



► Sonderdruck

Nachdruck nur mit Genehmigung des Verlages

► Symptomorientierte Nachsorge nach Mammakarzinom im Vergleich zur intensiv-apparativen Nachsorge

Ergebnisse einer prospektiven multizentrischen Studie: Update und 10-Jahres-Überlebenszeit

Symptom-oriented follow-up of early breast cancer compared to intensive surveillance. Results of a prospective multicentre study: update and 10-year overall survival

S. Bornhak, E. Heidemann, C. Meisner,
H.J. Herschlein, W. Simon, E. Merkle, B. Schmidt,
H. Metzger, S. Rössle, F. Brinkmann



Symptomorientierte Nachsorge nach Mammakarzinom im Vergleich zur intensiv-apparativen Nachsorge

Ergebnisse einer prospektiven multizentrischen Studie: Update und 10-Jahres-Überlebenszeit

Symptom-oriented follow-up of early breast cancer compared to intensive surveillance. Results of a prospective multicentre study: update and 10-year overall survival

Autoren

S. Bornhak¹ E. Heidemann¹ C. Meisner² H.J. Herschlein¹ W. Simon¹ E. Merkle¹ B. Schmidt¹ H. Metzger¹ S. Rössle¹ F. Brinkmann¹

Institut

¹ Onkologischer Schwerpunkt Stuttgart e.V.

² Institut für Medizinische Biometrie – Universität Tübingen

Onkologie, Gynäkologie

Schlüsselwörter

- 🔍 Mammakarzinom
- 🔍 Überlebenszeit
- 🔍 Nachsorge
- 🔍 Tumormarker

Keywords

- 🔍 breast cancer
- 🔍 survival
- 🔍 follow-up
- 🔍 tumor markers

eingereicht 16.07.2012

akzeptiert 19.09.2012

Bibliografie

DOI 10.1055/s-0032-1327219

Dtsch Med Wochenschr 2012;

137: 2142–2148 · © Georg

Thieme Verlag KG · Stuttgart ·

New York · ISSN 0012-0472

Korrespondenz

Prof. Dr. Else Heidemann

Onkologischer Schwerpunkt

Stuttgart, Diakonie-Klinikum

Rosenbergstr. 38

70180 Stuttgart

Tel. 0711-991-3501

eMail heidemann@

diak-stuttgart.de

Zusammenfassung



Hintergrund: In der Feldstudie „Qualitätssicherung in der Mammakarzinom-Nachsorge“ des Onkologischen Schwerpunkts Stuttgart (OSP) wurde die intensiv-apparative (anhand eines vorgegebenen Zeitplans auf apparative Untersuchungen gestützte) Mammakarzinom-Nachsorge mit der symptomorientierten Nachsorge (gezielter Einsatz apparativer Untersuchungen erst bei Auftreten von Symptomen) verglichen. Die 5-Jahres-Überlebensdaten zeigten, dass eine symptomorientierte Nachsorge hinsichtlich des Gesamtüberlebens einer apparativen Nachsorge nicht unterlegen ist. Nun präsentieren wir die aktuellen 10-Jahres-Überlebensdaten; verglichen wurde wieder die Gesamtüberlebenszeit der Studienteilnehmerinnen mit der der Nichtteilnehmerinnen („Real-World“ [RW]-Beobachtungsgruppe).

Patienten und Methoden: Zwischen 1995 und 2000 wurden in einer multizentrischen prospektiven, nicht randomisierten Kohortenstudie 244 Frauen mit kurativ erstoperiertem Mammakarzinom nach apparativem Nachsorgeplan betreut (Labor, einschließlich CEA und CA 15–3, Röntgen-Thorax und Leberultraschall). Bei weiteren 426 Frauen erfolgte die Nachsorge symptomorientiert. In beiden Armen waren jedoch strukturierte Anamnese und klinische Untersuchung sowie regelmäßige Mammographien vorgeschrieben.

Einleitung



Im Fokus der Nachsorge primär kurativ behandelte Mammakarzinom-Patientinnen steht die frühe Erkennung von lokoregionären Rezidiven und gegebenenfalls von Zweittumoren [4, 5]. Seit 1995 empfehlen nationale und internationale Leitlinien [5, 12, 13, 14, 18, 27] auf dem Boden einer breiten Datenbasis [3, 6, 9, 15, 16, 17, 18, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 28, 29, 31, 32, 33] eine symptomorientierte Nachsorge. Diese Untersu-

Ergebnisse: In der Gruppe mit symptomorientierter Nachsorge wurden 90 Todesfälle (21,2%) beobachtet; die geschätzte 10-Jahres-Überlebensrate betrug 83,0% (95%-Konfidenzintervall [KI] 79,1–86,3%). In der Gruppe mit intensiv-apparativer Nachsorge kam es zu 59 Todesfällen (24,2%), geschätzte 10-Jahres-Überlebensrate 78,5% (95%KI 72,6–83,2%). Das Cox-Proportional-Hazards-Modell ergab unter Einschluss von Nachsorgeform, Primärtumor-, Lymphknoten- und Hormonrezeptorstadium, Grading sowie Alter bei der Diagnose eine Hazard-Ratio von 1,10 (95%KI 0,78–1,54) für die Nachsorgeform (intensiv-apparativ vs. klinisch). Im Wellesch-Test war die symptomorientierte Nachsorge bezüglich Gesamtüberleben der Gruppe mit apparativer Nachsorge auch nach 10 Jahren nicht unterlegen ($p < 0,05$ für eine Toleranz von –7% Unterschied nach 10 Jahren). Beim Vergleich der Teilnehmerinnen mit den Nichtteilnehmerinnen zeigte sich ein Überlebensvorteil für die Studienteilnehmerinnen ($p=0,03$).

Folgerungen: Die Analyse der 10-Jahres-Überlebensdaten von Brustkrebspatientinnen nach kurativer primärer Therapie bestätigt, dass die symptomorientierte Nachsorge der intensiv-apparativen Nachsorge bezüglich des Gesamtüberlebens nicht unterlegen ist. Inwieweit die neuen therapeutischen Konzepte bei Mammakarzinom sich auf die Nachsorge auswirken, wird in weiteren Studien zu untersuchen sein.

chungen zeigen, dass die frühe Diagnose von asymptomatischen Fernmetastasen offenbar nicht zu einer Verlängerung des Gesamtüberlebens führt.

Bereits in den Jahren 1985 und 1989 wurde gezeigt, dass nur 2–7% der Rezidive durch eine Röntgenaufnahme [33], jedoch 74% der Rezidive durch die klinische Untersuchung [22] entdeckt

werden. Vor allem zwei wegweisende italienische Studien [9, 24] führten Anfang der 1990er Jahre zu einem Umdenken in der Mammakarzinom-Nachsorge, weg von einer apparativen, hin zu einer symptomorientierten Nachsorge. Um diese Ergebnisse für das deutsche Gesundheitssystem zu überprüfen, führte der Onkologische Schwerpunkt Stuttgart von 1995 bis 2003 eine prospektive, nicht-randomisierte multizentrische Feldstudie „Qualitätssicherung in der Mammakarzinom-Nachsorge“ zum Vergleich der beiden Nachsorgestrategien durch. Primärer Endpunkt der Studie war der Vergleich der beiden Nachsorgegruppen hinsichtlich der Gesamtüberlebenszeit. Die 2007 veröffentlichte 5-Jahres-Überlebenszeit zeigte, dass die symptomorientierte Nachsorge der apparativen Nachsorge nicht unterlegen ist ($p < 0,05$) [2].

Inzwischen liegen die Daten für die 10-Jahres-Überlebenszeit vor, die nun im Rahmen dieses Updates veröffentlicht werden. Darüber hinaus wurde analog zur Publikation 2007 die Gruppe der Studienteilnehmerinnen mit der Gruppe der Nichtteilnehmerinnen („Real-World“-Beobachtungsgruppe, im Folgenden **RW-Gruppe**) aus dem Stuttgarter Klinischen Krebsregister hinsichtlich 10-Jahres-Gesamtüberleben verglichen. Hierbei handelt es sich um Patientinnen, die die Studienkriterien erfüllt haben, aber aus unterschiedlichen Gründen nicht an der strukturierten Nachsorge teilnahmen. Von diesen Patientinnen ist nicht bekannt, wie sie ihre Nachsorge durchführten.

Patienten und Methoden



Patientenauswahl

Das Design dieser Studie ist eine Feldstudie. Mammakarzinom-Patientinnen, die in einem der Stuttgarter OSP-Krankenhäuser oder einer mit dem OSP Stuttgart kooperierenden Klinik zwischen 1.12.1995 und 29.2.2000 aufgrund eines invasiven Mammakarzinoms primär kurativ behandelt wurden, wurde angeboten, an einem strukturierten Follow-up teilzunehmen. Ausschlusskriterien für die Studie waren ein Alter bei Diagnose > 70 Jahre, das Vorliegen eines Zweittumors oder einer anderen schweren Grunderkrankung. Eine Teilnahme an weiteren Studien wurde nicht zugelassen (Abb. 1). Geeignete und aufgeklärte Patientinnen wählten im Rahmen ihres ersten ambulanten Nachsorgetermins eine der Nachsorge-Strategien aus und wurden entsprechend dem zuvor festgelegten Follow-up-Protokoll betreut.

Nachsorge-Methoden

Bei allen Studienteilnehmerinnen wurden die Nachsorgeuntersuchungen nach strukturierten Ärzte-Checklisten (einschließlich Anamnese und körperliche Untersuchung) durchgeführt, die der Arzt während der Untersuchung auszufüllen hatte. Die Patientinnen erhielten zu jeder Nachsorgeuntersuchung einen Fragebogen zur Lebensqualität (EORTC QLQ C30 [1]).

In Anamnese und klinischer Untersuchung wurden Beschwerden wie Schmerzen, Übelkeit, Appetitlosigkeit, Husten, Atemnot, Sehstörungen, Unwohlsein oder Fatigue explizit abgefragt. Die Patientinnen wurden ermutigt, bei jeder Veränderung des Allgemeinbefindens ärztlichen Rat einzuholen. Um sicherzustellen, dass vergleichbare Symptome durch ein vergleichbares diagnostisches Prozedere abgeklärt werden, wurden die Checklisten mit Nachsorge-Richtlinien ergänzt (Tab. 1). Bei den Frauen

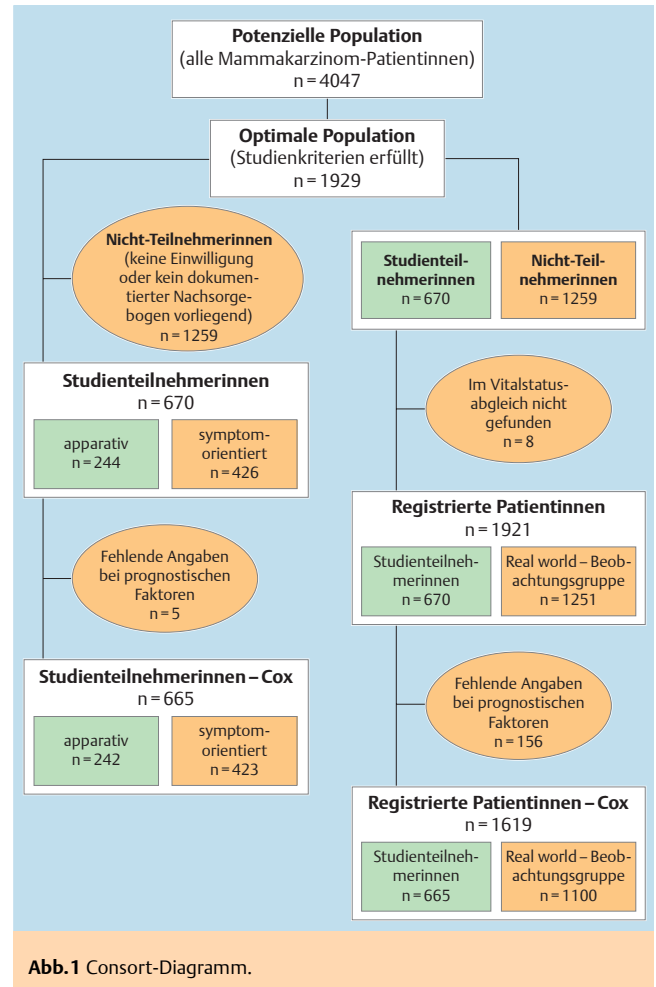


Abb. 1 Consort-Diagramm.

der intensiven Nachsorgegruppe wurden darüber hinaus im halbjährlichen Rhythmus eine Röntgenaufnahme des Thorax, eine Leberesonographie sowie vierteljährlich Laboruntersuchungen einschließlich CEA und Ca 15–3 (ab dem 4. Jahr halbjährlich) durchgeführt. Bei Tumormarkeranstieg erfolgten umgehend Röntgen-Thorax, Abdomensonographie, Knochenszintigraphie; wenn diese Befunde nicht weiterführten, erfolgten CT-Abdomen/-Thorax und gegebenenfalls CT-Schädel.

Den nationalen Leitlinien [14] entsprechend wurde in beiden Gruppen eine ipsilaterale Mammographie während der ersten 3 Jahre halbjährlich, im Weiteren dann jährlich und die kontralaterale Mammographie durchgehend in jährlichem Abstand durchgeführt. Während der ersten 3 Jahre wurden die Checklisten vierteljährlich, im 4. und 5. Jahr halbjährlich und danach jährlich an die kooperierenden Ärzte versandt.

In der Studienzentrale wurden die zurückgesandten Checklisten auf Vollständigkeit und Plausibilität geprüft, fehlende Angaben wurden nachgefragt und ergänzt. Diskrepante Angaben zwischen Arzt-Checkliste und Lebensqualitätsbogen der Patientin wurden an den Arzt zurückgemeldet. Bei Durchführung apparativer Untersuchungen, die laut Nachsorgeprotokoll nicht vorgesehen waren, wurde beim nachsorgenden Arzt eine Begründung eingeholt.

Tab.1 Diagnostik bei Symptomen.

<i>Knochenszintigraphie</i>	- bei Schmerzen - bei neurologischen Ausfällen
<i>Röntgen Skelett, evtl. Schichtaufnahmen (CT)</i>	- bei positivem Knochenszintigramm - (immer Schichtaufnahme, wenn Röntgen in 2 Ebenen den Verdacht nicht ausräumt) - bei neurologischen Ausfällen
<i>Notabene: Wenn mit o.g. Methoden persistierende Knochenschmerzen oder neurologische Ausfälle nicht geklärt werden können, sind zusätzlich nötig:</i>	- neurologische Konsiliaruntersuchung (frühzeitig, umgehend) - MRT (bei neurologischen Ausfällen im Bereich der Neuroachse) - Liquoruntersuchung - Knochenmarkuntersuchung - Schädel-CT (Gehirn/Schädelbasis) - MRT (wenn Schädel-CT nicht weiterführend)
<i>Ein Schädel-CT muss sofort veranlasst werden:</i>	- bei Halbseitensymptomatik - bei Hirnnervenausfällen - bei Krampfanfall
<i>Sonographie der Leber (evtl. des ganzen Abdomens)</i>	- bei Übelkeit - bei Bauchschmerzen - bei Schmerz an der rechten unteren Thoraxapertur - bei pathologischen Laborwerten (s.u.)
<i>Röntgen-Thorax in 2 Ebenen</i>	- bei Atemnot - bei Schmerzen - bei Husten (> 4 Wochen) - bei pathologischem Auskultations-/Perkussionsbefund
<i>BSG, Blutbild, LDH, AP</i>	- bei jedweden Symptomen
<i>Calcium</i>	- bei Müdigkeit - bei Übelkeit - bei Desorientiertheit
<i>CEA/CA 15-3</i>	- bei Beschwerden (wenn initial erhöht)

Für die vorliegende Auswertung wurden Nachsorgeuntersuchungen zwischen März 1996 und September 2005 berücksichtigt. Alle Patientinnen mit mindestens einer Nachsorgeuntersuchung bis September 2005 wurden als Studienteilnehmerinnen gewertet. Für die Cox-Regressions-Analyse wurden alle Patientinnen mit fehlenden Werten zu prognostischen Faktoren in der Berechnung nicht berücksichtigt (▶ **Abb.1**). Die Überlebensdaten wurden sowohl für die Studienteilnehmerinnen als auch für die RW-Gruppe aus dem jährlichen Abgleich mit den Einwohnermeldeämtern gewonnen.

Datenmanagement und statistische Analyse

Primärer Endpunkt der Studie war der Nachweis der Nicht-Unterlegenheit der symptomorientierten Nachsorge gegenüber der apparativen Nachsorge bezüglich des Gesamtüberlebens nach einer Beobachtungsdauer von mindestens 5 Jahren nach der primären Operation [2]. Erläuterungen zur ursprünglichen Fallzahlschätzung finden sich im Anhang.

Für die Analyse des 10-Jahres-Gesamtüberlebens wurden einerseits die beiden Studiengruppen und andererseits die Studienteilnehmerinnen mit der RW-Gruppe verglichen. Das Gesamtüberleben wurde als das Intervall zwischen operativer Tumorentfernung und Tod (jeglicher Ursache) definiert. Überlebende

Tab.2 Charakteristika der Studienteilnehmerinnen.

	Nachsorgeform		p	Gesamt n (% von gesamt)
	apparativ n (% von gesamt)	symptom- orientiert n (% von ge- samt)		
Stadium Primärtumor			0,003	362 (54,4)
<i>pT1</i>	111 (45,9)	251 (59,3)		
<i>pT2</i>	101 (41,7)	139 (32,9)		240 (36,1)
<i>pT3 oder pT4</i>	30 (12,4)	33 (7,8)		63 (9,5)
Lymphknotenstatus			0,016	
<i>pN0</i>	148 (61,2)	298 (70,4)		446 (67,1)
<i>pN1 oder pN2</i>	94 (38,8)	125 (29,6)		219 (32,9)
Alter bei Diagnose			0,352	
<i>< 50</i>	90 (37,2)	141 (33,3)		231 (34,7)
<i>50 bis 70</i>	152 (62,8)	282 (66,7)		434 (65,3)
Grading			0,772	
<i>G1 oder G2</i>	187 (77,3)	331 (78,3)		518 (77,9)
<i>G3 oder G4</i>	55 (22,7)	92 (21,7)		147 (22,1)
Hormonrezeptorstatus			0,623	
<i>Mindestens ein Hormonrezeptor positiv</i>	141 (58,3)	255 (60,3)		396 (59,5)
<i>Alle Hormonrezeptoren negativ</i>	101 (41,7)	168 (39,7)		269 (40,5)
Gesamt	242 (100)	423 (100)		665 (100)

Patientinnen wurden bis zum letzten Termin des Abgleichs mit den Melderegistern als überlebend gewertet und für die Berechnung der Cox-Modelle zensiert.

Da es sich um eine nicht-randomisierte vergleichende Beobachtungsstudie handelt, wurden zu den Gruppenvergleichen Cox-Proportional-Hazards-Modelle berechnet, um damit mögliche Unterschiede bei der Verteilung für bekannte Risikofaktoren rechnerisch auszugleichen. Analog zu den Berechnungen in der früheren Publikation [2] wurden die in ▶ **Tab.2** dargestellten Faktoren bei der Adjustierung berücksichtigt.

Die Selektion der Prognosefaktoren für das Cox-Modell (basiert auf den Ergebnissen einer schrittweisen Prozedur (forward selection, entry criteria $p = 0,25$) kombiniert mit einer „Best Subset Procedure“, die für die bereits publizierten Daten erfolgte. Neben den fünf im Modell verbliebenen Faktoren standen noch folgende Prognosefaktoren zur Auswahl: Body-Mass-Index, primär operierende Klinik, Compliance mit den Nachsorgeterminen, globale Lebensqualität (EORTC) zu Beginn der Nachsorge, multipler Primärtumor und Operationsmethode. Diese Faktoren zeigten in der Berechnung keinen Einfluss. Die Histologie stand ebenfalls in der Auswahl. Kürzlich konnte anhand der Daten des Stuttgarter Klinischen Krebsregisters nachgewiesen werden, dass die histologische Subtypisierung (duktal/lobulär) keine prognostische Aussagekraft besitzt [7]. Weitere Faktoren wurden in die Auswahl nicht aufgenommen. Therapiefaktoren wurden grundsätzlich nicht berücksichtigt, da innerhalb aller OSP-Zentren eine gleichartige leitliniengemäße Therapie gewährleistet ist [2]. Die OSP-Leitlinie wird in Anlehnung an die St. Gallen-Konsensus-Konferenz in 2-jährigem Rhythmus aktualisiert [10]. Da 94,1% der Patientinnen aus der Region Stuttgart stammen (Stadtgebiet Stuttgart und direkt angrenzende Landkreise), wurde auch der Wohnort der Patientin nicht berücksichtigt.

Zur graphischen Darstellung wurden Überlebenszeitkurven aus den Cox-Modellen abgeleitet. Zur statistischen Überprüfung der Nicht-Unterlegenheit der symptomorientierten gegenüber der apparativen Nachsorgeform wurde gemäß Wellek [34, 35] ein Test auf Nicht-Unterlegenheit (Toleranz -7% bezüglich Differenz der Überlebensraten) durchgeführt.

Die Toleranzgrenze nach Wellek soll unter klinischen Gesichtspunkten gewählt werden. Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um die maximale Verschlechterung der Überlebensrate nach einem gewissen Zeitraum (5 Jahre/10 Jahre), die man noch akzeptieren würde, um von einer Nicht-Unterlegenheit der symptomorientierten Nachsorgeform zu sprechen. Die Toleranzgrenze für 10 Jahre wurde höher als die Toleranzgrenze für 5 Jahre (5%) gewählt, da bei einer proportionalen Hazard-Annahme die Unterschiede zwischen den beiden Überlebenswahrscheinlichkeiten im Laufe der Zeit größer werden. Die Wahl der größeren Toleranz soll dies berücksichtigen.

Die Langzeitbeobachtung (10 Jahre) der Studienkohorte und der RW-Gruppe war im ursprünglichen Studienprotokoll nicht vorgesehen. Deshalb handelt es sich hier um eine explorative statistische Auswertung, die zur Bestätigung der bereits publizierten Ergebnisse beiträgt und auf langfristige Trends hinweisen kann. Zur Orientierung werden p-Werte und 95%-Konfidenzintervalle (95%-KI) angegeben, die nicht im Sinne einer konfirmatorischen Statistik zu interpretieren sind. Die Datenanalyse wurde mit einer SAS-Software, Version 9.1.3 (SAS-Institut, Cary NC, USA) erstellt.

Ergebnisse

Zwischen dem 1.12.1995 und dem 29.2.2000 wurden 1929 den Studienkriterien entsprechende Patientinnen über die Studie informiert. Von diesen nahmen 670 an der strukturierten Nachsorgestudie teil. 244 Patienten (36,4%) wählten die apparative und 426 Patientinnen (63,6%) die symptomorientierte Nachsorgestrategie. Die Baseline-Charakteristika der beiden Studiengruppen, die für die Erstellung der Cox-Modelle angewandt wurden, sind in **Tab.2** dargestellt. Fünf Studienteilnehmerinnen (0,7%) wurden aufgrund fehlender Daten nicht berücksichtigt.

Die Baseline-Charakteristika der Studienteilnehmerinnen und der RW-Gruppe, die für das Cox-Modell verwendet wurden, sind in **Tab.3** dargestellt. Für die RW-Gruppe gelten dieselben Ausschlusskriterien, wie für die Studienkohorte (s.o. Patientenauswahl). Aus der RW-Gruppe (n=1259) wurden 8 Patientinnen (0,6%) nicht berücksichtigt, die beim Vitalstatusabgleich nicht gefunden wurden. Weitere 151 Patientinnen (11,9%) wurden aufgrund einzelner fehlender Prognosefaktoren nicht berücksichtigt.

In der symptomorientierten Nachsorgegruppe (n=423) wurden 90 Todesfälle (21,2%) beobachtet. Die geschätzte 10-Jahres-Gesamtüberlebensrate lag damit bei 83,0% (95%KI 79,1–86,3%). Für 24 Patientinnen (5,6%) liegen keine aktuellen Follow-Up-Daten vor. In der apparativen Nachsorgegruppe (n=242) fanden sich 59 Todesfälle (24,2%) mit einer geschätzten 10-Jahres-Überlebensrate von 78,5% (95%-KI 72,6–83,2%). In dieser Gruppe liegen für 18 Patientinnen (7,4%) keine aktuellen Follow-up-Daten vor. Das Cox-Proportional-Hazards-Modell für das Gesamtüberleben (**Tab.4, Abb.2**) umfasst die Variablen Nach-

Tab.3 Charakteristika der Studienteilnehmerinnen und RW-Gruppe.

	Studienteilnehmerinnen (n (% von gesamt))	Real-World-Beobachtungsgruppe (n (% von gesamt))	p	Gesamt n (% von gesamt)
Stadium Primärtumor			0,004	
pT1	362 (54,4)	517 (47,0)		879 (49,8)
pT2	240 (36,1)	483 (43,9)		723 (41,0)
pT3 oder pT4	63 (9,5)	100/(9,1)		163 (9,2)
Lymphknotenstatus			0,046	
pN0	446 (67,1)	685 (62,3)		1131 (64,1)
pN1 oder pN2	219 (32,9)	415 (37,7)		634 (35,9)
Alter bei Diagnose			0,002	
< 50	231 (34,7)	306 (27,8)		537 (30,4)
50 bis 70	434 (65,3)	794 (72,2)		1228 (69,6)
Grading			0,077	
G1 oder G2	518 (77,9)	815 (74,1)		1333 (75,5)
G3 oder G4	147 (22,1)	285 (25,9)		432 (24,5)
Hormonrezeptorstatus			0,654	
Mindestens ein Hormonrezeptor positiv	396 (59,5)	643 (58,5)		1039 (58,9)
Alle Hormonrezeptoren negativ	269 (40,5)	457 (41,5)		726 (41,1)
Gesamt	665 (100)	1100 (100)		1765 (100)

Tab.4 Cox-Proportional-Hazards-Modell für den Vergleich des Gesamtüberlebens apparative vs. symptomorientierte Nachsorge: Ergebnisse für alle Faktoren, die zur Adjustierung berücksichtigt wurden.

Faktor	Hazard Ratio (95%-KI)	P
Nachsorgeform (apparativ vs. symptomorientiert)	1,10 (0,78–1,54)	0,592
Nodalstatus (pN0 vs. pN1 oder 2)	2,40 (1,64–3,49)	< 0,0001
Tumorstadium (pT1 vs. pT2, pT3 oder pT4)	1,67 (1,29–2,17)	0,0001
Hormonrezeptorstatus (positiv vs. negativ)	1,45 (1,04–2,02)	0,028
Grading (G1 oder G2 vs. G3)	1,33 (0,93–1,90)	0,125
Alter (< 50 vs. 50–70 Jahre)	0,74 (0,53–1,03)	0,078

sorgeform, Initialstadium des Tumors, Lymphknoten- und Hormonrezeptorstatus, Grading und Alter bei Diagnose. Es ergab eine Hazard-Ratio von 1,10 (95%-KI 0,78–1,54) für das Nachsorgeprotokoll (apparativ vs. symptomorientiert). Der Wellek-Test auf Nicht-Unterlegenheit zeigte bei einer Toleranz von -7%, dass die symptomorientierte Nachsorge der apparativen Nachsorge nicht unterlegen ist (P < 0,05).

Für den Vergleich der Studienteilnehmerinnen mit der RW-Gruppe wurden für beide Gruppen nur Todesfälle berücksichtigt, die über den jährlichen Vitalstatusabgleich registriert wurden. Dies waren bis zum 10-Jahres-Zeitpunkt insgesamt 336 Todesfälle. 119 (17,9%) davon entfallen auf die Studiengruppen und 217 (19,7%) auf die RW-Gruppe. Die geschätzte 10-Jahres-Gesamtüberlebensrate in der Studiengruppe beträgt 81,7% (95%-KI 78,5–84,5%) und 79,5% (95%-KI 76,9–81,8%) in der RW-Gruppe. **Tab.5** zeigt die Einflussfaktoren, die für das Cox-Modell verwendet wurden. Analog zu den Studienteilnehmerinnen wurden Operationsweise und adjuvante Therapie nicht eingeschlossen (Begründung s.o.).

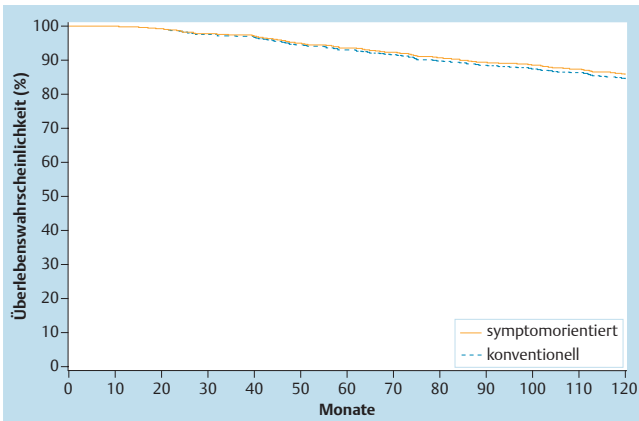


Abb.2 Vergleich des Gesamtüberlebens über 10 Jahre in den Studiengruppen (symptomorientierte versus apparative Nachsorge), abgeleitet aus dem Cox-Proportional-Hazards-Modell (s. Tab. 4).

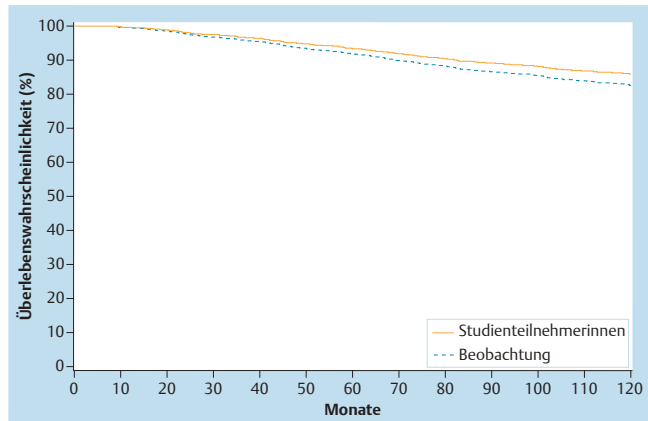


Abb.3 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit (Studienteilnehmerinnen versus „Real-World“-Beobachtungsgruppe), abgeleitet aus dem Cox-Proportional-Hazards-Modell (s. Tab. 5).

Tab.5 Cox-Proportional-Hazards-Modell für den Vergleich des Gesamtüberlebens der Gruppe der Studienteilnehmerinnen vs. „Real-World“-Beobachtungsgruppe: Ergebnisse für alle Faktoren, die zur Adjustierung berücksichtigt wurden.

Faktor	Hazard Ratio (95% KI)	P
Gruppe (Teilnehmerinnen vs. Real-World-Beobachtungsgruppe)	0,80 (0,66–0,98)	0,030
Nodalstatus (pN0 vs. pN1 oder 2)	2,49 (2,02–3,07)	< 0,0001
Tumorstadium (pT1 vs. pT2 vs. pT3 oder pT4)	1,84 (1,58–2,14)	< 0,0001
Hormonrezeptorstatus (positiv vs. negativ)	1,53 (1,26–1,86)	< 0,0001
Grading (G1 oder G2 vs. G3)	1,31 (1,06–1,61)	0,011
Alter (< 50 vs. 50–70 Jahre)	1,06 (0,86–1,30)	0,603

Mit einer Hazard-Ratio von 0,80 (95%-KI 0,66–0,98) für die Studienteilnehmerinnen versus der RW-Gruppe zeigte sich nach 10 Jahren eine verbesserte Prognose für die Studienteilnehmerinnen ($p < 0,05$) (Abb.3).

Diskussion

Auch nach einer Nachbeobachtungszeit von 10 Jahren ergab sich kein Hinweis darauf, dass die symptomorientierte Nachsorge nach kurativ behandeltem Mammakarzinom der apparativen, Tumormarker-unterstützten Nachsorgeform hinsichtlich des Gesamtüberlebens unterlegen ist. Dieses Ergebnis der vorliegenden Stuttgarter Nachsorgestudie korreliert mit den einheitlichen Aussagen der in der Einleitung zitierten Studien und Leitlinien.

Allerdings kann für die Stuttgarter Nachsorgestudie nicht der höchste Grad der Evidenz beansprucht werden. Die Einschränkungen ergeben sich aus dem Studiendesign. Aufgrund offensichtlicher Umstände konnte diese Beobachtungsstudie nicht als randomisierte Untersuchung durchgeführt werden. Eine fehlende Akzeptanz der Patientinnen hätte eine symptomorientierte Nachsorgeuntersuchung möglicherweise durch weitere von Seiten der Ärzte oder der Patientinnen geforderte zusätzliche Untersuchungen unterlaufen. Die Patientinnen waren angewiesen, bei der ersten Nachsorgeuntersuchung gemeinsam mit ihrem Arzt den Nachsorgearm zu wählen. Trotz neutraler Auf-

klärungsbroschüren über die Nachsorgestrategien von der Studienzentrale wählte nur ca. 1/3 der Teilnehmerinnen die apparative Nachsorge; diese Patientinnen wiesen im Durchschnitt auch die schlechteren Stadien auf, so dass hier ein Zusammenhang mit der Beratung vermutet werden kann.

Um den systematischen „selection bias“ durch die Nicht-Randomisierung auszugleichen, wurde in einer multivariaten Analyse durch das Cox-Proportional-Hazards-Modell die Adjustierung einiger wichtiger Prognosefaktoren durchgeführt, deren Auswahl aufwendige Berechnungen vorausgingen. Neben den Faktoren, die in das Cox-Modell eingingen, waren noch folgende weitere mögliche Einflussgrößen geprüft worden, für die kein Effekt gefunden wurde: Body-Mass-Index, Histologie, Compliance mit den Nachsorgeterminen, globale Lebensqualität (EORTC) zu Beginn der Nachsorge, multipler Primärtumor und Operationsmethode und – trotz kleiner Gruppen bei 25 teilnehmenden Kliniken – auch der Einfluss der primär operierenden Klinik.

Einschränkend muss auch der Rekrutierungszeitraum 1995 bis 2000 angeführt werden, in dem es noch keine molekularpathologischen Prognoseparameter, keine routinemäßige Her2-neu-Bestimmung und weniger therapeutische Alternativen gab. Es liegt jedoch im Wesen von Langzeitstudien, die diagnostischen oder therapeutischen Situationen erst entsprechend später analysieren und publizieren zu können.

Der Vergleich der betreuten Studienpatientinnen mit der „Real-World“-Beobachtungsgruppe aus dem Stuttgarter Klinischen Krebsregister zeigt nach 10 Jahren für die Studiengruppe einen Gesamt-Überlebensvorteil. Auch hier wurde durch das Cox-Modell versucht, die besseren Prognosefaktoren der Studienteilnehmerinnen auszugleichen. Die bessere Überlebenszeit könnte ein Hinweis darauf sein, dass eine Betreuung der Patientinnen mit einer Anlaufstelle für alle Fragen bezüglich des Mammakarzinoms, Terminerinnerungen, wiederholter Ermutigung, Beschwerden ernst zu nehmen und mit dem nachsorgenden Arzt zu klären und die ausführliche Aufklärung über die Bedeutung der Mammographie einen Einfluss auf die Überlebenszeit haben könnten.

Hier ist anzumerken, dass sich die Studienpatientinnen trotz Betreuungssituation und guter Aufklärung nur zu 75,1% (apparativ) bzw. 77,7% (symptomorientiert) exakt an das Nachsorge-

protokoll hielten [2]. Die Analyse der Compliance nach 5 Jahren Beobachtungszeit (Dauer der Studie) ergab den Hinweis, dass Patientinnen vor allem in den ersten beiden Jahren nach Operation regelmäßig ihre Nachsorgetermine wahrnahmen, danach nahm die Frequenz der Nachsorgeuntersuchungen ab. Der in beiden Gruppen fast gleich hohe Anteil an Patientinnen, die sich nicht genau an das Protokoll hielten, könnte sich in der Nachsorge angeglichen und damit beim Vergleich der beiden Studiengruppen zur Nichtunterlegenheit der symptomorientierten Nachsorge beigetragen haben. Über das Nachsorgeverhalten der RW-Gruppe ist nichts bekannt, so dass hier – ohne Betreuung – eine schlechtere Compliance nur vermutet werden kann.

Es gibt bisher keine prospektiven randomisierten Studien, die zeigen können, dass das frühe Entdecken asymptomatischer Fernmetastasen zu einer Überlebensverlängerung führt. Ob sich durch die zwischenzeitlich neu eingeführten Diagnose- und Therapiekonzepte unterschiedliche Nachsorgestrategien bei unterschiedlicher Risikosituation in unterschiedlicher Überlebenszeit ausdrücken, wird in weiteren Studien zu überprüfen sein. Eine prospektive Nachsorgestudie unter diesen Gesichtspunkten wäre wünschenswert und zwingend erforderlich.

Konsequenz für Klinik und Praxis

- ▶ Die apparative Nachsorge mittels regelmäßiger bildgebender Diagnostik und Tumormarker bringt aufgrund der vorliegenden Daten im Vergleich zur symptomorientierten klinischen Nachsorge *keine* Vorteile im Sinne eines verlängerten Gesamtüberlebens.
- ▶ Sinnvoll, ressourcensparend, evidenzbasiert und durch Leitlinien empfohlen ist bis zum Vorliegen neuer Studienergebnisse, die auf neuer Diagnostik und neuen Therapien basieren, eine sorgfältig durchgeführte, symptomorientierte klinische Nachsorge.
- ▶ Davon abzugrenzen ist die regelmäßige Mammographie. Nur durch die Erkennung eines lokoregionären Rezidivs oder eines Zweitumors in einem möglichst frühen Stadium kann die Chance auf Heilung durch eine erneute Operation gewahrt werden.

Anhang: Die Fallzahlschätzung der Studie beruht auf dem ursprünglichen Studienprotokoll von 1996. Dabei war der primäre Parameter zur biometrischen Bewertung der beiden Nachsorgestrategien die Häufigkeit des Auftretens von Todesfällen im Beobachtungszeitraum von 3 Jahren nach Ende der primären Therapie (synonym: 3-Jahres-Überlebensrate). Die Zahl der zu rekrutierenden Patientinnen wurde mit der Absicht bestimmt, die Äquivalenz der Nachsorgestrategien nachzuweisen. Dabei wurde von einer 3-Jahres-Überlebensrate von 85% ausgegangen. Als äquivalent dazu wurde eine 3-Jahres-Überlebensrate betrachtet, die sich um höchstens 7% davon unterscheidet ($\Delta=0,07$, Äquivalenzbereich: 78–92%). Die Irrtumswahrscheinlichkeit α wurde mit 5%, die Wahrscheinlichkeit für einen Fehler II. Art mit 20% vorgegeben. Für die Fallzahlschätzung nach Rodary et al. (1989) wurde davon ausgegangen, dass nach Abschluss der Studie mit Hilfe eines statistischen Tests nach Dunnet/Gent (1977) geprüft werden sollte, ob die beiden Nachsorgestrategien hinsichtlich des Zielkriteriums äquivalent sind. Dazu werden mindestens 358 auswertbare Patientinnen pro Gruppe benötigt. Unter Berücksichtigung einer vermuteten Lost-to-follow-up-Rate nach 3

Jahren von maximal 15% und der Notwendigkeit der stratifizierten Datenanalyse sollten insgesamt 1000 Patientinnen in die Studie aufgenommen werden. Im Auswertungsplan der Studie, der vor Beginn der Analyse erstellt wurde, wurde dann die Mindestnachbeobachtungszeit für die primäre Analyse auf 5 Jahre verlängert und die statistische Methodik verändert: Statt Äquivalenz wurde die Analyse der Nicht-Unterlegenheit der symptomorientierten Nachsorge und statt der Methodik von Dunnet/Gent (1977) wurde das Verfahren von Wellek [34, 35] vorgezogen.

Danksagung: Weitere Kollegen haben maßgeblich zur Patientenrekrutierung und zur Generierung der Daten beigetragen. Ohne die große Hilfe vieler Kollegen in Kliniken, Praxen und in der Dokumentation wäre die Durchführung dieser Studie in dieser Form nicht möglich gewesen. Stellvertretend für die große Zahl an Mitarbeitern möchten wir Frau C. Stumpp, Frau C. Junack und Frau A. Stauch und den Herren Profs. Drs. G. Widmaier, R. Ernst, M. Greulich, R. Bittner, H. Strosche, G. Kieninger, C. Karg, P. Merkle, U. Wellhäuser und W. Aulitzky danken.

Autorenerklärung: Die dargestellte Studie wurde durch das Bundesministerium für Gesundheit und die Deutsche Krebshilfe e.V. unterstützt. Finanzielle Abhängigkeiten oder Interessenkonflikte sind hierdurch nicht entstanden.

Abstract

Symptom-oriented follow-up of early breast cancer compared to intensive surveillance. Results of a prospective multicentre study: update and 10-year overall survival

Background and objective: In a prospective, non-randomised, multicentre cohort study we compared intensive surveillance to symptom-oriented control in the follow-up of patients with early breast cancer after curative surgical treatment. Five-year overall survival had shown that symptom-oriented follow-up was not inferior to intensive control. However, a more intensive, instrumental based follow-up is still claimed by many patients and their physicians. In this context the recent data of 10-year overall survival (OS) are reported.

Patients and methods: In the prospective, non-randomised, multicentre cohort study carried out between 1995 and 2000, 244 patients underwent an intensive follow-up (scheduled laboratory tests including CEA and CA 15–3, chest X-rays and liver ultrasound). 426 patients were monitored in a symptom-oriented manner (additional tests only in the case of symptoms indicating possible recurrence). Mammography, structured histories and physical examinations were done regularly in both groups.

Results: In the clinical follow-up group, 90 deaths (21.2%) were observed with an estimated 10-year overall survival rate of 83.0% (95% CI 79.1–86.3%). In the intensive follow-up group, 59 deaths (24.2%) were observed with an estimated 10-year overall survival rate of 78.5% (95% CI 72.6–83.2%). The Cox proportional hazards model for OS includes the variables follow-up form, stage of primary tumor and lymph nodes, hormone receptor status, grading and age at diagnosis. This model resulted in a hazard ratio of 1.10 (95% CI 0.78–1.54) for the follow-up protocol (intensive vs. clinical). Wellek's test for non-inferiority showed that clinical follow-up is not inferior in comparison to intensive follow-up ($p < 0.05$) for a non-inferiority limit of + 7% at 10-years.

Conclusion: This analysis of 10-year overall survival of patients with early breast cancer after curative primary treatment confirms that follow-up without regular imaging and laboratory tests is not inferior in the sense of a relevant higher mortality. To what extent new concepts in the treatment of breast cancer have any influence on follow-up care has to be examined in further studies.

Literatur

- 1 Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQC30: A quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85: 365–376
- 2 Bornhak S, Heidemann E, Herschlein H-J et al. Symptom-oriented follow-up of early breast cancer is not inferior to conventional control. Results of a prospective multicentre study. *Onkologie* 2007; 30: 443–449
- 3 Chen EA, Carlson GA, Coughlin BF et al. Routine chest roentgenography is unnecessary in the work-up of stage I and II breast cancer. *J Clin Onc* 2000; 18: 3503–3506
- 4 Dershaw DD. Mammographic detection of breast cancer and preoperative needle localization. *Semin Surg Oncol* 1991; 7: 247–252
- 5 Deutsche Krebsgesellschaft e.V. und Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. 2008; <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/032-045OL.html> (10.07.2012)
- 6 Feig SA. The role of new imaging modalities in staging and follow-up of breast cancer. *Semin Oncol* 1986; 13: 402–414
- 7 Fritz P, Klenk S, Goletz S et al. Clinical impacts of histological subtyping primary breast cancer. *Anticancer Res* 2010; 30: 5137–5144
- 8 Geller BM, Kerlikowske K, Carney PA et al. Mammography surveillance following breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment* 2003; 81: 107–115
- 9 GIVIO Investigators. Impact of follow-up testing on survival and health-related quality of life in breast cancer patients. A multicenter randomized controlled trial. *J Am Med Ass* 1994; 271: 1587–1592
- 10 Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS and panel members et al. Strategies for subtypes – dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St Gallen. International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011
- 11 Gulliford T, Opomu M, Wilson E et al. Popularity of less frequent follow up for breast cancer in randomised study: initial findings from the hotline study. *BMJ* 1997; 314: 174–177
- 12 Heidemann E. Mammakarzinom: Symptomorientierte Nachsorge. *Gynaekologie* 1997; 10: 462–465
- 13 Heidemann E, Meisner C, Brinkmann F et al. Follow-up care for breast cancer – guideline and study. *Onkologie* 2008; 31 (Suppl. 01)
- 14 Hellriegel KP, Schulz KD. Nachsorge bei Mammakarzinom-Patientinnen. Empfehlungen einer Konsensus-Tagung. Berlin, 23.–24. Februar 1995. *Onkologie* 1995; 1: 405–412
- 15 Hoelzel D, Thieme C. Skeletal scintigraphy in the follow-up of breast cancer. Statistical and epidemiological viewpoints. *Dtsch med Wschr* 1986; 111: 1191–1199
- 16 Jacobs HJ, van Dijck JA, de Kleijn EM et al. Routine follow-up examinations in breast cancer patients have minimal impact on life expectancy: a simulation study. *Ann Oncol* 2001; 12: 1107–1113
- 17 Kagan AR, Steckel RJ. Routine imaging studies for the post treatment surveillance of breast and colorectal carcinoma. *J Clin Oncol* 1991; 9: 837–842
- 18 Khatcheressian J, Wolff A, Smith T et al. American Society of Clinical Oncology 2006 Update of the Breast Cancer Follow-up and Management Guideline in the Adjuvant Setting. *J Clin Oncol* 2006; 24: 5091–5097
- 19 Lamerz R, Stieber P. Tumour markers. *Dtsch med Wschr* 2004; 129: 2722–2728
- 20 Loprinzi CL, Hayes D, Smith T. Doc, shouldn't we be getting some tests? Art of oncology: when the tumour is not the target. *J Clin Oncol* 2000; 11: 2345–2348
- 21 Palli D, Russo A, Saicva C. Intensive vs. clinical follow-up after treatment of primary breast cancer: 10-year update of a randomized trial. *JAMA* 1999; 281: 1586
- 22 Pandya KJ, McFadden ET, Kalish LA et al. A retrospective study of earliest indicators of recurrence in patients on Eastern Cooperative Oncology Group Adjuvant Chemotherapy trials for breast cancer. *Cancer* 1985; 55: 202–205
- 23 Ravaoli A, Tassinari D, Panzini I et al. Staging of breast cancer: it is time to break with tradition and initiate the evidencebased- medicine age. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1234
- 24 Rosselli Del Turco M, Palli D, Cariddi A et al. Intensive diagnostic follow-up after treatment of primary breast cancer. A randomized trial. *J Am Med Ass* 1994; 271: 1593–1597
- 25 Sauer H. Neuorientierung in der Nachsorge des Mammakarzinoms aus der Sicht der bayerischen Tumorzentren. *Bayer Ärztebl* 1995; 8: 1–16
- 26 Sauer H, Hoelzel D. Mammakarzinom – Revision der Nachsorgeempfehlungen. Teil 2: Spezielle Aussagen zu Skelettszintigraphie, Roentgen-Thorax, Leberonographie und Laboruntersuchungen. *Fortschr Med* 1995; 14: 113
- 27 Smith TJ, Davidson NE, Schapira DV et al. American Society of Clinical Oncology 1998 update of recommended cancer surveillance guidelines. *J Clin Oncol* 1998; 17: 1080–1082
- 28 Smith TJ, Hedinger S. Medically appropriate follow-up of breast and lung cancer patients. *Amer Soc Clin Oncol* 2002; 652–657
- 29 Stierer M, Rosen HR. Influence of early diagnosis on prognosis of recurrent breast cancer. *Cancer* 1989; 64: 1128–1131
- 30 Thürlimann B, Müller A, Senn HJ. Management of primary breast cancer: an update. *Onkologie* 2004; 27: 175–179
- 31 Tomin R, Donegan WL. Screening for recurrent breast cancer – its effectiveness and prognostic value. *J Clin Oncol* 1987; 5: 62–67
- 32 Umbach GE, Holzki C, Perschmann U et al. Erfahrungen in der Nachsorge von Patientinnen mit Mammakarzinom. *Geburtsh Frauenheilk* 1988; 48: 292–298
- 33 Wandt H, Brunsch U, Gallmeier WM. Nachsorge beim Mammakarzinom. *Dtsch med Wschr* 1989; 114: 1130–1136
- 34 Welles S. A log-rank test for equivalence of two survival functions. *Biometrics* 1993; 94: 877–881
- 35 Welles S. Testing Statistical Hypotheses of Equivalence. Boca Raton, FL, Chapman and Hall 2003