

**Vergleichende Wirksamkeit und
Sicherheit von alleiniger
Sentinel-Lymphknoten-Biopsie
oder kompletter Axilladisektion
bei Sentinel-positivem
Mammakarzinom:**

Systematische Übersichtsarbeit

An

Universitätsfrauenklinik Ulm

Hr. Prof. Dr. Rolf Kreienberg

Prittwitzstr. 43

89075 Ulm

Deutschland

Von

Donau-Universität Krems

Department für Evidenzbasierte Medizin und Klinische Epidemiologie

Dr.-Karl-Dorrek Straße 30

3500 Krems

Österreich

Dr.ⁱⁿ Anna Glechner

Mag.^a Ursula Griebler, PhD, MPH

Dr.ⁱⁿ Kylie Thaler, MPH

Mag. Bernd Kerschner

Michaela Strobelberger, MA, BS

Dr.ⁱⁿ Angela Kaminski-Hartenthaler

Andrea Chapman, MA

Prof. Dr. Gerald Gartlehner, MPH

IMPRESSUM

Medieninhaber und Herausgeber:

Department für Evidenzbasierte Medizin und Klinische Epidemiologie

Dr.-Karl-Dorrek Str. 30

<http://www.donau-uni.ac.at/en/department/evidenzbasiertemedizin/>

Für den Inhalt verantwortlich:

Donau-Universität Krems

Department für Evidenzbasierte Medizin und Klinische Epidemiologie

Dr.-Karl-Dorrek-Straße 30

A-3500 Krems

Inhalt

1	Einleitung	1
2	Methoden	2
2.1	Fragestellung	2
2.2	Literatursuche	3
2.3	Selektion der Literatur	3
2.4	Datenextraktion	4
2.5	Beurteilung der methodischen Validität	5
2.6	Beurteilung der Stärke der Evidenz	5
2.7	Synthese der Evidenz	6
3	Resultate	7
3.1	Zusammenfassung der Evidenz	10
3.1.1	Kritische Evaluierung der Z0011 Studie	10
3.1.2	Vergleichende Wirksamkeit von Sentinel-Lymphknoten-Biopsie und axillärer Dissektion ..	13
3.1.3	Vergleichende Sicherheit von Sentinel-Lymphknoten-Biopsie und axillärer Dissektion	17
4	Diskussion	25
5	Referenzen	29
6	Appendizes	31
6.1	Appendix A: Suchstrategie	31
6.2	Appendix B: Evidenztabellen	34

Tabellen

Tabelle 1: Einschlusskriterien	4
Tabelle 2: Darstellung der wesentlichsten Charakteristika der eingeschlossenen Studien	9
Tabelle 3: GRADE Evidenzprofil der wichtigsten Endpunkte	19
Tabelle 4: Gegenüberstellung der vergleichenden Wirksamkeit und Sicherheit von alleiniger Sentinel-Lymphknoten-Biopsie und kompletter Axilladissektion	26
Tabelle 5: Bestimmungsfaktoren der Stärke der Evidenz	28
Tabelle 6: Detaillierte Suchstrategie für PubMed-Suche am 23.08.2011	31
Tabelle 7: Detaillierte Suchstrategie für Cochrane-Suche am 23.08.2011	32
Tabelle 8: Detaillierte Suchstrategie für Cochrane-Suche am 23.08.2011	33

Abbildungen

Abbildung 1: Analytisches Rahmenwerk der wissenschaftlichen Fragestellung	2
Abbildung 2: Darstellung der Durchsicht der Literatur.....	7
Abbildung 3: Darstellung des Bias-Risikos der ZOO11 Studie nach dem Cochrane Risk of Bias Tool	12

1 Einleitung

Die kürzlich publizierte ZOO11 Studie¹⁻³ zeigte, dass bei Frauen mit invasivem Mammakarzinom im Stadium T1-T2, ohne palpablen Lymphknoten aber mit positiven Sentinel-Lymphknoten, eine komplette Axilladisektion im Vergleich zu alleiniger Sentinel-Lymphknoten-Biopsie keinen Vorteil hinsichtlich der Gesamtüberlebensrate bringt. Diese Ergebnisse stellen die derzeitige Praxis der kompletten Axilladisektion bei Patientinnen mit positiven Sentinel-Lymphknoten in Frage.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist die systematische Beurteilung der therapeutischen Relevanz der kompletten Axilladisektion im Vergleich zur Sentinel-Lymphknoten-Biopsie in Patientinnen mit Mammakarzinom im Frühstadium und positiven Sentinel-Lymphknoten, unter besonderer Berücksichtigung der ZOO11 Studie.

2 Methoden

2.1 Fragestellung

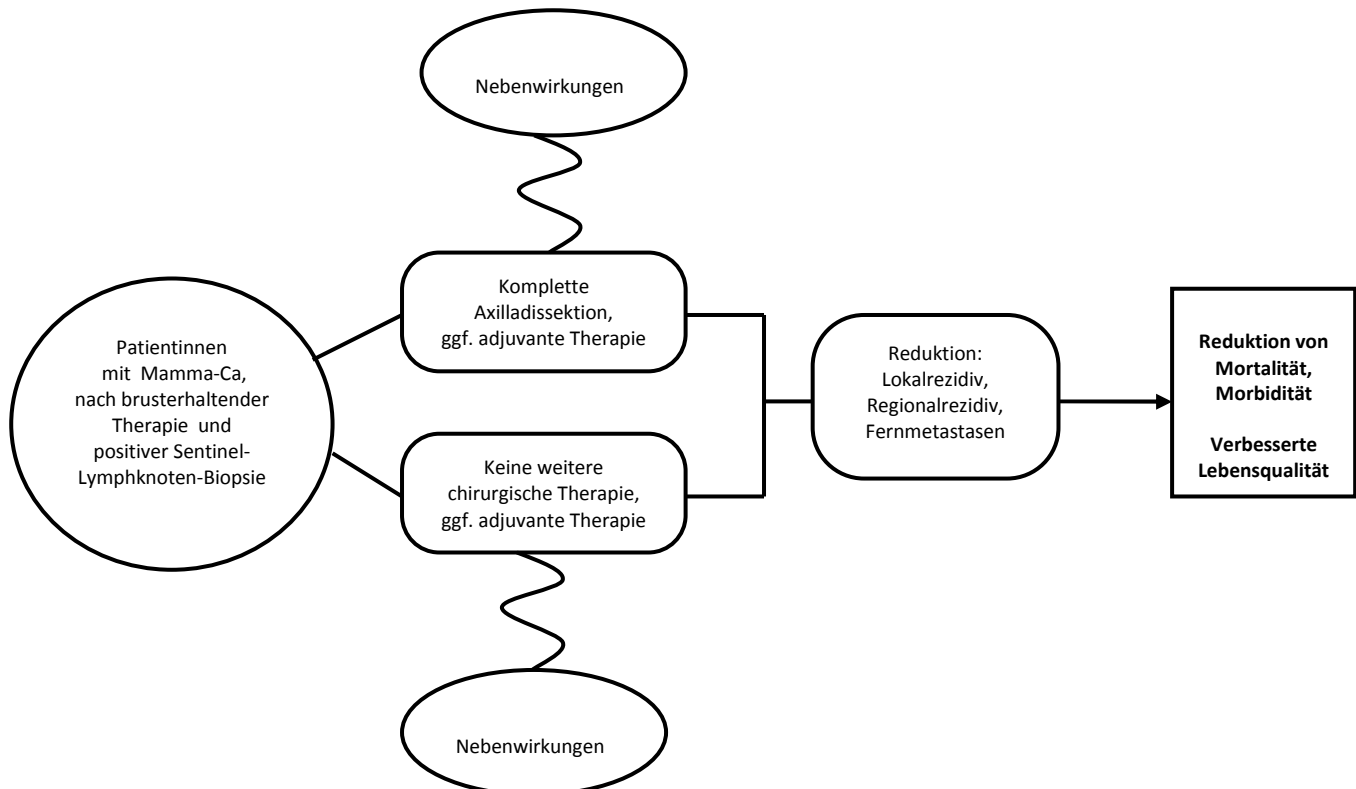
Unter Einbeziehung des Auftraggebers, wurde folgende Fragestellung vor Durchführung der Literaturrecherche definiert:

Gibt es Evidenz dafür, dass bei Patientinnen mit Mammakarzinom nach brusterhaltender Therapie und Sentinel-Lymphknoten-Biopsie (mit histologisch positiven Lymphknoten) eine komplette Axilladisektion im Vergleich zu keiner weiteren spezifischen axillären Therapie:

- a. zu keinem signifikantem Unterschied im Hinblick auf Overall Survival, rezidivfreies Überleben, Rezidivhäufigkeit oder Metastasierung führt?**
- b. zu einer erhöhten Anzahl an Nebenwirkungen, sowie zu Unterschieden in der Lebensqualität führt?**

Abbildung 1 stellt die Fragestellung grafisch dar.

Abbildung 1: Analytisches Rahmenwerk der wissenschaftlichen Fragestellung



2.2 Literatursuche

Für die Identifikation von relevanter Literatur zur Beantwortung der Fragestellung wurden folgende elektronische Literaturdatenbanken durchsucht: PubMed, EMBASE und die Cochrane Library. Die Suche wurde mit Hilfe einer Kombination aus relevanten Schlüsselwörtern (Keywords) und, wenn anwendbar, mit sogenannten MeSH (Medical Subject Headings)-Begriffen durchgeführt. Dabei wurden jeweils Schlüsselwörter oder MeSH-Begriffe zur Intervention und Kontrolle sowie zu möglichen Endpunkten kombiniert. Die Suche wurde auf Humanstudien im Suchzeitraum 2006 bis August 2011 limitiert. Die Suchstrategie ist in Appendix A: Suchstrategie dargestellt.

Die systematische Suche in Datenbanken wurde um eine umfassende Handsuche ergänzt. Dabei wurden die Referenzlisten von relevanten Primär- und Sekundärstudien kontrolliert.

Alle Literaturstellen wurden in eine elektronische Datenbank importiert (EndNote X.4) und mit diesem Programm verwaltet.

2.3 Selektion der Literatur

Die Literaturselektion erfolgte in zwei aufeinanderfolgenden Schritten (Erst- und Zweitselektion) und wurde jeweils durch zwei ProjektmitarbeiterInnen unabhängig voneinander durchgeführt. Bei der Erstselektion wurden alle Abstracts (bzw. die Titel, wenn kein Abstract vorhanden war) auf Basis der vorab definierten Ein- und Ausschlusskriterien selektiert. Wenn sich beide BegutachterInnen einig waren, dass die Studie nicht den Auswahlkriterien entspricht, wurde sie ausgeschlossen. Bei Unsicherheiten über den Ein- oder Ausschluss eines Abstracts wurde der Abstract eingeschlossen und der Zweitselektion zugeführt.

Für die Zweitselektion wurden die Volltexte der potentiell relevanten Publikationen bestellt. Studien, die den Einschlusskriterien nicht entsprachen, wurden in diesem Schritt nur dann ausgeschlossen, wenn zwei BegutachterInnen der gleichen Meinung waren. Bei Uneinigkeiten wurde eine dritte Person herangezogen.

Für die Auswahl der Studien entwickelte das Forschungsteam in Zusammenarbeit mit den Auftraggebern a priori definierte Einschlusskriterien. Diese sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1: Einschlusskriterien

Einschlusskriterien	
POPULATION	Patientinnen mit invasivem Mammakarzinom nach brusterhaltender Therapie, Tangentialfeldbestrahlung der Brust und positiver Sentinel-Lymphknoten-Biopsie
INTERVENTION	Komplette Axilladisektion*
KONTROLLINTERVENTION	Keine weitere spezifische axilläre Therapie*
OUTCOMES	5-Jahres Überlebensrate, rezidivfreies Überleben, Rezidivhäufigkeit, Metastasierung, Nebenwirkungen, Lebensqualität
STUDIENDESIGNS	Randomisierte Kontrollierte Studien (RCTs), Systematische Reviews und Meta-Analysen von RCTs, kontrollierte Beobachtungsstudien mit niedrigem Bias Risiko, falls keine RCTs gefunden werden können; Studiendauer mind. 1 Jahr

*optional adjuvante Chemotherapie

2.4 Datenextraktion

Für die Datenextraktion wurde ein standardisiertes Formular entwickelt, das in einer Pilotphase getestet und überarbeitet wurde. Alle Personen, die Daten extrahierten, nahmen an einer Schulung teil, um eine konsistente Beschreibung aller Studien sicherzustellen. Die Angaben zur Datenextraktion sowie zur Beurteilung der internen Validität (Qualität der Studien) eines Begutachters/einer Begutachterin wurden von einer weiteren Person kontrolliert. Unterschiedliche Beurteilungen und Diskrepanzen bei der Datenextraktion wurden mittels Diskussion und Konsens zwischen den zwei BegutachterInnen der Studie oder über die Beiziehung einer dritten, unabhängigen Person gelöst.

Für jede inkludierte Studie galt es folgende Charakteristika und Inhalte der Studien zu beschreiben: Beurteilung der internen Validität, detaillierte Informationen zur Studie (Autor, Jahr, Land/Setting der Studie, Finanzierung), Forschungsziel und Hypothese, Dauer der Studie bzw. Beobachtungszeitraum, Studiendesign und Stichprobengröße, Ein- und Ausschlusskriterien, Beschreibung der Messung der Zielparameter und der

Intervention, Beschreibung der Studienpopulation hinsichtlich Alter, ethnischem Hintergrund und Stichprobengrößen der Gruppen und die Resultate der Studie.

Das Forschungsteam kontaktierte AutorInnen zur Klärung von offenen Fragen.

2.5 Beurteilung der methodischen Validität

Analog zur Vorgehensweise bei der Datenextraktion lagen auch für die Beurteilung des Bias-Risikos (interne Validität) der inkludierten Studien standardisierte Beurteilungssformulare vor. Das Instrument zur Beurteilung von RCTs basiert auf dem Cochrane Risk of Bias Tool.⁴ Die Beurteilung der Beobachtungsstudien orientiert sich an einer Arbeit von Deeks et al.⁵ Die Beurteilung der einzelnen Kriterien wurde von zwei BegutachterInnen unabhängig voneinander durchgeführt und resultiert in einer zusammenfassenden Bewertung des Bias-Risikos der Studie in den Kategorien *niedriges, unklares und hohes Biasrisiko*. Unstimmigkeiten in der Beurteilung lösten die BegutachterInnen via Diskussion und Konsens.

2.6 Beurteilung der Stärke der Evidenz

Die Beurteilung der Stärke der Evidenz basiert auf dem Schema der GRADE (Grading Recommendations Assessment, Development and Evaluation) Working Group⁶. Die Stärke der Evidenz wurde getrennt für wesentliche Endpunkte, die mit den Auftraggebern abgestimmt wurden, bewertet. Folgende vier Bereiche wurden für die Bewertung der Stärke der Evidenz berücksichtigt: Biasrisiko, Konsistenz der Ergebnisse, Direktheit und Präzision der Ergebnisse. Die Bewertung des Biasrisiko beinhaltet eine Einschätzung des Studiendesigns und der aggregierten Qualität der einzelnen Studien. Wenn Studien mit guter Qualität vorhanden waren, wurde die Evidenz mit einem geringen Biasrisiko eingeschätzt. Die Evidenz wurde als konsistent bewertet, wenn die Effektstärken über die einzelnen Studien hinweg ähnlich und in die gleiche Richtung gingen. Wenn die Evidenz die Intervention unmittelbar mit einem Gesundheitsendpunkt in Verbindung gebracht hat und die Studienergebnisse auf die Population übertragbar sind, dann wurde sie als direkt eingeordnet. Die Evidenz wurde als präzise beurteilt, wenn die Studienergebnisse einen geringen Grad an Unsicherheit aufwiesen.

Für die gesammelte Beurteilung der Stärke der Evidenz werden vier Stufen in Anspruch genommen:⁶

Hohe Qualität = Es ist sehr unwahrscheinlich, dass zukünftige Forschungsergebnisse unsere Einschätzung des Effekts verändern.

Mittlere Qualität = Es ist wahrscheinlich, dass zukünftige Forschungsergebnisse einen wichtigen Einfluss auf unsere Einschätzung des Effekts haben werden und sich der Effekt möglicherweise verändert.

Geringe Qualität = Es ist sehr wahrscheinlich, dass zukünftige Forschungsergebnisse einen entscheidenden Einfluss auf unsere Einschätzung des Effekts haben werden und sich der Effekt wahrscheinlich verändert.

Sehr geringe Qualität = Jegliche Einschätzung des Effekts ist sehr unsicher.

Die vorhandene Evidenz wurde mit GRADEprofler 3.6 zusammengefasst und als Evidenzprofil dargestellt. (<http://www.grade.pro/grade.pro/GradeProSetup.exe>)

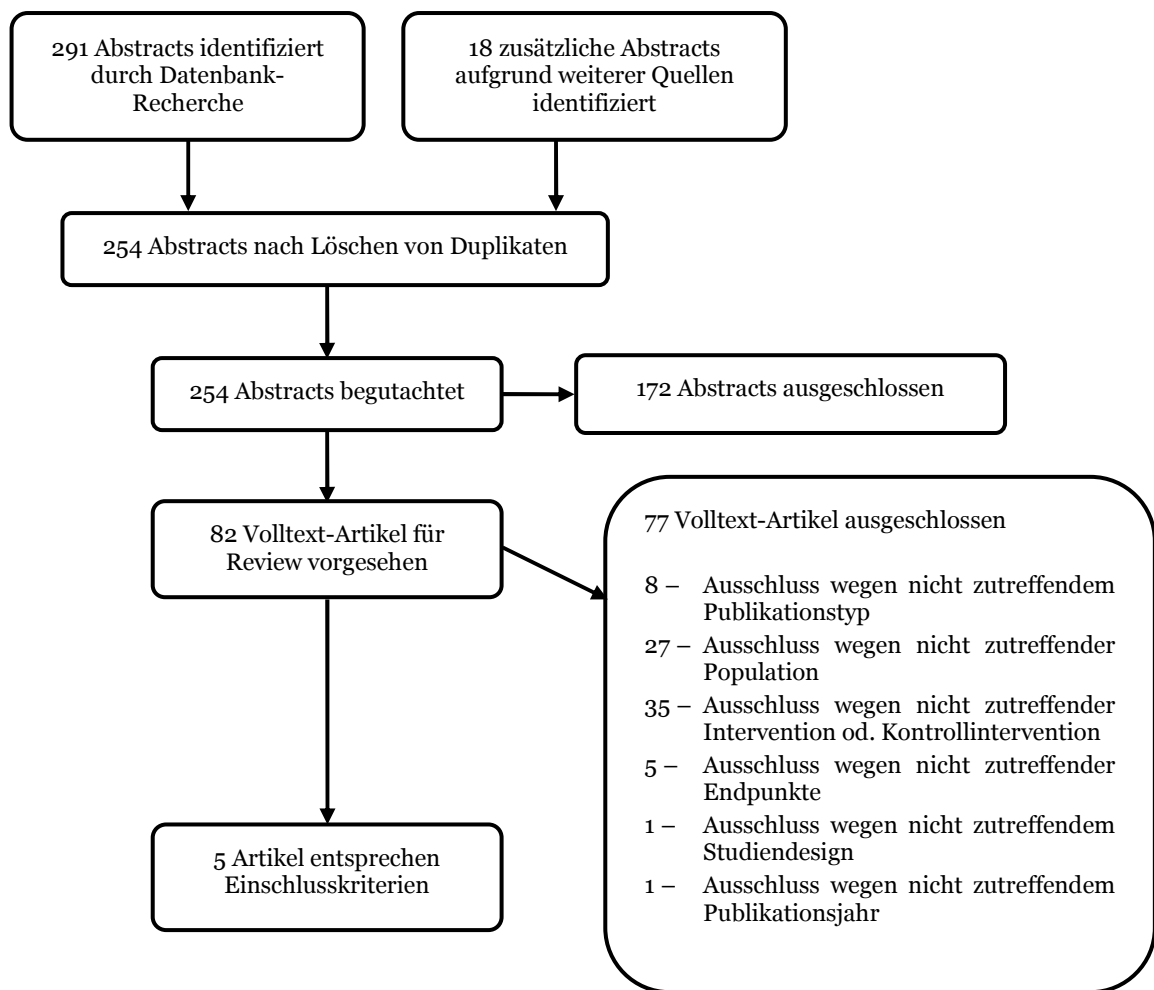
2.7 Synthese der Evidenz

Meta-Analysen konnten mit dem vorhandenen Datenmaterial nicht durchgeführt werden, zu wenige vergleichbare Studien für die jeweiligen Endpunkte und Interventionen standen zur Verfügung. Demgemäß wurde die vorhandene Evidenz deskriptiv zusammengefasst. Dabei wurde darauf geachtet, dass alle Studien, die die gleiche Fragestellung beantworten gemeinsam dargestellt werden. In der Darstellung werden neben Informationen zu Studiengröße, Studiendauer und interner Validität auch Effektmaße, die Konsistenz der Resultate der verschiedenen Studien und Faktoren, die die externe Validität einschränken können, erläutert. Wenn mehrere Studien vorhanden waren, wurde der Fokus auf die Studie mit der höchsten Aussagekraft gelegt und genauer beschrieben.

3 Resultate

Insgesamt identifizierten unser Literatursuchen 309 relevante Abstracts. Von diesen wurden 84 als Volltexte akquiriert und einer genaueren Begutachtung unterzogen. Drei Studien (fünf Artikel)^{1-3,7,8} entsprachen den a priori definierten Einschlusskriterien. Abbildung 2 stellt den Verlauf der Literaturdurchsicht grafisch dar.

Abbildung 2: Darstellung der Durchsicht der Literatur



Da vor allem für die Beurteilung der Nebenwirkungen sehr wenig Evidenz vorhanden war, berichten wir über sechs Studien⁹⁻¹⁴, die nicht den Einschlusskriterien entsprachen, weil die Populationen Sentinel-negativ waren. Diese Studien bieten trotzdem wertvolle Information, weil man davon ausgehen kann, dass der Status der Sentinelknoten keinen wesentlichen Einfluss auf Nebenwirkungen der Operationsmethoden haben wird.

Tabelle 2 fasst die, in die Evidenzsynthese eingeflossenen Studien zusammen.
In Appendix B findet sich eine detaillierte Extraktion der Daten der einzelnen Studien.

Tabelle 2: Darstellung der wesentlichsten Charakteristika der eingeschlossenen Studien.

Ref. ID	Autor, Jahr, Design	Population (n), Durchschnittsalter	Studiendauer (+Follow-Up)	Endpunkte
Bilimoria et al., 2009 ⁸	Retrospektive Kohortenstudie	Pat. mit Sentinel-pos.-LK, 56 Jahre • SNB+ALND: n = 77.097 • SNB: n = 20.217	Diagnose zw. 1998 und 2000, Median Follow-Up: 63 Monate	• Mortalität • Rezidivrate
Chen et al., 2009 ¹¹	Prospektive Kohortenstudie	Pat. mit Sentinel-pos. LK, 48 Jahre • Level I & II ALND: n = 81 Pat. mit Sentinel-neg. LK, 49 Jahre • SNB: n = 140	16 Monate, Follow-up: 12 Monate	• QoL • Lymphödem • Bewegungs-einschränkung
Dabakuyo et al., 2009 ¹⁰	Prospektive Kohortenstudie	K.A. zu Sentinel-LK-Status, 59 Jahre ALND: n = 235 SNB: n = 222 SNB+ALND: n = 61	12 Monate	QoL
Fleissig et al., 2006 ¹³	RCT	Pat. mit Sentinel-neg. + pos. LK, 57 Jahre • ALND: n = 405 Pat. mit Sentinel-neg. LK, 57 Jahre • SNB: n = 424	18 Monate, Follow-Up bis zu 18 Monaten	• QoL • Bewegungseinschränkung • Schulterschmerzen • Parästhesien
(Z0011) Giuliano et al., 2010+2011 ^{1,2}	RCT	Pat. mit Sentinel-pos.-LK, 55 Jahre • SNB+ALND: n = 420 • SNB: n = 436	Rekrutiert 1999 - 2004, Follow-Up: 6,3 Jahre	• Mortalität • Rezidivrate
Int. BCA Study Group, 2006 ¹⁴	RCT	K.A. zu Sentinel-LK-Status, 74 Jahre • SNB+ALND: n = 234 • SNB: n = 239	9 Jahre, Follow-Up bis zu 24 Monaten	• Bewegungseinschränkung • Schulterschmerzen
Kell et al., 2010 ⁹	Metaanalyse: 7 RCT's	Pat. mit Sentinel-neg. + pos. LK, 56 Jahre ALND: n = 4.389 SNB+ALND: n = 3.828 Pat. mit Sentinel-neg. LK, 56 Jahre SNB: n = 636	Inkludierte Studien von 1998 - 2005	Lymphödem Parästhesie OP-Komplikationen
Koostra et al., 2008 ¹²	Prospektive Kohortenstudie	K.A. zu Sentinel-LK-Status, 56 Jahre • ALND: n = 75 Pat. mit Sentinel-neg. LK, 58 Jahre • SNB: n = 61 Pat. mit Sentinel-pos. LK, 53 Jahre • SNB+ALND: n = 59	2 Jahre, Follow-Up bis zu 24 Monate	• QoL • Operationskomplikationen
(Z0011) Lucci et al., 2007 ³	RCT	Pat. mit Sentinel-pos.-LK, 55 Jahre SNB+ALND: n = 445 SNB: n = 446	Rekrutiert zw. Mai 1999 und Dez. 2004 Follow-Up: bis zu 12 Monate	Lymphödem Parästhesie OP-Komplikationen
Yi et al., 2010 ⁷	Retrospektive Kohortenstudie	Pat. mit Sentinel-pos.-LK, 57 Jahre • SNB+ALND: n = 16.432 • SNB: n = 3.240	Diagnose 1998 - 2004, Follow-Up: 50 Monate	• Mortalität • Rezidivrate

ALND: Axillen-Lymphknoten-Dissektion [Axillary Lymph Node Dissection], Int. BCA Study Group: International Breast Cancer Study Group, K.A.: Keine Angabe, LK: Lymphknoten, n: Anzahl Teilnehmerinnen, net.: negativ, Pat: Patientinnen, pos.: positiv, QoL: Lebensqualität [Quality of Life], RCT: Randomisiert-kontrollierte Studie [Randomized Controlled Study], SNB: Sentinelknotenbiopsie [Sentinel Node Biopsy]

3.1 Zusammenfassung der Evidenz

Im folgenden Kapitel fassen wir die vorhandene Evidenz zur vergleichenden Wirksamkeit und Sicherheit der beiden therapeutischen Vorgehen zusammen. Wir beginnen zunächst mit einer kritischen Evaluierung der Methoden der Z0011 Studie. Am Ende des Kapitels bietet Tabelle 3 eine Zusammenstellung der Stärke der vorhandenen Evidenz in Bezug auf wesentliche Endpunkte nach dem GRADE Schema.

3.1.1 Kritische Evaluierung der Z0011 Studie

Allgemeine Betrachtungen

Die Z0011 ist eine randomisierte, kontrollierte Studie bei der 891 Patientinnen mit invasivem Mammakarzinom im Frühstadium und histologisch nachweisbaren positiven Sentinel-Lymphknoten einer kompletten Axilladisektion oder keiner weiteren spezifischen axillären Therapie zugeordnet wurden.¹⁻³ Die Studie wurde durch das American College of Surgeons und das National Cancer Institute finanziert.

Ein allgemeines Problem der Studie scheint eine zu geringe statistische Power zu sein. Die Z0011 Studie konnte zwischen 1999 und 2004 weniger Frauen als ursprünglich geplant rekrutieren und hatte somit zu geringe statistische Power, um einen klinisch relevanten Unterschied mit statistischer Signifikanz nachweisen zu können. Die Autoren gaben eine Hazard Ratio von 1.3 als Basis für die Fallzahlen-Berechnungen an. Bei einseitigem P-Wert ergab dies eine notwendige Studiengröße von 1900 Patientinnen. Unsere eigenen Berechnungen, mit der konservativeren Annahme, dass auch eine 2-prozentige Erhöhung oder Reduktion der Mortalität über 5 Jahre klinisch relevant wäre, ergaben eine notwendige Fallzahl von etwa 5900 Personen um einen Unterschied in Mortalität von 2-Prozentpunkten mit statistischer Signifikanz nachweisen zu können. Die Folge der zu geringen Power der Z0011 Studie sind nicht-statistisch signifikante Ergebnisse mit weiten Konfidenzintervallen, welche auch potentiell klinisch relevante Unterschiede nicht ausschließen können.

Zur Beurteilung der internen Validität der Studie verwendeten wir das Cochrane Risk of Bias Tool (drei Stufen: niedrig-unklar-hoch) ⁴ um die interne Validität der Z0011 Studie zu beurteilen. Das Bias Risiko der Z0011 Studie wurde hierbei als „unklar“ eingestuft (Abbildung 3).

Gründe für die Herabstufung auf unklar waren die fehlende Beschreibung der Geheimhaltung der Randomisierungssequenz, eine Drop-out Rate von 19% und die fehlende Verblindung jener WissenschaftlerInnen, die die Endpunkte erhoben hatten.

Im Folgenden gehen wir detaillierter auf die einzelnen Komponenten der kritischen Evaluierung ein.

Randomisierung

Die Zuteilung der Patientinnen erfolgte nach computergeneriertem Randomisierungsschema und kann somit als adäquat beurteilt werden. Wesentliche prognostische Faktoren waren nach der Randomisierung zwischen den Behandlungsgruppen weitgehend gleich verteilt. Geringgradige Unterschiede in Patientinnen-Charakteristika sind auch bei einwandfreier Randomisierung zu erwarten. Bestehende Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen zu Beginn der ZOO11 Studie (z.B. Clinical Staging, Rezeptor Status, Lymphknotenstatus, siehe Appendix B: Evidenztabelle) haben ein unklares Potential, als Störfaktoren zu Verzerrungen zu führen. Mögliche Verzerrungen würden sich vermutlich zu Ungunsten der Prognose der Axilladissektionsgruppe auswirken. Es erscheint jedoch sehr unwahrscheinlich, dass die beobachteten Resultate ausschließlich auf diese potentiellen Störfaktoren zurückzuführen sind.

Geheimhaltung der Randomisierungssequenz (Allocation Concealment)

Mit der in den Publikationen zur Verfügung gestellten Information, bleibt es im Großen und Ganzen unklar wie die Geheimhaltung der Randomisierungssequenz erzielt wurde. In jenen Fällen, in denen die Randomisierung telefonisch zugeteilt wurde, dürfte die Geheimhaltung der Randomisierungssequenz gegeben gewesen sein. Eine klare Beurteilung der methodischen Validität der Geheimhaltung der Randomisierungssequenz kann jedoch nicht durchgeführt werden.

Verblindung

Die ZOO11 Studie wurde offen durchgeführt. Aufgrund der chirurgischen Intervention wäre eine Verblindung ohnehin nur teilweise möglich gewesen. Eine Verblindung jener Personen, die die Endpunkte erhoben haben, wäre jedoch durchaus machbar gewesen. In Bezug auf den Endpunkt 5-Jahres Überlebensrate hat die fehlende Verblindung jedoch kein Verzerrungspotential. In Bezug auf andere Endpunkte, wie Parästhesien oder Lymphödeme, die eine subjektive Interpretation ermöglichen, wäre eine Verblindung jener Personen, die diese Endpunkte erhoben haben, möglich und wünschenswert gewesen.

Drop-out Rate

Insgesamt wird die Drop-out Rate über 5 Jahre mit 19,2% angegeben. Die differentielle Drop-out Rate zwischen den Behandlungsgruppen lag bei 8 Prozentpunkten. Bei Endpunkten mit relativ geringen Fallzahlen (z.B. Mortalität, Lokalrezidive, Regionalrezidive) könnte eine Drop-out Rate in der Höhe von 19% zu Verzerrungen führen. Bei Endpunkten mit höheren Fallzahlen (z.B. Parästhesien, Lymphödeme) ist das Biaspotential gering.

Statistische Analyse

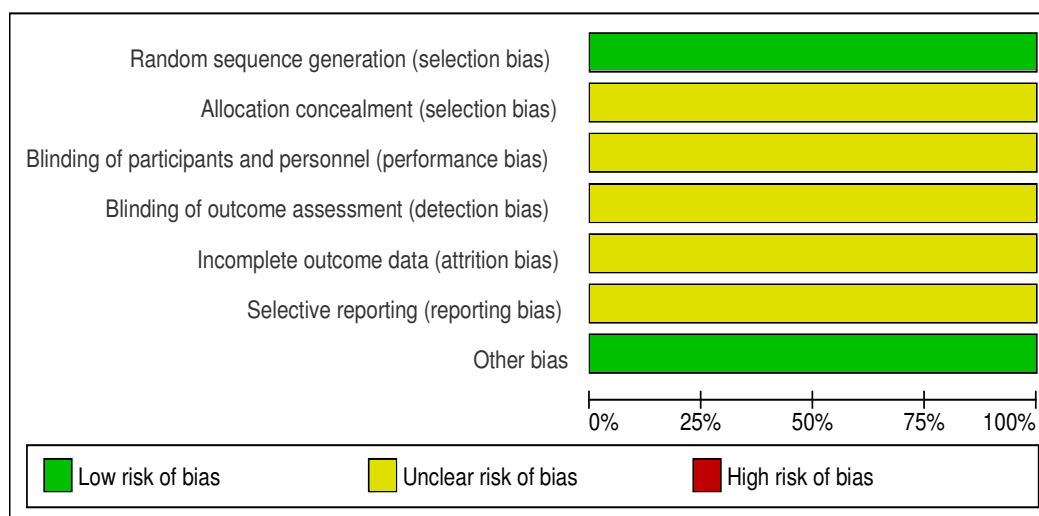
Die statistische Analyse der Effektivitätsparameter der ZOO11 Studie wurde nach dem Intention-to-treat Prinzip durchgeführt. Bis auf jene Personen, die die Einwilligung wieder entzogen haben, scheinen alle Personen, die randomisiert wurden bei der statistischen Auswertung berücksichtigt worden zu sein.

Bei der Auswertung der Nebenwirkungen wurde eine „as-treated“ Auswertung durchgeführt. Dies bedeutet, nur jene Personen, die auch tatsächlich eine bestimmte Behandlung erhalten hatten, wurden bei der Auswertung berücksichtigt.

Outcome Reporting Bias

Eine Überprüfung des Studienprotokolls im Studienregister www.clinicaltrials.gov ergab, dass die 5-Jahresüberlebensrate a priori als primärer Endpunkt definiert und in den Publikationen auch berichtet wurde. Sekundäre Endpunkte werden im Studienprotokoll nicht genannt. Das Potential für Outcome Reporting Bias ist daher unklar.

Abbildung 3: Darstellung des Bias-Risikos der ZOO11 Studie nach dem Cochrane Risk of Bias Tool



3.1.2 Vergleichende Wirksamkeit von Sentinel-Lymphknoten-Biopsie und axillärer Dissektion

Unsere systematischen Literatursuchen brachten insgesamt drei Studien zu Tage, die für die Bewertung der vergleichenden Effektivität von alleiniger Sentinel-Lymphknoten-Biopsie oder kompletter Axilladissektion relevant waren.^{1,7,8} Die methodisch beste verfügbare Evidenz stammte von der ZOO11 Studie, einer randomisierten, offen durchgeführten, kontrollierten Interventionsstudie.¹ Das Bias-Risiko für diese Studie wurde mit unklar bewertet (siehe Kapitel 3.1.1) Bei den beiden anderen Studien handelt es sich um retrospektive Kohortenstudien, für die Daten von Registern für die Auswertungen herangezogen worden waren.^{7,8} Die methodisch besser durchgeführte dieser beiden Kohortenstudien beruht auf Daten von mehr als 97.000 Patientinnen der US-amerikanischen National Cancer Data Base der Jahre 1998 bis 2005.⁸ Die zweite retrospektive Kohortenstudie verwendete Daten von mehr als 26.000 Patientinnen der SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) Datenbank.⁷ Beide Studien wurden mit unklarem Biasrisiko bewertet. Die Gründe für das erhöhte Bias-Risiko lagen vor allem darin, dass die Populationen zu unterschiedlichen Zeitperioden rekrutiert worden waren, Unterschiede in prognostischen Faktoren zwischen den beiden Kohorten vorhanden waren und trotz statistischer Adjustierung Selektionsbias nicht ausgeschlossen werden konnte. Die Studie, die sich auf die SEER Datenbank bezog, führte außerdem multiple Subgruppenanalysen durch, die zu falsch positiven Resultaten führen können.⁷

Die vorhandene Evidenz bezieht sich insgesamt auf Daten von mehr als 128.000 Patientinnen (25.179 mit alleiniger Sentinel-Lymphknoten-Biopsie; 97.792 mit zusätzlicher kompletter Axilladissektion). Die Populationen der Kohortenstudien sind jedoch nur begrenzt mit jener der ZOO11 Studie vergleichbar. So war die Prognose der Patientinnen in den Kohortenstudien im Durchschnitt schlechter als in der ZOO11 Studie. Beispielsweise wurden in den Kohortenstudien auch Patientinnen mit T3 Klassifikation und Mastektomie mit eingeschlossen. Im Vergleich dazu wiesen etwa 70% der ZOO11 Population Tumore der Klasse T1 und ca. 30 % der Klasse T2 auf. Eine detaillierte Beschreibung der Studien ist in Appendix B zu finden.

Insgesamt zeigten die Kohortenstudien trotz schlechterer Prognose der Populationen jedoch ähnliche Ergebnisse wie die ZOO11 Studie. So zeigten sich in wesentlichen patientenrelevanten Endpunkten nur geringe Unterschiede, die meist keine statistische Signifikanz erreichten.

5 – Jahres Überlebensrate

Die mediane Beobachtungszeit bei der Z0011 Studie betrug 6,3 Jahre.¹ Die 5-Jahres-Überlebensrate lag in der Gruppe mit alleiniger Sentinel-Lymphknoten-Biopsie bei 92,5% (95% Konfidenzintervall [KI], 90,0%-95,1%) und bei 91,8% (95% KI 89,1%-94,5%) in der Behandlungsgruppe mit kompletter Axilladisektion. Der Unterschied zwischen den Überlebensraten, gemessen als Hazard Ratio für das Gesamtüberleben (adjustiert für adjuvante Therapie und Alter der Patientinnen), war nicht statistisch signifikant (Hazard Ratio 0,87; 90% KI 0,62-1,23). Das Konfidenzintervall dieses Ergebnisses (95% KI 0,62-1,23) ist jedoch breit und schließt auch Unterschiede in den Überlebensraten mit ein, die klinisch relevant wären. Der Bereich der Konfidenzintervalle erstreckt sich von einer 38% höheren 5-Jahres-Überlebensrate für Sentinel-Lymphknoten-Biopsie, bis zu einer 23% höheren 5-Jahres-Überlebensrate für komplette Axilladisektion. Diese Ergebnisse zeigten auch bei weiterer Adjustierung für Tumorgröße, Östrogenrezeptorstatus und Tumortyp nur geringe Varianz.

Die Resultate der beiden Kohortenstudien^{7,8} zeigten Ergebnisse, die mit der Z0011 Studie weitgehend konsistent waren. Numerisch waren die 5-Jahres-Überlebensraten zwar deutlich niedriger als in der Z0011 Studie, was vermutlich auf die ungünstigere Prognose in diesen Populationen zurückzuführen ist, die Unterschiede im Gesamtüberleben zwischen den Behandlungsgruppen waren jedoch gering. In der methodisch besser durchgeführten der beiden Kohortenstudien, zeigte sich bei Patientinnen mit makroskopischem Lymphknotenbefall und alleiniger Sentinel-Lymphknoten-Biopsie eine 5-Jahres-Überlebensrate von 81,3% (95% CI 79,1-83,6).⁸ Im Vergleich dazu lag diese in der Gruppe mit kompletter Axilladisektion bei 81,8% (95% CI 81,2 – 82,4). Die adjustierte Hazard Ratio war nicht statistisch signifikant (Hazard Ratio 0,89; 95% KI 0,76 – 1,04). Die Ergebnisse dieser Studie für Patientinnen mit mikroskopischem Lymphknotenbefall zeigten ebenfalls ähnliche 5-Jahres-Überlebensraten zwischen den beiden Gruppen (88,6%; 95% KI 85,6 – 91,6 vs. 90,9%; 95% CI 89,3 – 92,4; adjustierte HR 0,84, 95% KI 0,6 – 1,19).

Eine Subgruppen Analyse dieser Studie beschränkte sich auf Patientinnen mit T1 oder T2 Stadien, um eine vergleichbare Population zu jener der Z0011 Studie herzustellen. Auch diese Resultate zeigten ähnliche 5-Jahres-Überlebensraten zwischen den beiden Behandlungsgruppen (Daten nicht berichtet).⁸

Jene retrospektive Kohortenstudie, die die SEER Datenbank als Datenquelle heranzog, zeigte ebenfalls keinen statistisch signifikanten Unterschied im Gesamtüberleben.⁷ Eine statistisch signifikante höhere brustkrebspezifische Überlebensrate (Hazard Ratio 1,3; 95% KI 1,1-1,6) bei Patientinnen mit kompletter Axilladisektion muss aufgrund des möglichen Bias-Risikos und der multiplen Subgruppenanalysen in dieser Studie mit Vorsicht interpretiert werden.

Lokalrezidiv

In der ZOO11 Studie zeigte die 5-Jahres-Lokal-Rezidiv-Rate ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen ($p = 0,11$).¹ Insgesamt hatten 1,6% (95% KI 0,7%-3,3%) der Patientinnen mit alleiniger Sentinel-Lymphknoten-Biopsie nach 5 Jahren ein Lokalrezidiv, verglichen mit 3,1% (95% CI 1,7%-5,2%) der Patientinnen in der Gruppe mit kompletter Axilladisektion (Odds Ratio 0,5; 95% KI 0,21-1,2). Aufgrund der geringen Fallzahlen (22/856) müssen diese Ergebnisse jedoch vorsichtig interpretiert werden.

Die beiden Beobachtungsstudien berichteten keine Ergebnisse über Lokalrezidive.

Regionalrezidiv

Ähnlich wie bei den Lokalrezidiven, gab es in der ZOO11 Studie auch bei den Regionalrezidiven keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen (0,9% bei alleiniger Sentinel-Lymphknoten-Biopsie vs. 0,5% bei kompletter Axilladisektion).¹ Aufgrund der sehr geringen Fallzahlen (6/856) müssen diese Ergebnisse jedoch vorsichtig interpretiert werden.

Eine der beiden Beobachtungsstudien bestätigt die Ergebnisse der ZOO11 und berichtet ebenfalls über ähnliche Raten an axillären mikrometastatischen Rezidiven (0,6% vs. 0,2%; $p=0,063$) bei Patientinnen mit alleiniger Sentinel-Lymphknoten-Biopsie oder kompletter Axilladisektion.⁸ Beide Beobachtungsstudien zeigen jedoch, dass Patientinnen mit Makrometastasen und alleiniger Sentinel-Lymphknoten-Biopsie, eine schlechtere Prognose in Bezug auf Lokalrezidive hatten als jene mit kompletter Axilladisektion (0,2% vs. 0,08%; $p = 0,02$).⁷

Rezidivfreies Überleben

Nur in der ZOO11 Studie werden Ergebnisse zu rezidivfreiem Überleben angeführt.¹ Dabei zeigten sich innerhalb von 5 Jahren ebenfalls keine wesentlichen oder statistisch signifikanten Unterschiede für rezidivfreies Überleben zwischen Patientinnen mit alleiniger Sentinel-Lymphknoten-Biopsie oder kompletter Axilladisektion (83,9% ,95% KI, 80,2%-87,9% vs. 82,2%; 95% CI, 78,3%-86,3%).¹

Die Hazard Ratio für rezidivfreies Überleben, adjustiert für adjuvante Therapie und Alter der Patientinnen, betrug 0,88 (95% KI 0,62-1,25; p=0,47). Zusätzliche statistische Adjustierungen bezüglich Tumorgöße, Östrogenrezeptorstatus, modifiziertem Bloom-Richardson Score und Tumortyp zeigte nur geringe Varianz der Ergebnisse.

Die beiden Beobachtungsstudien berichteten keine Ergebnisse über rezidivfreies Überleben.

Lebensqualität

In der ZOO11 Studie wurden keine Angaben über Unterschiede in der Lebensqualität zwischen den Behandlungsgruppen gemacht.¹ Da Nebenwirkungen von Operationen einen wesentlichen Einfluss auf die Lebensqualität der Patientinnen haben, haben wir für diesen Endpunkt auch Studien eingeschlossen, die in Populationen mit Sentinel-negativen Lymphknoten durchgeführt wurden.¹⁰⁻¹³ Die Lebensqualität der Patientinnen, die sich einer alleinigen Sentinel-Lymphknoten-Biopsie bzw. einer kompletten Axilladissektion unterzogen, wurde in allen Studien mit validierten, zum Teil brustkrebsspezifischen Lebensqualitäts-Skalen evaluiert. Bewertet wurden unter anderem körperliches, emotionales und soziales Wohlbefinden und kognitive Funktionen.

Ingesamt zeigten eine randomisierte kontrollierte Studie¹³ und drei weitere Kohortenstudien¹⁰⁻¹² mit insgesamt mehr als 1500 Patientinnen bessere eine Lebensqualität bei Frauen, an denen nur eine Sentinel-Lymphknoten-Biopsie durchgeführt wurde. Alle vier Studien wurden in Populationen mit Sentinel-positiven und Sentinel-negativen Patientinnen durchgeführt. In der randomisierten kontrollierte Studie (n=829) hatten Patientinnen mit alleiniger Sentinel-Lymphknoten-Biopsie zunächst statistisch signifikant bessere Werte (p=0,001) in Bezug auf Lebensqualität (Functional Assessment of Cancer Therapy-Breast [FACT-B+4] questionnaire) als Patientinnen mit kompletter Axilladissektion.¹³ Nach 12 Monaten erreichten beide Gruppen jedoch wieder präoperative Ausgangswerte. Die Kohortenstudien zeigten Ergebnisse, die mit jenen der randomisierten Studie weitgehend konsistent waren.¹⁰⁻¹²

3.1.3 Vergleichende Sicherheit von Sentinel-Lymphknoten-Biopsie und axillärer Dissektion

Die ZOO11 Studie bietet als einzige der drei eingeschlossenen Studien auch Evidenz über Nebenwirkungen der beiden therapeutischen Methoden. Um die Evidenzbasis zu erweitern, berichten wir daher in diesem Kapitel auch über Studien, die zwar den Einschlusskriterien nicht zur Gänze entsprechen (z.B. Studien in Patientinnen mit Sentinel-negativen Befunden), die jedoch trotzdem wertvolle Information über die vergleichende Sicherheit und die vergleichende Rate an Nebenwirkungen zwischen den beiden Operationsmethoden liefern können.

Lymphödem

Das Risiko 6 Monate postoperativ an Lymphödem zu leiden ist laut einer Meta-Analyse⁹ von 2,154 Patientenergebnissen aus fünf randomisierten kontrollierten Studie (inklusive der ZOO11 Studie) bei alleiniger Sentinel-Lymphknoten-Biopsie um 70% statistisch signifikant geringer als bei kompletter Axilladisektion (OR 0,3; 95% KI 0,14-0,66;p=0,003).⁹ Dieses Ergebnis deckt sich mit einer prospektiven Kohortenstudie.¹¹ In der ZOO11-Studie zeigte ein Vergleich der beiden Therapiegruppen nach 6 Monaten postoperativ keine statistisch signifikanten Unterschiede, nach 12 Monaten hatten Patientinnen mit alleiniger Sentinel-Lymphknoten-Biopsie ein statistisch signifikant geringeres Risiko an Lymphödem zu leiden, als Patientinnen mit kompletter Axilladisektion (2% vs. 13%; OR 0,15; 95% KI 0,06-0,35, p<0,0001).³

Bewegungseinschränkungen

Zwei randomisierte kontrollierte Studien und eine prospektive Kohortenstudie (insgesamt mehr als 1400 Patientinnen) untersuchten postoperative Bewegungseinschränkungen.^{11,13,14} Postoperative Bewegungseinschränkungen wurden im Rahmen der kompletten Axilladisektion in allen Studien statistisch signifikant häufiger dokumentiert als bei alleiniger Sentinel-Lymphknoten-Biopsie (p<0,001; Daten nicht berichtet). Bei jenen Patientinnen, die mittels einer alleinigen Sentinel-Lymphknoten-Biopsie behandelt worden waren, war das Risiko, eine Bewegungseinschränkung durch den Eingriff zu erleiden, um 73% niedriger als bei jenen, die sich einer kompletten Axilladisektion unterzogen hatten (Odds Ratio: 0,27; 95% KI 0,16-0,46).

Parästhesien

Das Risiko einer postoperativen Parästhesie ist bei alleiniger Sentinel-Lymphknoten-Biopsie ist statisch signifikant geringer als bei kompletter Axilladisektion. Eine Meta-Analyse von 5 randomisierten kontrollierten Studien⁹ mit 3,265 Patientinnen zeigte eine 75% geringeres Risiko, 6 Monate postoperativ an einer Oberarm-Parästhesie zu leiden (Odds Ratio 0,25; 95% KI 0,10-0,59, p=0,0018).⁹ Eine randomisierte kontrollierte Studie berichtete, dass es bei 22,6% der kompletten Axilladisektionen zu einer Durchtrennung des Nervus Intercostobrachialis kam (5,3% bei alleiniger Sentinel-Lymphknoten-Biopsie).¹³

Wundinfektionen

Wundinfektionen traten bei dem im Vergleich zur Sentinel-Lymphknoten-Biopsie, chirurgisch ausgedehnteren Eingriff der kompletten Axilladisektion häufiger auf. Eine Meta-Analyse⁹ von 3 randomisierten kontrollierten Studien mit 2,781 Patientinnen, zeigte ein 42% niedrigeres Risiko für Wundinfektionen bei Sentinel-Lymphknoten-Biopsie (Odds Ratio 0,58; 95% KI 0,42-0,8; p=0,0011).⁹ In der Z0011 Studie hatten 3% der Patientinnen mit alleiniger Sentinel-Lymphknoten-Biopsie postoperative Wundinfektionen, im Vergleich zu 8% der Patientinnen mit kompletter Axilladisektion (Odds Ratio 0,33; 95% KI 0,16-0,68; p=0,0026).

Tabelle 3: GRADE Evidenzprofil der wichtigsten Endpunkte

Anzahl der Studien	Qualität der Evidenz					Anzahl Patientinnen			Vergleichender Effekt	Qualität der Evidenz		Wichtigkeit des Endpunkts
	Studiendesign	Studienqualität	Konsistenz der Evidenz	Direktheit der Evidenz	Unpräzise oder spärliche Datenlage	Andere Gesichtspunkte	Alleinige Sentinel-Lymphknoten-Biopsie	Axilläre Dissektion	Effekt (95% KI)	Evidenz	Evidenz	
5-Jahres-Überlebensrate (RCT)												
1	Randomisierte Studien (Giuliano 2011)	Keine schwerwiegende Limitierung ¹	Keine Inkonsistenzen der Ergebnisse	Keine Ungewissheit bezüglich der Direktheit der Evidenz	Unpräzise oder spärliche Datenlage	Keine	403/436 (92,5%)	386/420 (91,8%)	Hazard Ratio 0.87 (0.62-1.23)	• • • •	MITTLERE QUALITÄT	KRITISCH
5-Jahres-Überlebensrate (Beobachtungsstudien)												
2	Beobachtungsstudien (Yi 2010; Biliomorja 2009)	Schwerwiegende Limitierung ²	Keine Inkonsistenzen der Ergebnisse	Ungewissheit bezüglich der Direktheit der Evidenz ³	Unpräzise oder spärliche Datenlage	Keine	Keine Angaben	Keine Angaben	Hazard Ratios von 0.84 bis 1.3	• • • •	SEHR GERINGE QUALITÄT	KRITISCH

¹ Studienteilnehmerinnen und Personen, die die Endpunkte erhoben haben waren nicht verblindet; Drop-out: 19,2% (hohe Drop-Out Rate im Vergleich zur geringen Ereignisrate)

² retrospektive Kohortenstudien, Verteilung der prognostischen Faktoren ist unterschiedlich zwischen den Gruppen, unklar wie die Endpunkte erhoben wurden

³ Population entspricht nicht der Population der Zoo111-Studie: Mehr Patientinnen mit T3-Tumor (zwischen 2,6 und 7,2%); Anteil an Mastektomie zwischen 18,6-50,4%; Datenbankeinträge

Anzahl der Studien	Studiendesign	Studienqualität	Konsistenz der Evidenz	Direktheit der Evidenz	Unpräzise oder spärliche Datenlage	Andere Gesichtspunkte	Alleinige Sentinel-Lymphknoten-Biopsie	Axilläre Dissektion	Effekt (95% KI)	Qualität der Evidenz	Wichtigkeit des Endpunktes
2.1 Lokalrezidiv (RCT)											
1 (Giuliano 2010; Giuliano 2011)	Randomisierte Studien	Keine schwerwiegende Limitierung	Keine wichtigen Inkonsistenzen der Ergebnisse	Keine Ungewissheit bezüglich der Direktheit der Evidenz	Unpräzise oder spärliche Datenlage	Keine	7/436 (1.6%)	15/420 (3.6%)	Odds Ratio 0,5 (0,21-1,2)	MITTLERE QUALITÄT	KRITISCH
Regionalrezidiv (RCT)											
1 (Giuliano 2010; Giuliano 2011)	Randomisierte Studie	Keine schwerwiegende Limitierung	Keine wichtigen Inkonsistenzen der Ergebnisse	Keine Ungewissheit bezüglich der Direktheit der Evidenz	Unpräzise oder spärliche Datenlage	Keine	4/436 (0,9%)	2/420 (0,5%)	Odds Ratio 1,9 (0,95-10,62)	MITTLERE QUALITÄT	KRITISCH
2 (Yi 2010; Bilimoria 2009)	Beobachtungsstudien	Schwerwiegende Limitierung ⁴	Keine wichtigen Inkonsistenzen der Ergebnisse	Ausgeprägte Ungewissheit bezüglich der Direktheit der Evidenz ⁵	Unpräzise oder spärliche Datenlage	Keine	3/530 (0,6%)	3/1673 (0,2%)	Hazard Ratios zwischen 0,3 und 0,58 ⁶	SEHR GERINGE QUALITÄT	KRITISCH

⁴ retrospektive Kohortenstudien, Verteilung der prognostischen Faktoren ist unterschiedlich zwischen den Gruppen, unklar wie die Endpunkte erhoben wurden

⁵ Population entspricht nicht der Population der Z0011-Studie: Mehr Patientinnen mit T3-Tumor (zwischen 2,6 und 7,2%); Anteil an Mastektomie zwischen 18,6-50,4%; Datenbankeinträge

⁶ nur für Patientinnen mit makroskopischem Lymphknotenbefall

Anzahl der Studien	Studiendesign	Studienqualität	Konsistenz der Evidenz	Direktheit der Evidenz	Unpräzise oder spärliche Datenlage	Andere Gesichtspunkte	Alleinige Sentinel-Lymphknoten-Biopsie	Axilläre Dissektion	Effekt (95% KI)	Qualität der Evidenz	Wichtigkeit des Endpunktes
Rezidivfreies Überleben (RCT)											
1 (Giuliano 2011)	Randomisierte Studie	Keine schwerwiegende Limitierung	Keine wichtigen Inkonsistenzen der Ergebnisse	Keine Ungewissheit bezüglich der Direktheit der Evidenz	Unpräzise oder spärliche Datenlage	Keine	366/436 (83,9%)	345/420 (82,2%)	Hazard Ratio 0,88 (0,62-1,25)	MITTLERE QUALITÄT	KRITISCH
Lebensqualität (RCT)											
1 (Fléissig 2006)	Randomisierte Studie	Keine schwerwiegende Limitierungen	Keine wichtigen Inkonsistenzen der Ergebnisse	Ungewissheit bezüglich der Direktheit der Evidenz ⁷	Unpräzise oder spärliche Datenlage	Keine	Keine Angaben	Keine Angaben	Signifikant bessere Lebensqualität mit Sentinel-Lymphknoten-Biopsie	MITTLERE QUALITÄT	KRITISCH

⁷ Patientinnen mit Sentinel-negativem Befund; 2% haben T3-Tumor, 7-10% hatten eine Mastektomie

Anzahl der Studien	Studiendesign	Studienqualität	Konsistenz der Evidenz	Direktheit der Evidenz	Unpräzise oder spärliche Datenlage	Andere Gesichtspunkte	Alleinige Sentinel-Lymphknoten-Biopsie	Axilläre Dissektion	Effekt (95% KI)	Qualität der Evidenz	Wichtigkeit des Endpunktes
Lebensqualität (Beobachtungsstudien)											
3 (Dabakuyo 2009; Chen 2009; Kootstra 2008)	Beobachtungsstudien	Schwerwiegende Limitierung ⁸	Keine wichtigen Inkonsistenzen der Ergebnisse	Ausgeprägte Ungewissheit bezüglich der Direktheit der Evidenz ⁹	Keine unpräzise oder spärliche Datenlage	Keine	Keine Angaben	Keine Angaben	Signifikant bessere Lebensqualität mit Sentinel-Lymphknoten-Biopsie	SEHR GERINGE QUALITÄT	KRITISCH
Lymphödem (RCT)											
5 (Kell 2010)	Randomisierte Studien	Keine schwerwiegende Limitierung	Keine wichtigen Inkonsistenzen der Ergebnisse	Ungewissheit bezüglich der Direktheit der Evidenz ¹⁰	Keine unpräzise oder spärliche Datenlage	Keine	Keine Angaben	Keine Angaben	Odds Ratio 0,3 (0,14-0,66)	MITTLERE QUALITÄT	WICHTIG
Lymphödem (Beobachtungsstudien)											
1 (Chen 2009)	Beobachtungsstudie	Keine schwerwiegende Limitierung	Keine wichtigen Inkonsistenzen der Ergebnisse	Ungewissheit bezüglich der Direktheit der Evidenz ¹¹	Unpräzise oder spärliche Datenlage	Keine	Keine Angaben	Keine Angaben	Odds Ratio 0,14 (0,04-0,51)	SEHR GERINGE QUALITÄT	WICHTIG

⁸ Confounder wurden nicht in der statistischen Analyse miteinbezogen; die Verteilung der prognostischen Faktoren ist zwischen den Gruppen unterschiedlich (z.B. Tumorausdehnung und Differenzierungsgrad, adjuvante Therapien)

⁹ Populationen mit 29-60% Mastektomie; Patientinnen mit sentinel-positiven und sentinel-negativen Lymphknoten; in #90 und #55 wurden 3 Studiengruppen miteinander verglichen (ALND, SNB, SNB+ALND)

¹⁰ Patientinnen mit Sentinel-positivem und Sentinel-negativem Lymphknotenstatus

Anzahl der Studien	Studiendesign	Studienqualität	Konsistenz der Evidenz	Direktheit der Evidenz	Unpräzise oder spärliche Datenlage	Andere Gesichtspunkte	Alleinige Sentinel-Lymphknoten-Biopsie	Axilläre Dissektion	Effekt (95% KI)	Qualität der Evidenz	Wichtigkeit des Endpunktes
Bewegungseinschränkungen (RCT)											
2 (International Breast Cancer Study Group 2006; Fleissig 2006)	Randomisierte Studien	Schwerwiegende Limitierung ¹²	Keine wichtigen Inkonsistenzen der Ergebnisse	Keine Ungewissheit bezüglich der Direktheit der Evidenz	Keine unpräzise oder spärliche Datenlage	Keine	25/168 (14,9%)	64/163 (39,3%) ¹³	Odds Ratio 0,27 (0,16-0,46)	MITTLERE QUALITÄT	WICHTIG
Bewegungseinschränkungen (Beobachtungsstudien)											
1 (Chen 2009)	Beobachtungsstudien	Schwerwiegende Limitierung ¹⁴	Keine wichtigen Inkonsistenzen der Ergebnisse	Ungewissheit bezüglich der Direktheit der Evidenz	Unpräzise oder spärliche Datenlage	Keine	Keine Angaben	Keine Angaben	Geringe Bewegungs-einschränkung en bei alleiniger Sentinel-Lymphknoten-Biopsie	SEHR GERINGE QUALITÄT	WICHTIG

¹² keine genaue Angabe, ob Endpunkte auf die selbe Art und Weise und verblindet beurteilt wurden
¹³ nur Daten von International Breast Cancer Study Group 2006

¹⁴ hohe Drop-out Rate, Counterfunder nicht in statistischer Analyse berücksichtigt, keine genauen Angaben ob Endpunkte auf dieselbe Art und Weise und verblindet erhoben wurden

Anzahl der Studien	Studiendesign	Studienqualität	Konsistenz der Evidenz	Direktheit der Evidenz	Unpräzise oder spärliche Datenlage	Andere Gesichtspunkte	Alleinige Sentinel-Lymphknoten-Biopsie	Axilläre Dissektion	Effekt (95% KI)	Qualität der Evidenz	Wichtigkeit des Endpunktes
Parästhesien (RCT)											
5	Randomisierte Studien	Keine schwerwiegende Limitierung	Keine wichtigen Inkonsistenzen der Ergebnisse	Ungewissheit bezüglich der Direktheit der Evidenz	Keine unpräzise oder spärliche Datenlage	Keine	Keine Angaben	Keine Angaben	OR 0,25 (0,10- 0,59)	• • • • • MITTLERE QUALITÄT	WICHTIG
Wundinfektionen (RCT)											
3	Randomisierte Studien	Keine schwerwiegende Limitierung	Keine wichtigen Inkonsistenzen der Ergebnisse	Ungewissheit bezüglich der Direktheit der Evidenz	Keine unpräzise oder spärliche Datenlage	Keine	Keine Angaben	Keine Angaben	OR 0,58 (0,42-0,80)	• • • • • MITTLERE QUALITÄT	WICHTIG
Wundinfektionen (Beobachtungsstudien)											
1	Beobachtungsstudie	Schwerwiegende Limitierung ¹⁵	Keine wichtigen Inkonsistenzen der Ergebnisse	Ausgeprägte Ungewissheit bezüglich der Direktheit der Evidenz ¹⁶	Unpräzise oder spärliche Datenlage	Keine	3/54 (5,6%)	12/56 (21,4%)	OR: 0,22 (0,06-0,81)	• • • • • SEHR GERINGE QUALITÄT	WICHTIG

¹⁵ keine genaue Angabe, ob Endpunkte auf die selbe Art und Weise und verblindet beurteilt wurden

¹⁶ Populationen mit 29-60% Mastektomie; Patientinnen mit sentinel-positiven und sentinel-negativen Lymphknoten; in #90 wurden 3 Studiengruppen miteinander verglichen (ALND, SNB, SNB+ALND)

4 Diskussion

Die Grundlage jeder evidenzbasierten Empfehlung muss ein genaues Abwägen des vorhandenen Nutzen- und Schadenspotenzials der bewerteten Maßnahmen sein. Wissenschaftliche Evidenz ist dabei eine wesentliche Säule. Für die Entscheidungsfindung beim Erstellen einer Empfehlung müssen aber auch andere Aspekte wie Patientenwerte oder klinische Erfahrung/Relevanz mit in Betracht gezogen werden, vor allem wenn adäquate wissenschaftliche Evidenz nur eingeschränkt vorhanden ist.

Bei der vorliegenden Bewertung der Evidenz zeigte sich zusammenfassend, dass aufgrund der vorliegenden Studien keine wesentlichen Unterschiede in der Wirksamkeit (z.B. 5-Jahresüberlebensraten) der verglichenen Behandlungen vorhanden waren. Die alleinige Sentinel-Lymphknoten-Biopsie hatte jedoch ein deutlich geringeres Risiko für Nebenwirkungen (z.B. Lymphödem, Wundinfektionen), als die komplette Axilladissektion. Diese Ergebnisse spiegeln sich auch in einer besseren Lebensqualität bei Frauen mit Sentinel-Lymphknoten-Biopsie im Vergleich zu Frauen mit kompletter Axilladissektion, wider. Tabelle 4 fasst die Ergebnisse für die wichtigsten Endpunkte zusammen.

Tabelle 4: Gegenüberstellung der vergleichenden Wirksamkeit und Sicherheit von alleiniger Sentinel-Lymphknoten-Biopsie und kompletter Axilladisektion

Endpunkte	Ähnliche Effekte zwischen beiden Methoden	Vorteil für Axilladisektion	Vorteil für Sentinel-Lymphknoten-Biopsie	Qualität der Evidenz
5-Jahres Überlebensrate	✓			mittel
Lokalrezidiv	✓			mittel
Regionalrezidiv	✓			mittel
Rezidivfreies Überleben	✓			mittel
Lebensqualität			✓	mittel
Lymphödem			✓	mittel
Bewegungseinschränkungen			✓	mittel
Parästhesien			✓	mittel
Wundinfektionen			✓	mittel

Eine Abwägung des vergleichenden Nutzen- und Schadenspotenzials der beiden Methoden würde daher für einen Netto-Nutzen zugunsten der alleinigen Sentinel-Lymphknoten-Biopsie sprechen. Die Qualität der zugrundeliegenden Evidenz wurde hierbei mit „mittel“ beurteilt. In anderen Worten, die Einschätzung des Netto-Nutzens kann nicht mit absoluter Sicherheit vorgenommen werden. Es ist wahrscheinlich, dass zukünftige Studien einen wichtigen Einfluss auf diese Einschätzung haben werden und dass sich manche Effekte möglicherweise verändern werden. Umgekehrt gibt es jedoch keine Evidenz, die auf einen Netto-Nutzen der kompletten Axilladisektion hinweisen würde.

Bei einer Abwägung des vergleichenden Nutzen- und Schadenspotenzials müssen Stärken und Schwächen der vorhandenen Evidenz in Betracht gezogen werden.

Eine der Stärken der vorliegenden Evidenz ist, dass sich die Ergebnisse bezüglich Wirksamkeit auf eine randomisierte kontrollierte Studie und zwei retrospektive Kohortenstudien mit Daten von insgesamt mehr als 128.000 Patientinnen beziehen.

Zufallseffekte können daher weitgehend ausgeschlossen werden. Weiters zeigte sich sowohl bei der vergleichenden Wirksamkeit, als auch bei der vergleichenden Sicherheit eine klare Konsistenz der Ergebnisse. Das heißt trotz methodischer Einschränkungen der Einzelstudien, war das Gesamtergebnis stabil. Eindeutig ist dabei vor allem die Evidenz hinsichtlich des höheren Risikos für Nebenwirkungen, die die komplette Axilladissektion mit sich bringt. Eine erhöhte Rate an Lymphödemen, Bewegungseinschränkungen, Parästhesien der oberen Extremität und Wundinfektionen bei einem ausgedehnten chirurgischen Eingriff sind auch mit einer Einschränkung der Lebensqualität verbunden.

Als Schwächen der vorliegenden Evidenz, sind einerseits methodische Unklarheiten (z.B. Geheimhaltung der Randomisierungssequenz) bei der ZOO11 Studie zu nennen, andererseits generelle Einschränkungen durch Störfaktoren bei Beobachtungsstudien. Die fehlende Power der ZOO11 Studie führt zwar zu mangelnder Präzision der Ergebnisse (weite Konfidenzintervalle), kann aber nicht als methodische Schwäche gewertet werden, die das Gesamtergebnis verzerren könnte. Die fehlende Verblindung kann bei Endpunkten, die einen gewissen subjektiven Spielraum zulassen (z.B. Rate der Rezidive, Nebenwirkungen) zu Verzerrungen führen. Bei der 5-Jahres Überlebensrate ist jedoch kein negativer Einfluss von fehlender Verblindung zu erwarten.

Wie bei allen Studien, sind statistische Ergebnisse mit Unsicherheiten in Bezug auf die Größe des Effektes behaftet. Bei der 5-Jahres Überlebensrate zeigte die ZOO11 Studie keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsmethoden. Die Konfidenzintervalle schlossen jedoch Bereiche ein, die klinisch relevante Unterschiede bieten würden. Durch die Breite der Konfidenzintervalle könnte sowohl für die Sentinel-Lymphknoten-Biopsie als auch für die komplette Axilladissektion ein Überlebensvorteil resultieren. Diese Varianz erstreckt sich von einer 38% höheren 5-Jahres-Überlebensrate für Sentinel-Lymphknoten-Biopsie, bis zu einer 23% höheren 5-Jahres-Überlebensrate für komplette Axilladissektion.

Bei der Erstellung von Empfehlungen unterscheidet GRADE zwischen „starken“ und „schwachen“ Empfehlungen. (siehe Tabelle 5) Die vorliegende Evidenz ist aufgrund der mangelnden Präzision der Ergebnisse für eine „starke Empfehlung“ wahrscheinlich nicht geeignet. Es kann nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden, dass komplette Axilladissektion nicht doch zu besseren Überlebensraten und geringeren Rezidiven führt (Das äußere Limit des Konfidenzintervalls schließt auch eine 23%-ige

Verbesserung der 5-Jahresüberlebensrate mit ein). Eine „schwache Empfehlung“ wäre aufgrund der vorhandenen Evidenz wahrscheinlich vertretbar. GRADE definiert eine „schwache Empfehlung“ dahingehend, dass die Empfehlung wahrscheinlich zu einem Netto-Nutzen führt, dass jedoch eine gewisse Unsicherheit gegeben ist.

Tabelle 5: Bestimmungsfaktoren der Stärke der Evidenz

Faktor	Beschreibung
Gleichgewicht zwischen erwünschten und unerwünschten Effekten	Je größer der Unterschied zwischen erwünschten und unerwünschten Effekten, desto größer die Wahrscheinlichkeit einer stärkeren Empfehlung
Qualität der Evidenz	Je höher die Qualität der Evidenz, desto höher die Wahrscheinlichkeit einer stärkeren Empfehlung
Patientenwerte und Präferenzen	Je mehr Patientenwerte und -Präferenzen variieren, desto größer ist die Unsicherheit bezüglich Patientenwerten , und desto wahrscheinlicher eine schwache Empfehlung
Kosten	Je höher die Kosten einer Empfehlung, desto größer die benötigten Ressourcen, desto weniger wahrscheinlich ist eine stärkere Empfehlung

5 Referenzen

1. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. Feb 9 2011;305(6):569-575.
2. Giuliano AE, McCall L, Beitsch P, et al. Locoregional recurrence after sentinel lymph node dissection with or without axillary dissection in patients with sentinel lymph node metastases: the American College of Surgeons Oncology Group Z0011 randomized trial. *Annals of surgery*. Sep 2010;252(3):426-432; discussion 432-423.
3. Lucci A, McCall LM, Beitsch PD, et al. Surgical complications associated with sentinel lymph node dissection (SLND) plus axillary lymph node dissection compared with SLND alone in the American College of Surgeons Oncology Group Trial Z0011. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. Aug 20 2007;25(24):3657-3663.
4. The Cochrane Library. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions - Version 5.1.0. (updated March 2011). 2011; <http://www.cochrane-handbook.org/>. Accessed 28.09.2011, 2011.
5. Deeks JJ, Dinnes J, D'Amico R, et al. Evaluating non-randomised intervention studies. *Health Technol Assess*. 2003;7(27):iii-x, 1-173.
6. Falck-Ytter Y, Antes G, Oxman A, Guyatt G, Schünemann H, GRADE Working Group. Qualität der Evidenz und Stärke von Empfehlungen für medizinische Entscheidungen.
7. Yi M, Giordano SH, Meric-Bernstam F, et al. Trends in and outcomes from sentinel lymph node biopsy (SLNB) alone vs. SLNB with axillary lymph node dissection for node-positive breast cancer patients: experience from the SEER database. *Annals of surgical oncology*. Oct 2010;17 Suppl 3:343-351.
8. Bilimoria KY, Bentrem DJ, Hansen NM, et al. Comparison of sentinel lymph node biopsy alone and completion axillary lymph node dissection for node-positive breast cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. Jun 20 2009;27(18):2946-2953.
9. Kell MR, Burke JP, Barry M, Morrow M. Outcome of axillary staging in early breast cancer: a meta-analysis. *Breast cancer research and treatment*. Apr 2010;120(2):441-447.
10. Dabakuyo TS, Fraise J, Causeret S, et al. A multicenter cohort study to compare quality of life in breast cancer patients according to sentinel lymph node biopsy or axillary lymph node dissection. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. Aug 2009;20(8):1352-1361.
11. Chen JJ, Huang XY, Liu ZB, et al. Sentinel node biopsy and quality of life measures in a Chinese population. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. Sep 2009;35(9):921-927.
12. Kootstra J, Hoekstra-Weebers JE, Rietman H, et al. Quality of life after sentinel lymph node biopsy or axillary lymph node dissection in stage I/II breast cancer patients: a prospective longitudinal study. *Annals of surgical oncology*. Sep 2008;15(9):2533-2541.
13. Fleissig A, Fallowfield LJ, Langridge CI, et al. Post-operative arm morbidity and quality of life. Results of the ALMANAC randomised trial comparing sentinel node biopsy with standard axillary treatment in the management of patients with early breast cancer. *Breast cancer research and treatment*. Feb 2006;95(3):279-293.

-
14. Rudenstam CM, Zahrieh D, Forbes JF, et al. Randomized trial comparing axillary clearance versus no axillary clearance in older patients with breast cancer: first results of International Breast Cancer Study Group Trial 10-93. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. Jan 20 2006;24(3):337-344.

6 Appendizes

6.1 Appendix A: Suchstrategie

Die erste Datenbankabfrage erfolgte am 23. August 2011. In den Tabellen (Tabelle 6, Tabelle 7, Tabelle 8) findet sich die detaillierte Suchstrategie. In der PubMed-Suche wurden 188 Titel gefunden, in der Cochrane Library 25 und in EMBASE 78; vor dem Löschen der Duplikate.

Tabelle 6: Detaillierte Suchstrategie für PubMed-Suche am 23.08.2011

ID	Suche	Ergebnisse
#1	Search invasive[All Fields] AND ("breast neoplasms"[MeSH Terms] OR "breast neoplasms"[All Fields] OR "breast cancer"[All Fields])	15033
#2	Search "Carcinoma, Lobular"[Mesh]	3008
#3	Search "lobular neoplasia"	167
#4	Search "infiltrating lobular carcinoma"	254
#5	Search "Breast Neoplasms"[Mesh]	183800
#6	Search #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	185445
#7	Search #6 Limits: Humans	176167
#8	Search ((#7) AND "2006/01/01"[Publication Date] : "3000"[Publication Date]) AND "o"[Publication Date] : "3000"[Publication Date]	48352
#9	Search "sentinel lymph node biopsy"[MeSH Terms] OR "sentinel lymph node biopsy"[All Fields] OR "sentinel node biopsy"[All Fields] OR ("Sentinel Lymph Node" OR "Sentinel Node") AND "Biopsy"[MeSH]	7446
#10	Search #8 AND #9	1690
#11	Search "Axillary node dissection" OR ("axilla"[MeSH Terms] OR "axilla"[All Fields] OR "axillary"[All Fields]) AND node[All Fields] AND ("dissection"[MeSH Terms] OR "dissection"[All Fields])	3503
#12	Search "Lymph Node Excision"[Mesh]	29914
#13	Search #10 AND #11 AND #12	629
#14	Search "Randomized Controlled Trial"[Publication Type] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR "Single-Blind Method"[Mesh] OR "Double-Blind Method"[Mesh] OR "Random Allocation"[Mesh]	453403
#15	Search "meta-analysis"[Publication Type] OR "meta-analysis as topic"[MeSH Terms] OR "meta-analysis"[All Fields]	49529
#16	Search "Comparative Study"[Publication Type] OR "comparative study"	1543046
#17	Search ("review"[Publication Type] AND "systematic"[tiab]) OR "systematic review"[All Fields] OR ("review literature as topic"[MeSH AND "systematic"[tiab])	42225
#18	Search #13 AND (#14 OR #15 OR #16 OR #17)	146
#19	Search #13 Limits: Clinical Trial, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Clinical Trial, Phase I, Clinical Trial, Phase II, Clinical Trial, Phase III, Clinical Trial, Phase IV, Comparative Study, Controlled Clinical Trial, Multicenter Study	172
#20	Search #18 OR #19	188

Tabelle 7: Detaillierte Suchstrategie für Cochrane-Suche am 23.08.2011

ID	Suche	Ergebnisse
#1	invasive[All Fields] AND ("breast neoplasms"[MeSH Terms] OR "breast neoplasms"[All Fields] OR "breast cancer"[All Fields])	571
#2	"Carcinoma, Lobular"[Mesh]	73
#3	"lobular neoplasia"	3
#4	"infiltrating lobular carcinoma"	1
#5	"Breast Neoplasms"[Mesh]	7374
#6	(#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5)	7533
#7	"Humans"[Mesh]	412673
#8	(#6 AND #7)	6867
#9	(#8), from 2006 to 2011	2185
#10	"Randomized Controlled Trial"[Publication Type] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR "Single-Blind Method"[Mesh] OR "Double-Blind Method"[Mesh] OR "Random Allocation"[Mesh]	345131
#11	"meta-analysis"[Publication Type] OR "meta-analysis as topic"[MeSH Terms] OR "meta-analysis"[All Fields]	17428
#12	("review"[Publication Type] AND "systematic"[tiab]) OR "systematic review"[All Fields] OR ("review literature as topic"[MeSH AND "systematic"[tiab])	27396
#13	"Comparative Study"[Publication Type]	136470
#14	(#9 AND (#10 OR #11 OR #12 OR #13))	1886
#15	"sentinel lymph node biopsy"[MeSH Terms] OR "sentinel lymph node biopsy"[All Fields] OR "sentinel node biopsy"[All Fields] OR (("Sentinel Lymph Node" OR "Sentinel Node") AND "Biopsy"[MeSH])	267
#16	"Axillary node dissection" OR ("axilla"[MeSH Terms] OR "axilla"[All Fields] OR "axillary"[All Fields]) AND node[All Fields] AND ("dissection"[MeSH Terms] OR "dissection"[All Fields])	361
#17	"Lymph Node Excision"[Mesh]	749
#18	(#14 AND #15 AND #16 AND #17)	25

Tabelle 8: Detaillierte Suchstrategie für Cochrane-Suche am 23.08.2011

ID	Suche	Ergebnisse
1	'breast cancer'/exp AND 'sentinel lymph node biopsy'/exp AND ([embase]/lim OR [embase classic]/lim)	2,848
2	'lymph node dissection'/exp AND 'axillary lymph node'/exp AND ([embase]/lim OR [embase classic]/lim)	2,797
3	'axillary lymph node'/exp AND 'dissection'/exp AND ([embase]/lim OR [embase classic]/lim)	171
4	#2 OR #3	2,921
5	'lymphadenectomy'/exp OR ('excision'/exp AND 'lymph node'/exp) AND [embase]/lim OR [embase classic]/lim)	28,947
6	#1 AND #4 AND #5	817
7	#1 AND #4 AND #5 AND 'human'/de AND (2006:py OR 2007:py OR 2008:py OR 2009:py OR 2010:py OR 2011:py) AND ('article'/it OR 'review'/it)	379
8	'randomized controlled trial'/exp OR 'randomized controlled trial (topic)'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'randomization'/exp OR 'meta analysis'/exp OR 'comparative study'/exp OR 'systematic review'/exp	1,297,421
9	#7 AND #8	78

6.2 Appendix B: Evidenztabelle

Gesamtüberlebens- und Rezidivrate (Axilläre Dissektion vs. alleinige Sentinelknotenexzision)

Studie/Intervention	Informationen zur Studie	Endpunkte	Bias-Risiko
<p>(Z0011) Giuliano et al, 2010+2011^{1,2} RCT 891 Pat. randomisiert, ITT-Analyse für:</p> <p>Gruppe I:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 420 Pat: SNB+ALND <p>Gruppe II:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 436 Pat.: SNB <p><i>In beiden Gruppen Pat. mit Sentinelpos- LK</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • Insgesamt Population mit prognostisch günstigeren Merkmalen (vorwiegend T1, Differenzierungsgrad I+II, Hormon-Rezeptor positiv, zu 60% keine lymphovaskuläre Invasion, Einschlusskriterium: nicht mehr als 1-2 positive Sentinel-LK) • Gruppe II anteilig etwas mehr Mikrometastasen: 44,8% vs. 37,5% Gruppe I • Drop-Out-Rate: <ul style="list-style-type: none"> • 103 ungeeignete Pat. (erfüllten Einschlusskriterien nicht) • Gruppe I: 92 Pat. lost to Follow-Up • Gruppe II: 74 Pat. lost to Follow-Up • Unklar ob 103 ineligiible Patienten in diesen Zahlen inkludiert sind. • Merkmale der Pat., deren Ergebnisse nicht verfügbar waren? 	<p>Lokalrezidiv: Brust - ITT 5-Jahres-Follow-Up SNB+ALND: 3,1% (95% KI 1,7-5,2%) vs. SNB: 1,6% (95%KI 0,7%-3,3%) p=0,11 Median Follow-Up 6,3 Jahre SNB: 1,8% vs. SNB+ALND: 3,6%</p> <p>Regionalrezidiv: ipsilaterale Achsel- oder supraklavikuläre Lymphknoten - ITT SNB: 0,9% vs. SNB+ALND: 0,5%; p=0,45</p> <p>Lokoregionär: Lokal- und Regionalrezidiv Per treated Analyse SNB+ALND: 16 (4,1%) von 388 Pat. (89%) vs. SNB: 12 (2,8%) von 425 Pat. (97,5%)</p> <p>Disease Free Survival 5-year-disease-free-survival: SNB: 83,9%; 95% KI 80,2%-87,9% SNB+ ALND: 82,2%; 95% KI 78,3%-86,3%; p=0,14 Hazard Ratio for disease free survival (95% KI): <i>Adjusted für:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Adjuvante Therapie (Chemotherapie, Hormontherapie und/oder Bestrahlung) und Alter:</i> Gruppe II vs. Gruppe I: 0,88 (0,62-1,25) für n=839 Patienten, 127 Events; p=0,47 • <i>Adjuvante Therapie, Alter und Tumorgröße:</i> Gruppe II vs. Gruppe I: 0,86 (0,6-1,22) für 818 Patienten, 125 Events; p= 0,4 	<p>Bias-Risiko unklar Die Drop Out-Rate von jedenfalls 19,2% ist für die geringe Ereignis-rate der Lokoregionären Rezidivrate und der 5-Jahres-Überlebensrate in Relation sehr hoch.</p> <p>Externe Validität Insgesamt Population mit prognostisch günstigen Merkmalen.</p> <p>Lt. #22 ist bei der nach BET durchgeführten Tangentialfeldbestrahlung der Brust möglich, dass ein erheblicher Teil der Axilla mitbestrahlt wurde.</p>

Fortsetzung

(Z0011)

Giuliano et al, 2010+2011^{1,2}

RCT

- *Adjuvante Therapie, Alter und Östrogenrezeptor-Status:* Gruppe II vs. Gruppe I: 0,84 (0,58-1,2) für 778 Patienten, 117 Events
p= 0,33
- *Adjuvante Therapie, Alter und modifizierter Bloom-Richardson score 1 vs. 2 vs. 3:* Gruppe II vs. Gruppe I für 839 Patienten, 127 Events : 0,87 (0,61-1,23); p=0,43
- *Adjuvante Therapie, Alter and Tumor-Typ – ductal vs. lobular vs. andere:* Gruppe II vs. Gruppe I für 839 Patienten, 127 Events: 0,89 (0,62-1,27); p=0,52

Mortalität/Überlebensrate

Median Follow-Up 6,3 Jahre (IQR 5,2 – 7,7):

SNB+ALND: 52, SNB: 42

5-Jahres-Überlebensrate:

SNB+ALND: 91,8%; 95% KI 89,1%-94,5%

SNB: 92,5%; 95% KI 90,0%-95,1%

Hazard Ratio for Overall Survival (90% KI) :

Adjustiert für:

- *Adjuvante Therapie (Chemotherapie, Hormontherapie und/oder Bestrahlung) und Alter:* Gruppe II vs. Gruppe I: 0,87 (0,62-1,23) für 839 Patienten ; p=0,03
- *Adjuvante Therapie, Alter und Tumorgroße:* Gruppe II vs. Gruppe I: 0,89 (0,62-1,25) für 818 Patienten; p= 0,03
- *Adjuvante Therapie, Alter und Östrogenrezeptor-Status:* Gruppe II vs. Gruppe I: 0,92 (0,64-1,3) für 778 Patienten; p= 0,05
- *Adjuvante Therapie, Alter und modifizierter Bloom-Richardson score 1 vs. 2 vs. 3:* Gruppe II vs. Gruppe I für 839 Patienten: 0,86 (0,61-1,21); p=0,02

-
- *Adjuvante Therapie, Alter and Tumor-Typ – ductal vs. lobular vs. andere: Gruppe II vs. Gruppe I für 839 Patienten: 0,88 (0,63-1,25); p=0,03*

Studie/Intervention	Informationen zur Studie	Endpunkte	Bias-Risiko
<p>Yi et al, 2010⁷ Retrospektive Kohortenstudie</p> <p>Gruppe I: SNB+ALND (Entnahme von ≥ 9 Lymphknoten): 16,432</p> <p>Gruppe II: SNB (Entnahme von ≤ 5 Lymphknoten): 3,240</p> <p><i>Pat. mit pos. Sentinel-LK</i></p>	<p>Gruppe I:</p> <ul style="list-style-type: none"> T1: 50,4%; T2: 43,0%; T3: 6,7% BET: 53,9%, Mastektomie: 46,1% Grade: low/intermediate: 13,1%; high: 86,9% <u>Hormonrezeptor-Status:</u> <ul style="list-style-type: none"> Östrogen: 80,8% pos. Progesteron: 69,4% pos. <u>Sentinel-LK:</u> <ul style="list-style-type: none"> Makrometastasen: 82,8%, Mikrometastasen: 17,2% <p>Gruppe II:</p> <ul style="list-style-type: none"> T1: 68,6%; T2: 28,2%; T3: 3,2% BET: 78,8%, Mastektomie: 21,3% Grade: low/intermediate: 23%; high: 77% <u>Hormonrezeptor –Status:</u> <ul style="list-style-type: none"> Östrogen: 87,5% pos. Progesteron: 69,4% pos. <u>Sentinel-LK:</u> <ul style="list-style-type: none"> Makrometastasen: 45,5%, Mikrometastasen: 54,5% <p>Häufigkeit neoadjuvante und adjuvante Bestrahlung anteilig in beiden Gruppen gleich verteilt, keine Angabe zu Chemo- bzw. Hormontherapie</p>	<p>Mortalität/Überlebensrate Gruppe I: HR 1,0 (95% KI 0,9-1,2; p=0,6) Referenz (Gruppe II) 2293 Pat. (8,5%) starben, davon 1460 Pat. (5,4%) an Brustkrebs</p> <p><u>Brustkrebspezifische Überlebensrate</u> Gruppe I: HR 1,3 (95% KI 1,1-1,6; p=0,003) Gruppe II: Referenz</p> <p><u>Brustkrebspezifische Überlebensrate, nur Patientinnen mit Mikrometastasen</u> Gruppe I: HR 1,2 (95% KI 0,9-1,7; p=0,3) Gruppe II: Referenz</p> <p><u>Brustkrebspezifische Überlebensrate, nach Mikro/Makrometastasen</u> Mikrometastasen (Referenz), Makrometastasen: HR 1,5 (1,3-1,8)</p> <p><u>Brustkrebspezifische Überlebensrate, nach histologischem Differenzierungsgrad</u> <u>Alle Patientinnen:</u> low/intermediate (Referenz) - high: HR 2,9 (KI 2,2-2,4) <u>Patienten mit Mikrometastasen:</u> Low/intermediate (Ref.) - high: HR 2,4 (KI 1,3 - 4,4)</p> <p><u>Brustkrebspezifische Überlebensrate, nach T-Stadien (Größe des Primärtumors)</u> <u>Alle Patientinnen:</u> T1 (Referenz), T2: HR 2,2 (1,9-2,5), T3: 3,7 (3,1-4,4) <u>Patienten mit Mikrometastasen:</u> T1 (Referenz), T2: HR 2,4 (1,8-3,2), T3: 2,6 (1,3-5,0) <u>Brustkrebspezifische Überlebensrate, nach Hormonrezeptorstatus</u></p>	<p>Bias-Risiko unklar Verteilung der prognostischen Faktoren ungleich zwischen beiden Gruppen, keine Angabe zu adjuvanter Therapie im jeweiligen Therapearm</p> <p>Wenig Absolutzahlen, Ergebnisse in Form von Hazard Ratios für Subgruppen</p> <p>Studiengruppen wurden aus einer Datenbank aus unterschiedlichen Zeitperioden rekrutiert, Selektionsbias möglich</p> <p>Mortalitätsrate für Median-Follow-Up 50 Monate (externe Validität)</p>

Studie/Intervention

Fortsetzung
Yi et al, 2010⁷
Retrospektive Kohortenstudie

Informationen zur Studie**Endpunkte****Bias-Risiko****Alle Patientinnen:**

Östrogenrezeptor-positiv (Referenz),
Östrogenrezeptor-negativ : HR 2 (1,7-2,4)
Progesteronrezeptor-positiv (Referenz),
Progesteronrezeptor-negativ: HR 1,4 (1,2-1,7)

Patienten mit Mikrometastasen:

Östrogenrezeptor-positiv (Referenz),
Östrogenrezeptor-negativ: HR 2,2 (1,4-3,3)
Progesteronrezeptor-positiv (Referenz),
Progesteronrezeptor-negativ: HR 1,5 (1,0-2,2)

Brustkrebspezifische Überlebensrate, nach Anzahl der positiven Lymphknoten:

Alle Patientinnen: HR 1,1 (1,01-1,02)
Patienten mit Mikrometastasen: HR 1,2 (1,1-1,2)

Lokalrezidiv: Median follow-Up 50 Monate
Gesamt 184 (0,7%)

Regionalrezidiv: Median follow-Up 50 Monate :
Gesamt ipsilateral 25 (0,1%)

- **Patientinnen mit Mikrometastasen:** kein sign. Unterschied zwischen Gruppe I und Gruppe II

Patientinnen mit Makrometastasen: Gruppe I-Patientinnen mit Makrometastasen hatten ein sign. niedrigeres Risiko als E2 mit Makrometastasen:
SNB+ALND: 0,08%, SNB: 0,2%, HR 0,30; p=0,02

Studie/Intervention	Informationen zur Studie	Endpunkte	Bias-Risiko
<p>Bilimoria et al⁸ Retrospektive Kohortenstudie</p> <p>Gruppe I: SNB+ALND: 77.097 Pat. (Entnahme von ≥ 9 Lymphknoten)</p> <p>Gruppe II: SNB: 20.217 Pat. (Entnahme von ≤ 5 Lymphknoten)</p>	<p>Verteilung der prognostischen Faktoren zwischen den Gruppen unterschiedlich:</p> <p>Gruppe I:</p> <ul style="list-style-type: none"> • T1: 49,1%; T2: 43,7%; T3: 7,2% • BET 49,6%, Mastektomie: 50,4% • Low/Intermediate: 53,1%; High: 39,2% • Sentinel-LK-Befall: makroskopisch - 91,5%; mikroskopisch 8,5% • Chemotherapie: 69,7% • Bestrahlung: 72,1% nach BET; 32,8% nach Mastektomie • Hormontherapie 39,2% <p>Gruppe II:</p> <ul style="list-style-type: none"> • T1: 62,9%; T2: 34,4%; T3: 2,6% • BET: 81,4%; Mastektomie: 18,6% • Low/Intermediate: 58,8%; High: 32,5% • Sentinel-LK-Befall: makroskopisch - 81,8%; mikroskopisch 18,2% • Chemotherapie: 61,3% • Bestrahlung 72,1 % nach BET; 21,2% nach Mastektomie • Hormontherapie 40,9% <p>Östrogenrezeptorstatus in beiden Gruppen vergleichbar</p>	<p>5-Jahres-Überlebensrate <i>Patientinnen mit makroskopischem Lymphknotenbefall:</i> SNB vs. SNB+ALND: 81,3% (95% KI 79,1-83,6) vs. 81,8% (95% KI 81,2 – 82,4; p=0,63) Adjusted HR 0.89, 95% KI 0,76 – 1,04; p=0,13</p> <p><i>Patientinnen mit mikroskopischem Lymphknotenbefall:</i> SNB vs. SNB+ALND: 88,6% (95% KI 85,6 – 91,6; p=0,16) vs. 90,9% (95% KI 89,3 – 92,4; p=0,16) Adjusted HR 0,84, 95% KI 0,6 – 1,19; p=0,33</p> <p>Regionalrezidiv (Axilla): <i>Patientinnen mit makroskopischem Lymphknotenbefall:</i> SNB vs. SNB+ALND: 1,2% (95% KI 0,5 – 1,8; p=0,4) vs. 1,0% (95% KI 0,8 – 1,1; p=0,4) Adjusted HR 0.58, 95% KI 0,32 – 1,06; p=0,076</p> <p><i>Patientinnen mit mikroskopischem Lymphknotenbefall:</i> SNB vs. SNB+ALND: 0,6% (95% KI 0,0 – 1,3; p=0,063) vs. 0,2% (95% KI 0,0 – 0,4; p=0,063)</p> <p>HR adjustiert für Alter (55-75 Jahre), Rasse Versicherungstatus, Charlson comorbidity score, T Klassifikation, Tumor Grad, Östrogen Rezeptor Status, Spitals-Typ (keine Berücksichtigung der adjuvanten Therapie, Ausmaß des chirurgischen Eingriffs)</p>	<p>Bias-Risiko unklar Studiengruppen wurden aus einer Datenbank aus unterschiedlichen Zeitperioden rekrutiert, Selektionsbias möglich</p> <p>Verteilung der prognostischen Faktoren zwischen den Gruppen unterschiedlich</p> <p>Potenzielle Confounder wurden berücksichtigt</p> <p>Unklar, ob Endpunkte auf dieselbe Art und verblindet beurteilt wurden, Messbias möglich</p>
<p>Pat. mit pos. Sentinel-LK</p>			

Nebenwirkungen und Lebensqualität (Axilläre Dissektion vs. alleinige Sentinelknotenexzision)

Studie/Intervention	Informationen zur Studie	Endpunkte	Bias-Risiko
<p>(Zoo11) Lucci et al, 2007³ RCT</p> <p>Gruppe I:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 445 Pat: SNB+ALND <p>Gruppe II:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 446 Pat: SNB <p><i>Outcome verfügbar für 821 Pat., In beiden Gruppen Pat. mit Sentinel- pos- LK</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Zahl der entnommenen Lymphknoten</u> <ul style="list-style-type: none"> • Gruppe I: Median 16 (1-56) • Gruppe II: Median 2 (0-33) • Alle Patienten Brusterhaltende Therapie • Gruppe I+II hinsichtlich Tumor- ausdehnung und Differenzierungs-Grad und Hormonrezeptorstatus vergleichbar (#22, Giuliano et al) 	<p>Lymphödem</p> <p>6 Monate postoperativ keine statistisch signifikanten Unterschiede, nach 1 Jahr und danach war die ALND (Pat.-Bericht) ein signifikanter Prädiktor für ein Lymphödem. Die Armmumfangmessung ergab zu keinem Zeitpunkt signifikante Unterschiede <i>12 Monate postoperativ (Pat.-Bericht):</i> SNB: 16/268 (2%) vs. SNB+ALND: 37/288 (13%), OR 0,149; 95% KI 0,06-0,369; p<0,0001 <i>Nach 12 Monaten postoperativ (Pat.-Bericht):</i> SNB: 14/253 (6%) vs. SNB+ALND: 52/272 (19%), OR 0,149; 95% KI 0,06-0,369; p<0,0001</p> <p>Parästhesie (Pat. - Bericht) <i>Nach 30 Tagen</i> SNB: 43/371 (12%) vs. SNB+ALND: 174/373 (47%) p< 0,0001; OR 0,149 (95% KI 0,102-0,219) <i>Nach 6 Monaten</i> SNB: 35/288 (12%) vs. SNB+ALND 146/335 (44%) p<0,0001 <i>Nach 12 Monaten</i> SNB: 24/268 (9%) vs. SNB+ALND 113/287 (39%) p<0,0001; OR 0,153 (95% KI 0,094-0,250); p<0,0001</p> <p>Operationskomplikationen <u>Wundinfektionen:</u> SNB: 11/371 (3%) vs. SNB+ALND: 31/373 (8%); p= 0,0016; OR 0,33 (95% KI 0,161-0,679); p=0,0026 <u>Axilläre Serome:</u> SNB: 21/371 (6%) vs. SNB+ALND: 53/373 (14%) p= 0,0001; OR 0,369 (95% KI 0,217-0,627); p=0,0002</p>	<p>Bias Risiko unklar</p> <p>Behandlungsgruppen ähnlich nach der Randomisierung in Bezug auf wesentliche prognostische Merkmale</p> <p>Keine Verblindung der Pat., unklar ob Untersucher die Endpunkte erhoben haben, verblindet waren, bei subjektiven Endpunkten Messbias möglich</p>

Studie/Intervention	Informationen zur Studie	Endpunkte	Bias-Risiko
<p>Kell et al, 2010⁹ Metaanalyse: 7 RCT's</p> <p>Gruppe I: Pat mit <i>Sentinel neg.</i> + Pat. mit <i>Sentinel-pos. LK</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • 4.389 : ALND • 3.828 : SNB+ALND <p>Gruppe II: Pat. mit <i>Sentinel-neg. LK</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • 636: SNB 	<ul style="list-style-type: none"> • Keine Angabe über entnommene Lymphknoten im jeweiligen Therapiearm • Keine Angabe zu adjuvanter Therapie 	<p>Lymphödem (6 Monate postoperativ) SNB vs. ALND: OR 0,3; 95% KI=0,14-0,66; p=0,0028</p> <p>Parästhesie (6 Monate postoperativ) SNB vs. ALND: OR 0,25; 95% KI=0,1-0,59; P=0,0018</p> <p>Operationskomplikationen: (30 Tage postoperativ) Wundinfekte - SNB vs. ALND: OR 0,58; 95% KI=0,42-0,80; p=0,0011 <u>Serome</u> – SNB vs. ALND: OR 0,40; 95% KI= 0,31-0,51; p= 0,0071</p>	<p>Bias-Risiko unklar keine Angabe wieviele Lymphknoten durchschnittlich im jeweiligen Therapiearm entnommen wurden, keine Angabe über adjuvante Therapie</p> <p>ansonsten methodisch gute Beurteilung</p>
<p>Fleissig et al, 2006¹³ RCT</p> <p>Gruppe I: Pat. mit <i>Sentinel neg.</i> + Pat. mit <i>Sentinel-pos. LK</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • 405 Pat. mit QoL-Werten • Level I-III ALND, • Four-Node-Sampling <p>Gruppe II: Pat. mit <i>größtenteils Sentinel-neg. LK</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • 424 Pat. mit QoL-Werten • SNB 	<p>Gruppe I</p> <ul style="list-style-type: none"> • Level I-III ALND: 302 Pat. • Four- Node Sampling: 103 Pat. <p>Gruppe II:</p> <ul style="list-style-type: none"> • SNB: 321 Pat. (317 Sentinel neg.) • SNB + I-III ALND: 70 Pat (67 Sentinel pos.) • Four Node Sampling: 1 Pat. • SNB + axillary radiation: 28 Pat. <p>In beiden Gruppen, ca. 90% der Patienten brusterhaltende OP, 10% Mastektomie</p>	<p>Quality of Life <u>Trial Outcome Index</u> – TOI + FACT-B+4: Bessere Lebensqualität in Gruppe II, p=0,001, nach 12 Monaten wieder Ausgangswert in beiden Gruppen <u>Trait Anxiety Inventory</u>: kein Unterschied im Angstlevel, Trend: postoperativ kontinuierlich sinkend in beiden Gruppen Subjektive Bewegungs einschränkung und bewegungsabhängige Schmerzen Gruppe I>Gruppe II, nach 1-3 Monaten postoperativ signifikant mehr Pat.-Berichte (p<0,001) 6 Monate postoperativ kein statistisch signifikanter Unterschied</p> <p>Parästhesie /Dysästhesie Nach 1,3, 6, 12 und 18 Monaten signifikant (p>0,001)mehr Berichte in Gruppe I über Taubheitsgefühl im Arm der operierten Seite</p>	<p>Bias-Risiko unklar Gruppe II neben SNB zusätzlich Four-Node Sampling und ALND (Ergebnisse auf ITT Basis) + Bestrahlung der Axilla, keine Angabe wieviele Lymphknoten durchschnittlich im jeweiligen Therapiearm entnommen wurden</p> <p>Keine Angabe zu Methode der Randomisierung</p> <p>Keine Verblindung der Pat., unklar ob Untersucher die Endpunkte erhoben haben, verblindet waren, bei subjektiven Endpunkten Messbias möglich.</p>

Studie/Intervention	Informationen zur Studie	Endpunkte	Bias-Risiko
International Breast Cancer Study Group, 2006¹⁴ RCT Gruppe I: <ul style="list-style-type: none"> 234 Pat.: SNB+ ALND Gruppe II: <ul style="list-style-type: none"> 239 Pat.: SNB Keine Angabe zu Sentinel-LK-Status (daher keine Bewertung der Endpunkte Disease Free Survival u. Overall Survival) 	<ul style="list-style-type: none"> Keine Angabe zu entnommenen Lymphknoten im jeweiligen Therapiearm Gruppe I+II hinsichtlich Tumor-ausdehnung und Differenzierungs-Grad und Hormonrezeptorstatus vergleichbar <u>Mastektomie:</u> <ul style="list-style-type: none"> Gruppe I 45% Gruppe II 44% 	Quality of Life/Symptombezogen: Lymphödem Anteil an Lymphödemem , $\geq 5\%$ Armzirkumferenz - kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen. (keine Zahlen-Angabe) Bewegungseinschränkung - Arztbericht Postoperativ bei Entlassung: SNB+ALND (39%) > SNB (15%), $p < 0,0001$ danach baldiges Erlangen der präoperative Werte in beiden Gruppen, Trend ähnlich bei Patientenbericht (keine Zahlen-Angabe) Schmerzen – Arztbericht Postoperativ bei Entlassung: SNB+ALND (23%) > SNB (7%), $p < 0,0006$ danach keine statistisch signifikanten Unterschiede	Bias-Risiko unklar Keine Angabe zu entnommenen Lymphknoten im jeweiligen Therapiearm Keine Angabe über Allocation Concealment Keine Angabe, ob Studienteilnehmer bzw. Personen die Endpunkte erhoben haben verblindet waren, Messbias möglich
Chen et al, 2009¹¹ Prospektive Kohortenstudie Gruppe I: Pat. mit Sentinel-pos. LK <ul style="list-style-type: none"> 81 Pat.: Level I & II ALND Gruppe II: Pat. mit Sentinel-neg. LK <ul style="list-style-type: none"> 140 Pat.: SNB 	<ul style="list-style-type: none"> <u>Zahl der entnommenen Lymphknoten</u> <ul style="list-style-type: none"> Gruppe I: Median 13 (5-32), Gruppe II: 2 (1-8), $p < 0,001$ <u>Mastektomie:</u> <ul style="list-style-type: none"> Gruppe I 46,9% Gruppe II 48,6% Gruppe I+II hinsichtlich Tumor-ausdehnung und Differenzierungs-Grad vergleichbar Drop-Out-Rate: 54 von 221 = 24,4% 	Quality of Life <u>FACT-B-</u> <i>Körperliches u. Emotionales Wohlbefinden:</i> SNB+BET > SNB + Mastektomie, $p < 0,001-0,037$ <i>Körperliches Wohlbefinden:</i> ALND+BET > ALND+ Mastektomie, $p = 0,024$, SNB+BET > ALND+BET, $p = 0,037$ <i>Kein statistisch signifikanter Unterschied:</i> SNB+ Mastektomie vs. ALND+ Mastektomie Lymphödem Unabhängige Risikofaktoren für postoperatives Lymphödem nach 6 Monaten <ul style="list-style-type: none"> erhöhter BMI (OR 9,3, 95% KI 2,2-38,95; $p = 0,002$) ALND (OR 7,15; 95% KI 1,9-26,8; $p = 0,004$) 	Bias-Risiko unklar Drop-Out-Rate 24,4%, keine Angabe über differentielle Drop-Out Rate Keine genauen Angaben ob Endpunkte auf dieselbe Art und verblindet beurteilt wurden, Messbias möglich

SNB+BET > ALND+BET, p=0.041 (6 Monate Follow-Up)

Studie/Intervention

Fortsetzung
Chen et al, 2009¹⁰
 Prospektive Kohortenstudie

Informationen zur Studie

Dubakuyo et al, 2009¹⁰
 Prospektive Kohortenstudie

- Gruppe I:**
- 235 Pat. ALND
- Gruppe II:**
- 222 Pat. SNB
- Gruppe III:**
- 61 Pat. SNB+ALND

Keine Angabe zu Sentinel-LK-Status

Endpunkte

Bewegungseinschränkung

SNB vs ALND: nach 1 Monat postoperativ, Eingeschränkte Flexion, Extension, Adduktion, Abduktion, Außen- und Innenrotation im Schultergelenk signifikant geringer für Gruppe II (SNB) vs Gruppe I (ALND) p<0,001 bis 0,038
Mastektomie vs. Brusterhaltende Therapie:
 Flexionsgrad nach 1 Monat postoperativ, bei Mastektomie-Patienten stärker eingeschränkt (p=0,009), nach 6 Monaten kein statistisch signifikanter Unterschied

Quality of Life

Global Health Status (GHS): In der Gruppe II mit der alleinigen SNB wurde nach 12 Monaten, verglichen mit den anderen chirurgischen Eingriffen eine bessere Lebensqualität dokumentiert. (GHS, p=0,0356)

	Gruppe I	Gruppe II	Gruppe III
GHS-Baseline	83,33	66,66	83,37
GHS post OP	66,66	66,66	66,66
6 Mo post OP	75,0	75	66,66
12 Mo post OP	75	83,33	66,66

o (worse) – 100 (best), Medianwerte

Bias-Risiko

Bias-Risiko unklar

Keine Angabe über adjuvante Therapie

Keine Angabe über entnommene Lymphknoten im jeweiligen Therapiearm

Keine genauen Angaben ob Endpunkte auf dieselbe Art und verblindet beurteilt wurden, Messbias möglich.

Studie/Intervention

Kootstra et al, 2008¹²
Prospektive Kohortenstudie

Gruppe I:

Unbekannter Sentinel-LK-Status

- 75 Pat. ALND

Gruppe II:

Pat. mit Sentinel-neg. LK

- 61 Pat. SNB

Gruppe III:

Pat. mit Sentinel-pos. LK

- 59 Pat. SNB+ALND

Informationen zur Studie

- Keine Angabe über entnommene Lymphknoten im jeweiligen Therapiearm

• Mastektomie

Gruppe I	Gruppe II	Gruppe III
60%	31%	29%

- Gruppe I+III höhergradige und größere Primärtumore, anteilig mehr adjuvante Chemo- bzw. Hormonelle Therapien + zusätzliche Bestrahlung der Axilla

Endpunkte

Quality of Life

EORTC-Fragebogen: keine signifikanten Unterschiede in der globalen Lebensqualität, körperlichen, emotionalen, sozialen Wohlbefinden und kognitiver Funktionen

Operationskomplikationen:

Serom: Gruppe I: 16%, Gruppe II: 4%, Gruppe III: 11%
Wundinfekte (antibiotikapflichtig):
Gruppe I: 12%, Gruppe II: 6%, Gruppe III: 21%

Bias-Risiko

Bias-Risiko unklar

Risikoprofile und Ausmaß der chirurgischen und adjuvanten Therapie in den verglichenen Gruppen unterschiedlich

Keine Angabe über entnommene Lymphknoten im jeweiligen Therapiearm

Keine genauen Angaben ob Endpunkte auf dieselbe Art und verblindet beurteilt wurden, Messbias möglich.

Pat.: Patientinnen

RCT: Randomized Controlled Trial

ALND: Axillary Lymph-Node Dissection

SNB: Sentinel Node Biopsy

BET: Brustehaltende Therapie

MW: Mittelwert

OR: Odds Ratio

95% KI: 95% Konfidenz Intervall

ITT: Intender to treat-Analyse

QoL: Quality of Life

Trial Outcome Index (TOI): Summe Körperliches + funktionelles Wohlbefinden, spezifische Brustkrebs-Lebensqualitäts-Skala

FACT-B+4: Körperliches, Funktionelles, Soziales und Emotionales Wohlbefinden und Brustkrebs-spezifische Themen –Arm Morbidität

Global Health Status (GHS): Funktionelle Parameter, Finanzielle Situation

EORTC QLQ-C30 Fragebogen