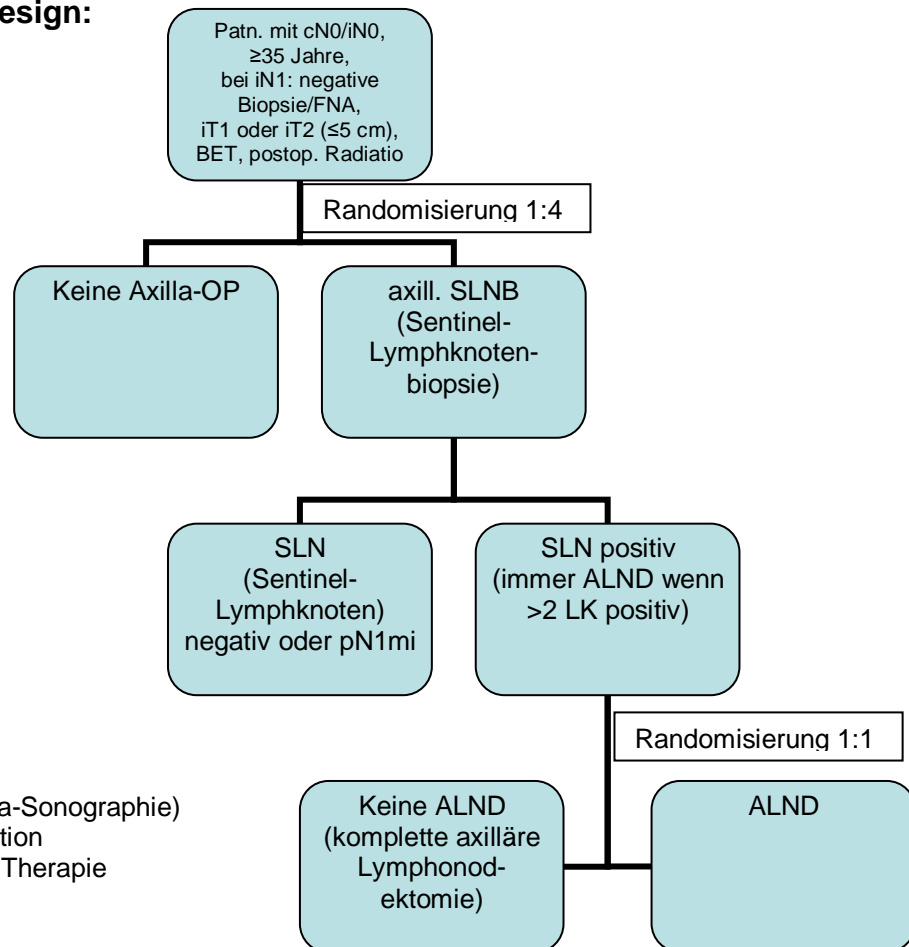


Zusammenfassende Projektbeschreibung

INSEMA-Studiendesign:



Abkürzungen:

cN0 = klinisch N0
 iN0 = imaging N0 (Axilla-Sonographie)
 FNA = Feinnadelaspiration
 BET = brusterhaltende Therapie
 postop. = postoperativ
 LK = Lymphknoten

Bei Patientinnen mit invasiven Brustkrebs wird im Rahmen einer brusterhaltenden Therapie (BET) neben dem Tumorknoten auch der sogenannte Wächter-Lymphknoten aus der ipsilateralen Axilla entfernt. Dabei wird nur die erste Lymphknotenstation ausgeräumt. Voraussetzung für den Verzicht auf eine komplette Axilla-Operation ist eine tumorfreie Axilla bei der präoperativen klinischen Untersuchung (Tasten und Ultraschall). Mindestens 70% der operierten Patientinnen weisen postoperativ keinen Tumorbefall im Lymphknoten auf. Somit wird die Mehrheit der Frauen chirurgisch übertherapiert. Zusätzlich nimmt die Bedeutung des axillären Lymphknotenstatus (Tumornachweis ja oder nein) für den postoperativen Therapieentscheid ab, da tumorbiologische Faktoren zunehmend wichtiger sind.

Mit dem vorliegenden Studienprotokoll wird die Frage geklärt, ob bei BET-Patientinnen mit Sentinel-Lymphknotenbiopsie der Axilla-Eingriff überhaupt notwendig ist. Eingeschlossen werden Patientinnen ≥ 35 Jahre im Stadium I und II; die Randomisierung erfolgt gewichtet im Verhältnis 1:4; primäres Studienziel ist das invasive krankheitsfreie Überleben. Der komplette Verzicht auf eine Axilla-Operation würde die operative Morbidität senken. Zusätzlich besteht eine geringe Strahlenbelastung bei Markierung des Wächter-Lymphknotens mittels Technetium. Für die Wächter-Lymphknotenentfernung wird gegenwärtig eine falsch-negativ Rate von etwa 6% angenommen (pathologisch kein Tumorzellnachweis im Wächter-

Lymphknoten, obwohl andere Lymphknoten Tumorzellen aufweisen). Die Rate von axillären Rezidiven nach Entfernung eines unauffälligen Sentinel-Lymphknotens liegt bei ungefähr 1%.

Ziel der geplanten Studie ist das Überprüfen, ob der Verzicht auf Entfernung des Wächter-Lymphknotens onkologisch sicher ist und die perioperativen Komplikationen senkt. Grundlage für die Studie bilden drei bereits publizierte Untersuchungen mit insgesamt mehr als 900 Patientinnen. Dabei zeigte sich für Frauen verschiedener Altersgruppen (≥ 65 Jahre, ≥ 60 Jahre, bzw. >45 Jahre), daß der Verzicht auf eine Axilla-Operation bei brusterhaltendem Vorgehen keinen Nachteil für das Überleben hatte. Die Rate für ein erneutes Auftreten von Tumor in der Achselhöhle der betroffenen Seite nach mehreren Jahren Nachbeobachtung betrug höchstens 3%.

Diese niedrige Prozentzahl für ein axilläres Rezidiv steht erst einmal im Widerspruch zu den erwarteten 20-25% der Fälle mit Tumorzellnachweis in den Lymphknoten bei durchgeführter Erstoperation. Die Erklärung dafür ist, daß mikroskopisch sichtbare Tumorzellen der Lymphknoten durch die mittlerweile sehr effektive postoperative Therapie beim Mammakarzinom mitbehandelt werden. Bei der Nachbestrahlung des Restdrüsengewebes wird die erste Lymphknoten-Station in der Achselhöhle durch ein sogenanntes tangenciales Brust-Bestrahlungsfeld meist als Nebeneffekt mitbestrahlt. Zusätzlich wirkt eine postoperative Systemtherapie (z.B. hormonblockierende Therapie, Chemotherapie, Antikörpertherapie) auch auf Tumorzellen in der Achselhöhle.

Falls nicht mehr als zwei Lymphknoten mit Tumorzellen befallen sind, ist es gegenwärtig unklar ob eine komplette Axilla-Operation im Anschluss durchgeführt werden muss. Eine aktuelle amerikanische Studie erbrachte keinen Vorteil für eine Komplettierungs-Operation mit Entfernung aller Lymphknoten aus der Achselhöhle. Die aktuellen deutschen Leitlinien der AG für Gynäkologische Onkologie (AGO) wurden demnach angepasst (+/- Empfehlungsgrad). Deshalb wird für diese Situation eine zweite Randomisierung (Komplettierungs-Operation in der Achselhöhle: ja oder nein) angeboten. Sind mehr als zwei Lymphknoten mit Tumorzellen befallen, wird immer eine komplette Entfernung der Lymphknoten in der betroffenen Achselhöhle durchgeführt. Um die geplante Fallzahl für die zweite Randomisierung zu erreichen, werden für die zweite Fragestellung zusätzlich 800 österreichische Patientinnen rekrutiert.

Primäres Studienziel: invasives krankheitsfreies Überleben

Sekundäre Studienziele: Gesamtüberleben, lokale und axilläre Rezidivrate, Fernmetastasierungsrate, Lebensqualität

Stratifizierung nach: Alter (<65 versus ≥ 65 Jahre), Tumorgrading (G1/2 versus G3), Tumorgröße (≤ 2 cm versus >2 cm), Studienzentren (Deutschland versus Österreich; 2.Randomisierung)

Rekrutierung: über vier Jahre

Nachsorge: über mindestens 5 Jahre gemäß der aktuellen AGO Kommission Mamma Empfehlungen

Statistik: Non-inferiority Studiendesign für beide Randomisierungen

Erste Randomisierung (1:1 Verteilung):

- erwartetes 5-Jahre invasives krankheitsfreies Überleben im Standard (SLNB)-Arm von 88%
- keine Unterlegenheit des experimentiellen Armes (keine Axilla-OP) bei erwartetem 5-Jahre invasiven krankheitsfreiem Überleben von 85% (Hazard ratio 1,271)
- Fallzahl pro Arm 1.898
- benötigte Ereignisse gesamt 599

Die Gesamtfallzahl muß auf Grund der gewichteten ersten Randomisierung (1:4 Ratio) von 3.796 auf **5.940 (936 Ereignisse)** erhöht werden.

Zweite Randomisierung (1:1 Verteilung):

- erwartetes 5-Jahre invasives krankheitsfreies Überleben im Standard (ALND)-Arm bei pN+(sn) mit 1-2 Makrometastasen von 81%
- keine Unterlegenheit des experimentiellen Armes (SLNB allein) bei erwartetem 5-Jahre invasiven krankheitsfreiem Überleben von 76,5% (Hazard ratio 1,271)
- Fallzahl pro Arm 984
- benötigte Ereignisse gesamt 484

Die Gesamtfallzahl für die zweite Randomisierung beträgt **1.968** Patientinnen. Diese wird durch 1.188 Fälle aus der ersten Randomisierung (ca. 25% der Fälle aus SLNB-Arm) und zusätzlich 800 österreichischen Patientinnen erreicht.