Evidenz ab.