

Neues zur adjuvanten Radiotherapie beim Mammakarzinom

Mehr statt weniger? Oder ist weniger Radiatio «mehr»?

Die adjuvante Ganzbrustbestrahlung verbessert die lokoregionäre Kontrolle sowie das Gesamtüberleben. Bei Weitem nicht alle Patientinnen profitieren von dieser Therapie; eine genaue Definition dieser Subgruppe ist bisher nicht gelungen. Eine Möglichkeit, Aufwand und Nebenwirkungen für selektionierte Patientinnen zu reduzieren, stellt die alleinige Teilbrustbestrahlung dar. Im Gegensatz dazu beschäftigt sich die klinische Forschung mit einer grossvolumigen Radiatio unter Einschluss des regionären Lymphabflusses bei Patientinnen mit Mammakarzinom.

GÜNTHER GRUBER

SZO 2014; 1: 15–18.



Günther Gruber

Neben Chirurgie und Systemtherapie ist die adjuvante perkutane Radiotherapie (RT) ein Eckpfeiler in der Behandlung des Mammakarzinoms. Im Rahmen des brusterhaltenden Konzepts wird die postoperative Nachbestrahlung der Brust generell empfohlen. Eine 2011 publizierte Metaanalyse (1) der Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group (EBCTCG) konnte zeigen, dass die 10-Jahres-Krankheitsrückfallrate durch eine zusätzliche Ganzbrustbestrahlung von 35% auf 19,3% gesenkt wird ($2p < 0,0001$). Für das lokoregionäre Rückfallrisiko betragen die Werte 25,1% versus 7,7%. Die Verbesserung der Tumorkontrollrate durch die RT führte auch zu einer Reduktion der durch Brustkrebs bedingten Todesfälle von

25,2% auf 21,4% nach 15 Jahren (absolut -3,8%; bei pN0: -3,3%; bei pN+: -8,5%).

Fragestellungen zum Risikoprofil

Nach Mastektomie richtet sich die Indikation zur RT nach dem Risikoprofil; bei lokal und/oder lokoregionär fortgeschrittenen Tumoren kann die Radiatio trotz Brustentfernung zur Tumorkontrolle und Verbesserung der Überlebensraten beitragen. Die EBCTCG berichtet von einem absoluten Überlebensgewinn durch die RT nach Mastektomie von 6% bei nodal positiven Patientinnen (2). Eine modifizierte Übersicht aktueller RT-Indikationsempfehlungen (Version 3.2013) des National Comprehensive Cancer Network® (NCCN) (http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp) zeigt die *Tabelle 1*.

Bei Brusterhaltung bestehen vor allem Unklarheiten bezüglich optimaler Volumenwahl. Radioonkologisch besonders interessant ist dabei die Frage, ob die standardmässige Ganzbrustbestrahlung durch eine alleinige Teilbrustbestrahlung bei selektionierten Patientinnen ersetzt werden kann.

Bei Mastektomie beschäftigt vor allem, ob nicht auch Patientinnen mit mittlerem Rückfallrisiko (z.B. bei kleineren Tumoren – pT1/pT2 – mit 1 bis 3 befallenen axillären Lymphknoten) von der Postmastektomie-RT profitieren. Die Indikationsstellung zur RT bei diesen Patientinnen wird in der Praxis sehr unterschiedlich gehandhabt und häufig auch von weiteren Risikofaktoren abhängig gemacht (4).

Für beide Szenarien ist die Wertigkeit der zusätzlichen Bestrahlung der regionären (lateralen und medialen) Lymphabflusswege unklar.

ABSTRACT

New approaches in adjuvant radiotherapy in breast cancer

A lot of controversy exists regarding adjuvant irradiation of the partial breast only (PBI) as well as radiotherapy with comprehensive fields including regional lymph nodes areas. For both scenarios several new data were recently published or at least presented at major meetings. PBI can be applied even intraoperatively (IORT) in one single high-dose fraction. Recent data from the two leading IORT trials revealed excellent results with local failure rates of overall 3.3% (TARGIT trial; median f-up: 29 months) and 5.4% (ELIOT trial; at 5 years) with IORT. Nevertheless, patients with whole breast irradiation did significantly better in both trials (1.3% and 0.8%, respectively). Follow-up is still too short to give a definite statement about the value of IORT, but patient selection is crucial. Regarding regional irradiation first results from the AMAROS trial have shown equivalent outcome data for axillary RT compared to axillary dissection in patients with positive sentinel/s, but lower risk for arm lymph edema. Comprehensive treatment fields including the mammary chain region may even improve overall survival in node positive or high risk node negative patients. A recent meta-analysis revealed a hazard ratio of 0.85 (95% CI 0.75–0.96; $p = 0.012$) for overall survival.

Keywords: partial breast irradiation; IORT; regional radiotherapy.

Tabelle 1:

Indikationen zur adjuvanten Radiotherapie (RT) bei Brusterhaltung respektive Mastektomie beim Mammakarzinom (modifiziert nach [3]):

	Brusterhaltung + axilläres Staging	Mastektomie + axilläres Staging
Negative axilläre LK	+ Ganzbrust-RT +/- Boost od. Teilbrust-RT in selektion. Pat.	+ Brustwand-RT +/- regionäre RT bei T3/T4 u./od. R1 +/- Brustwand-RT bei R < 1 mm
1-3 positive axilläre LK	+ Ganzbrust-RT +/- Boost +/- periklavikuläre RT +/- Mamm.-interna-RT	+/- Brustwand-RT +/- periklavikuläre RT +/- Mamm.-interna-RT
4+ positive axilläre LK	+ Ganzbrust-RT +/- Boost + periklavikuläre RT +/- Mamm.-interna-RT	+ Brustwand-RT + periklavikuläre RT +/- Mamm.-interna-RT

Weniger ist mehr (!?) – Neues zur alleinigen Teilbrustbestrahlung

Lokale Rezidive treten häufig im Bereich des ehemaligen Primärtumorareals auf. Als Konsequenz wurden randomisierte Studien aufgelegt, in denen die Wertigkeit der alleinigen Teilbrustbestrahlung der ehemaligen Primärtumorregion (PBI – partial breast irradiation) im Vergleich zur Ganzbrustbestrahlung überprüft wurde/wird. Eine PBI kann mit mehreren durchaus sehr unterschiedlichen Bestrahlungstechniken erfolgen. Allen liegt zugrunde, dass die PBI akzeleriert (d.h. beschleunigt) durchgeführt wird, je nach Schema sogar zweimal täglich, und die Bestrahlungsdauer deutlich auf maximal eine Woche verkürzt wird. Den Extremfall der Verkürzung stellt eine intraoperativ verabreichte Einmalbestrahlung dar – eine sogenannte IORT. Dies ist aus Patientinnensicht natürlich besonders attraktiv, da bei Operationsende bereits auch die adjuvante RT abgeschlossen wäre. Die IORT wird mit Photonen (im kV-Bereich) oder Elektronen (im MV-Bereich) durchgeführt. Beide Methoden wurden in Phase-III-Studien (50 kV: TARGIT-A-Trial; MV-Elektronen: ELIOT) bei selektionierten Patientinnen evaluiert und vor Kurzem publiziert (5, 6).

Im TARGIT-A-Trial

wurden zwischen März 2000 und Juni 2012 insgesamt 3451 Patientinnen in insgesamt 33 Zentren randomisiert (5). Die Tumore waren häufig klein (pT1: 87%), gut oder mässig differenziert (G1/G2: 85%), nodal negativ (pN0: 84%) oder östrogenrezeptor-(ER)-positiv (ER: 93%). 1721 wurden intraoperativ bestrahlt, 1730 erhielten eine externe perkutane Ganzbrust-RT (EBRT) mit zusätzlichem Boost (Kontrollarm). Erwähnenswert ist, dass die Anwendung von 50-kV-Photonen aufgrund des steilen Dosisabfalls (in 1 cm Entfernung nur noch ein Drittel bis ein Viertel Restdosis im Vergleich zur Applikatoroberfläche) eine ergänzende EBRT erlaubt. Bei 239 von 1721 Patientinnen (15%) wurde aufgrund von histopathologisch ungünstigen Parametern postoperativ zusätzlich eine EBRT durch-

geführt. Auch erlaubte das Protokoll, die IORT entweder während der Tumorentfernung, also vor definitiver Histologie («prepathology stratum», n = 1140) durchzuführen, oder aber erst nach Bestätigung des Fehlens histopathologisch «schlechter» Kriterien («postpathology stratum», n = 581). Bei Letzterem wurde die Wundhöhle zur Durchführung der IORT nochmals eröffnet. Die Nachbeobachtung war mit median 29 Monaten noch kurz, zumindest 1222 Patientinnen hatten aber eine mediane Nachbeobachtungszeit von 5 Jahren. Die Lokalrezidivrate betrug für den IORT-Arm 3,3% versus 1,3% für den Kontrollarm (p = 0,042). Etwas verwirrend ist, dass der Unterschied vor allem bei Patientinnen mit bestätigter Niedrigrisikokonstellation im «postpathology stratum» vorhanden war (IORT: 5,4% vs. EBRT: 1,7%). Das Gesamtüberleben war hingegen tendenziell leicht besser mit IORT (96,1% vs. 94,7%; p = 0,099). Dies beruhte auf einer signifikant niedrigeren Inzidenz von nicht brustkrebsbedingten Todesfällen nach IORT. Die absoluten Fallzahlen waren klein (Todesursachen: kardiovaskulär: 2 vs. 11 Patientinnen; Zweitmalignome: 8 vs. 16 Pat.), und das zeitliche Auftreten unerwartet früh, sodass die weitere Nachbeobachtung zeigen muss, ob dieser Unterschied wirklich bestehen bleibt.

Der ELIOT-Trial

erfolgte monozentrisch im European Institute of Oncology in Mailand (6). Insgesamt wurden 1305 Patientinnen im Zeitraum November 2000 bis Dezember 2007 randomisiert, 651 erhielten IORT, und 654 erhielten EBRT (50 Gy Ganzbrust-RT + 10 Gy Boost). Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 5,8 Jahre. Die Selektion von Patientinnen war ähnlich dem TARGIT-Trial (86% pT1; 79% G1/G2; 73% nodal negativ; 91% ER-positiv). Was den molekularen Subtyp anbelangte, waren 38% luminal A; 52% luminal B, 3% HER2-positiv (nicht luminal) und 6% triple-negativ. Das 5-Jahres-Gesamtüberleben war in beiden Behandlungsarmen mit fast 97% identisch, die loko-regionäre Tumorrezidivrate signifikant schlechter im

Tabelle 2:

Übersicht aktueller Studien zur zusätzlichen regionären Radiotherapie beim Mammakarzinom (modifiziert nach [14])

	MA.20 (11)	EORTC (12)	FRENCH (13)
Patientinnen	1832	4004	1334
Medianes Alter in Jahren	54	54	57
pN+	90%	56%	75%
Brusterhalt. Operation	100%	76%	0%
Chemotherapie	91%	55%	61%
ER/PR negative	25%	16%	7%
Haupteinschlusskriterien	N+ od. «high risk» NO*	N+ od. medial/zentral	N+ od. medial/zentral
Brust-/BW-RT	50 Gy/25 fx	50 Gy/25 fx	gemäss Zentrum
Mediale Supra-LK	Experimental-Arm: 45 Gy/25 fx	Experimental-Arm: 50 Gy/25 fx	gemäss Zentrum
Mammaria-int.-LK	Experimental-Arm: 45 Gy/25 fx	Experimental-Arm: 50 Gy/25 fx	Experimental-Arm: 45 Gy/20 fx

*«high risk» NO: ≥ 5 cm; ≥ 2 cm u. < 10 axilläre Lymphknoten (LK) mit ER-, G3 od LVI
ER = Östrogenrezeptor; PR = Progesteronrezeptor; BW = Brustwand; Gy = Gray; fx = Fraktionen

IORT-Arm (5,4% vs. 0,8%; p < 0,0001). 199 Patientinnen mit zumindest einem Risikokriterium (Tumorgrosse > 2 cm, 4 oder mehr mit positiven axillären Lymphknoten [LK], G3-Differenzierung, Triple-Negativität) hatten ein 5-Jahres-In-Brust-Rezidivrisiko von 11,3% versus 1,5% bei 452 Patientinnen, bei denen diese ungünstigen Kriterien fehlten (p < 0,0001).

Derzeitiges Fazit

Ein DEGRO-Expertenpanel kam vor Kurzem zu folgenden Schlussfolgerungen (7): Die optimalen Selektionskriterien für die alleinige Teilbrustbestrahlung sind nach wie vor nicht genau definiert. Die lokalen Rezidivraten sind etwas höher für die alleinige PBI. Der Einsatz der alleinigen PBI ausserhalb einer klinischen Studie wurde kontrovers beurteilt, letztlich aber als eine Option für Patientinnen mit folgenden Voraussetzungen betrachtet: Alter > 70 Jahre, Tumorgrosse < 2 cm, invasive duktales Histologie, negative axilläre LK, R0, fehlende extensive intraduktale Komponente und Luminal-A-Subtyp (ER und PR+; G1-2; HER2-negativ). Regelmässige Nachbeobachtung und Dokumentation des Verlaufs müssen zudem gewährleistet sein.

Mehr statt weniger (!?) – Neues zur Radiotherapie regionärer Lymphknoten

Aus *Tabelle 1* wird ersichtlich, dass die Indikation zur Bestrahlung des regionären Lymphabflusses durch die Anzahl befallener LK bestimmt wird. Bei 4 oder mehr LK ist die Empfehlung klar, bei 1 bis 3 LK wird die Bestrahlung regionärer Lymphknotenstationen sehr unterschiedlich gehandhabt.

Der zunehmende Verzicht auf die Axilladisektion bei 1 bis 2 Sentinelmakrometastasen aufgrund der Ergebnisse der ACOSOG Z0011 (8) stellt den Radio-

onkologen nun vor die zusätzliche Schwierigkeit, dass die genaue Anzahl befallener Lymphknoten zu Therapiebeginn nicht mehr bekannt ist. In der genannten Studie von Giuliano wurde bei allen Patientinnen (n = 891) die Brust bestrahlt, wobei unklar ist, welche Anteile der Axilla durch die tangentialen RT-Felder miteingeschlossen waren. Trotz fehlender formaler Bestrahlung regionärer LK waren die lokoregionäre Kontrolle sowie das Gesamtüberleben mit und ohne Axilladisektion bei einer medianen Nachbeobachtung von 6,3 Jahren ausgezeichnet (8). In einer Konsensuskonferenz von Fachexperten aus Deutschland, Österreich und der Schweiz hat man sich deshalb mit einer einfachen Mehrheit gegen eine zusätzliche regionäre Bestrahlung ausgesprochen (9).

Neue Studienresultate

An der ASCO-Jahrestagung 2013 wurde der AMAROS-Trial (10) präsentiert: 1425 Patientinnen mit positivem Sentinelresultat (ca. 60% Makrometastasen) wurden entweder zusätzlich Axilla-disseziert (n = 744) oder aber axillär bestrahlt (n = 681). Axilläre Rezidive waren selten (4/744 vs. 7/681); es bestand statistisch kein signifikanter Unterschied, auch nicht bezüglich Gesamtüberlebens. Mit der axillären RT traten aber signifikant weniger Armlymphödeme auf als nach Axilladisektion, weshalb die axilläre RT als Standard propagiert wurde, wenn man bei positivem Sentinelresultat eine zusätzliche Therapie für nötig erachtet. Einen Schritt weiter gehen drei weitere Studien (11–13). Diese beschäftigen sich mit der zusätzlichen LK-RT der periklavikulären und/oder der Mammaria-interna-Region. Eine Übersicht gibt *Tabelle 2*.

Der absolute Gesamtüberlebensgewinn betrug 1,6% (MA.20-Trial, nach 5 Jahren) (11), 1,6% (EORTC-Trial, nach 10 Jahren) (12) und 3,3% (French-Trial, nach 10

Jahren) (13). Obwohl zwei Studien (11, 12) erst als Abstract publiziert sind, wurden diese drei Studien einer Metaanalyse (mit insgesamt 7170 Patientinnen) unterzogen (14). Dabei zeigte sich ein kleiner, aber signifikanter Überlebensgewinn (Hazard ratio [HR] = 0,85; 95%-KI: 0,75–0,96; $p = 0,012$). Das fernmetastasenfreie Überleben wurde absolut um 5,5% (11) und 3% (12) verbessert (HR = 0,82; 95%-KI: 0,73–0,92; $p = 0,001$). Überraschenderweise scheint dem verbesserten Gesamtüberleben nicht eine primär verbesserte lokoregionäre Kontrolle (die ohnehin schon sehr gut ist) zugrunde zu liegen, sondern eine Verringerung der Fernmetastasen. Eine mögliche Erklärung mag sein, dass die Rezidivrate im Bereich der Mammaria interna aufgrund der klinisch schwierigen Diagnose deutlich unterschätzt wird. Aufgrund der potenziellen kardialen Toxizität und der Seltenheit klinisch fassbarer Rezidive verzichten viele Zentren bis anhin auf eine Bestrahlung retrosternal. Alle drei Studien haben im experimentellen Arm diese Region eingeschlossen. Interessanterweise war die kardiale Toxizität durch die retrosternale Bestrahlung nur gering und statistisch nicht signifikant erhöht (kardiale Toxizität: 1,6% vs. 1,4% [12]; 2,2% vs. 1,7% [13]). Diese neuen Daten sind noch nicht in aktuelle Guidelines eingeflossen. Spätestens nach der vollständigen Publikation von MA.20, der EORTC-Mammaria-interna-Studie, aber auch von AMAROS wird der Stellenwert der regionären RT neu definiert werden müssen. «Heisse» Diskussionen werden diesen Prozess begleiten. Es scheint absehbar, dass sich die

vielerorts heftigen Diskussionen bezüglich zusätzlicher Axilladissektion weitgehend erübrigen werden, wenn bei positiver Sentinel-LK-Metastasierung ohnehin der regionäre Lymphabfluss standardmässig adjuvant nachbestrahlt wird. ▲

PD Dr. med. Günther Gruber
Institut für Radiotherapie
Klinik Hirslanden
Witellikerstrasse 40
8032 Zürich
E-Mail: guenther.gruber@hirslanden.ch

Interessenkonflikte: keine.

Quellen:

1. Darby S, McGale P, Correa C, et al. (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG): Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10801 women in 17 randomised trials. *Lancet* 2011; 378: 1707–16.
2. Clarke M, Collins R, Darby S, et al. (EBCTCG): Effect of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of randomized trials. *Lancet* 2005; 366: 2087–2106.
3. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp
4. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, et al.: Personalizing the treatment of women with early breast cancer: Highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann Oncol* 2013; Sep; 24(9): 2206–23.
5. Vaidya JS, Wenz F, Bulsara M, et al.: Risk-adapted targeted intra-operative radiotherapy versus whole-breast radiotherapy for breast cancer: 5-year results for local control and overall survival from the TARGIT-A randomised trial. *Lancet* 2013; doi: pii: S0140-6736(13)61950-9. 10.1016/S0140-6736(13)61950-9. *Epub* 2013 Nov 11.
6. Veronesi U, Orecchia R, Maisonneuve P, et al.: Intraoperative radiotherapy versus external radiotherapy for early breast cancer (ELIOT): a randomised controlled equivalence trial. *Lancet Oncol.* 2013 Dec; 14(13): 1269–77. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70497-2. *Epub* 2013 Nov 11.
7. Sedlmayer F, Sautter-Bihl ML, Budach W, et al.: DEGRO practical guidelines: radiotherapy of breast cancer I. Radiotherapy following breast conserving therapy for invasive breast cancer. *Strahlenther Onkol* 2013; 189: 825–33.
8. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman PD, et al.: Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis. *JAMA* 2011; 305(6): 569–75.
9. German, Austrian and Swiss consensus conference on the diagnosis and local treatment of the axilla in breast cancer. *EJC* 2013; 49: 2277–83.
10. Rutgers E (presenter): Radiotherapy or surgery of the axilla after positive sentinel node in breast cancer patients: final analysis of the EORTC AMAROS trial. *ASCO Annual Meeting* 2013.
11. Whelan T, Ackerman I, Chapman JW, et al.: NCIC-CTG MA.20: An intergroup trial of regional nodal irradiation in early breast cancer. *J Clin Oncol ASCO Annual Meeting Proc* 2011; ? 29.
12. Poortmans P, Kirkove C, Budach V, et al.: Irradiation of the internal mammary and medial supraclavicular lymph nodes in stage I to III breast cancer: 10 years results of the EORTC radiation oncology and breast cancer groups phase III trial 22922/10925. *EJC* 2013; 47(Suppl 2).
13. Hennequin C, Bossard N, Servagi-Vernat S, et al.: Ten-year survival results of a randomized trial of irradiation of internal mammary nodes after mastectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013; 86: 2093–2103.
14. Budach W, Kammers K, Boelke E et al.: Adjuvant radiotherapy of regional lymph nodes in breast cancer – a meta-analysis of randomized trials. *Radiation Oncology* 2013 8: 267.

Merkpunkte

- ▲ **Die perkutane Radiotherapie ist Standard** in der adjuvanten Therapie beim brusterhaltend operierten Mammakarzinom sowie bei Patientinnen mit erhöhtem Rückfallrisiko nach Mastektomie.
- ▲ **Bei Patientinnen mit niedrigem Rückfallrisiko** wird die alleinige Teilbrustbestrahlung (wie z.B. die IORT), bei Patientinnen mit höherem Risiko die zusätzliche regionäre Lymphabflussbestrahlung in randomisierten Studien evaluiert.
- ▲ **Kürzlich publizierte Phase-III-Studien zur IORT** zeigen exzellente Ergebnisse mit allerdings etwas schlechterer lokaler Kontrolle im Vergleich zur Ganzbrustbestrahlung. Weitere Nachbeobachtungszeit muss abgewartet werden.
- ▲ **Bei positivem axillärem Sentinellymphknoten** kann auf die Axilladissektion verzichtet werden, sofern eine regionäre Bestrahlung erfolgt. Die Evidenz ist allerdings noch gering.
- ▲ **Hingegen verdichtet sich die Evidenz**, dass die zusätzliche regionäre Bestrahlung bei nodal positiven (und ggf. auch bei «high risk» nodal negativen) Patientinnen das Gesamtüberleben gering, aber signifikant verbessern kann.