

FORUM

Das offizielle Magazin der Deutschen Krebsgesellschaft e.V.

Elektronischer Sonderdruck für A. Scharl

Ein Service von Springer Medizin

FORUM 2010 · 25:18–24 · DOI 10.1007/s12312-010-0528-8

© Springer-Verlag 2010

zur nichtkommerziellen Nutzung auf der
privaten Homepage und Institutssite des Autors

I. Bauerfeind · C. Jackisch · M. Untch · A. Scharl · R. Souchon · J.-U. Blohmer

Verzicht auf die axilläre Lymphonodektomie bei befallenem Sentinel und einzeitige intraoperative Strahlentherapie statt postoperativer perkutaner Radiotherapie?

Müssen wir die Therapie wegen neuer Studienenergebnisse ändern?

FORUM 2010 · 25:18–24
© Springer-Verlag 2010

I. Bauerfeind¹ · C. Jackisch² · M. Untch³ · A. Scharl⁴ · R. Souchon⁵ · J.-U. Blohmer⁶

¹ Frauenkliniken und Brustzentren der Kliniken Landshut, Landshut

² Offenbach

³ HELIOS Kliniken Berlin-Buch, Berlin

⁴ Klinikum St. Marien, Amberg

⁵ Klinik für Radioonkologie, Universität Tübingen, Tübingen

⁶ Sankt-Gertrauden-Krankenhaus Berlin, Berlin

Verzicht auf die axilläre Lymphonodektomie bei befallenem Sentinel und einzeitige intraoperative Strahlentherapie statt postoperativer perkutaner Radiotherapie?

Müssen wir die Therapie wegen neuer Studienenergebnisse ändern?

ACOSOG Z0011-Studie: Verzicht auf die axilläre Lymphonodektomie bei positivem Sentinel-Lymphknoten

Die prospektiv randomisierte ACOSOG Z0011-Studie untersucht den Stellenwert der axillären Lymphonodektomie (ALND) bei Sentinel- (SN-) positivem Mammakarzinom (■ **Abb. 1**, [1]). Ausschlusskriterien waren u. a. partielle Brustbestrahlung, axilläre Bestrahlung, nur immunhistochemisch nachgewiesene SN-Metastasen und mehr als zwei positive Sentinel-Lymphknoten.

► Die ALND hatte keinen Einfluss auf krankheitsfreies Überleben, Gesamtüberleben und lokoregionäre Rezidivrate

Geplant waren 1900 Patientinnen, rekrutiert wurden aber nur 891 Patientinnen. 856 Patientinnen konnten in die „Intention-to-treat-Analyse“ eingebracht werden.

In 106 Fällen (27,4%) mit positivem SN wurden in der ALND weitere positive Lymphknoten nachgewiesen. Nach

einer Nachbeobachtungszeit von im Mittel 6,3 Jahren hatte die ALND keinen Einfluss auf krankheitsfreies Überleben, Gesamtüberleben und lokoregionäre Rezidivrate (■ **Tab. 1**).

Kommentar

Methodisch ist der Studie anzulasten, dass die statistisch relevante Anzahl an Studienpatientinnen weit unterschritten wurde.

Sie bestätigt aber eine Reihe von bisherigen Untersuchungen, die den fehlenden Einfluss der Axilladissektion *per se* auf das Gesamtüberleben diskutierten. Die NSBAP-Studie B04 (radikale Mast-

ektomie vs. einfache Mastektomie mit lokoregionärer Bestrahlung ohne ALND vs. totale Mastektomie ohne Bestrahlung plus ALND bei klinisch positiver Axilla) zeigte nach 20 Jahren keinen Unterschied im Überleben [2]. Rudenstam et al. verglichen prospektiv randomisiert 472 ältere klinisch nodal-negative Patientinnen mit und ohne ALND und fanden in Rezidivrate und Gesamtüberleben keine Unterschiede [3]. Identische Ergebnisse fand eine italienische Arbeitsgruppe bei 219 Frauen zwischen 65 und 80 Jahren mit T1cNo-Tumoren [4]. Epidemiologische Argumente gegen die Axilladissektion wurden von Engel et al. publiziert

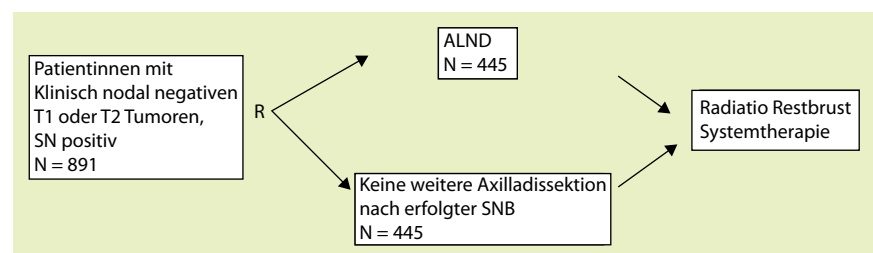


Abb. 1 ▲ Studiendesign der Z0011-Studie (ALND axilläre Lymphknotendissektion, SNB „Sentinel-Node-Biopsie“, SN Sentinel-Lymphknoten)

Tab. 1 Ergebnisse der Z0011-Studie

	ALND (n=420)	SNB (n=436)
DFS	82,2%	83,9%
OS	91,8%	92,5%
Intramammäre Rezidive	15 (3,6%)	8 (1,8%)
Regionale Rezidive (Axilla, supraklavikulär)	2 (0,5%)	4 (2,8%)
Totale <<<Rezidive?>>>lokoregionär	17 (4,1%)	12 (2,8%)

ALND axilläre Lymphknotendissektion, SNB „Sentinel-Node-Biopsie“, DFS krankheitsfreies Überleben, OS Gesamtüberleben.

[5]. Dagegen existiert nur eine Metaanalyse basierend auf älteren Studien mit Patientinnen *ohne Systemtherapie*, die eine Verbesserung des Überlebens durch die Axilladisektion um 5,4% belegt [6].

Den Einfluss der Systemtherapie auf den Nodalstatus zeigt das in neoadjuvanten Studien nachgewiesene „nodal downstaging“. Die Wertigkeit der Systemtherapie wird auch dadurch belegt, dass trotz einer falsch-negativen Rate der Sentinel-Methode von 5–10% nur eine isolierte axilläre Rezidivrate von unter 1% berichtet wird.

Von Bedeutung ist möglicherweise auch die Strahlentherapie. Nahezu alle Patientinnen der Z0011-Studie erhielten eine brusterhaltende Primäroperation mit nachfolgender Bestrahlung der ipsilateralen Brust. Somit könnte die partielle Bestrahlungsexposition der Lymphabflusswege in der Gruppe des „SN-only-Kollektivs“ das günstige Ergebnis im Vergleich zur ALND-Gruppe erklären.

Konsequenzen für die Praxis

Die Unterlassung der Axilladisektion nach Vorliegen positiver Sentinel-Lymphknoten, bei der mit der statistischen Wahrscheinlichkeit von 27,4% der Fälle tumorbefallene Lymphknoten in der Axilla belassen werden, ist mit der täglichen klinischen Erfahrung nur schwer vereinbar. Nachdenklich macht auch die Tatsache, dass die Z0011-Studie nur weniger als die Hälfte der für eine statistisch zuverlässige Aussage nötige Patientenzahl erreichte. Das ist nicht hinreichend, um tatsächlich einen „Paradigmenwechsel“ auszurufen. Vielmehr bleibt die ALND bei positivem Sentinel-Lymphknoten der Standard.

Allerdings stellen die S3-Leitlinien von 2008 fest, dass „das optimale Vorgehen bei Patientinnen mit positivem Sentinel

Lymphknoten noch nicht abschließend geklärt ist und in laufenden Studien weiter untersucht wird“ und deshalb „kann ein Verzicht auf jegliche axilläre Intervention in Ausnahmesituationen erwogen werden.“

Im Einzelfall kann auf die ALND verzichtet werden

Nach Vorliegen der Ergebnisse der Z0011-Studie sind diese Ausnahmen deutlicher definiert und könnten nach entsprechender Aufklärung der Patientinnen umgesetzt werden, so dass im Einzelfall auf die ALND verzichtet werden kann.

TARGIT-A-Trial: Alleinige intraoperative Radiotherapie (IORT)

Die postoperative Bestrahlungsbehandlung als notwendiger Teil der brusterhaltenden Therapie des Mammakarzinoms erfolgt als perkutane Homogenbestrahlung (WBR, „whole breast radiotherapy“) der gesamten Brust über mindestens 5 Wochen und wird oft durch eine Teilbrustbestrahlung der primären Tumoregion („Boost-RT“) ergänzt.

Da die meisten Lokalrezidive in unmittelbarer anatomischer Nachbarschaft zum Primärtumor auftreten, werden zwei neue radioonkologische Therapieansätze vorgeschlagen:

1. Die intraoperative Teilbrustbestrahlung als Boost-RT mit postoperativer WBR verkürzt den Bestrahlungszeitraum und erlaubt eine exakte Erfassung des Primärtumorbereichs. Ein Verfehlen dieses „Tumorbetts“ ist bei einer erst Wochen bis Monate postoperativ (Chemotherapie?) erfolgenden Boost-RT möglich.

2. Die alleinige „definitive“ Teilbrustbestrahlung ohne WBR.

Beide Konzepte werden in Form einer akzelerierten RT (APBI, „accelerated partial breast irradiation“) mittels verschiedener Verfahren umgesetzt und in aktuellen Studien geprüft.

Das Intrabeam-Verfahren verwendet niederenergetische Röntgen-Weichstrahlen. Mit einem sphärischen Applikator wird die Resektionshöhle kugelförmig gleichmäßig mit 20 Gy an der Applikatoroberfläche „ausgestrahlt“ [7]. Dies entspricht etwa 6 Gy in 10 mm Gewebetiefe. Niederenergetische Röntgenstrahlen sollen eine doppelt so hohe biologische Wirkung haben wie die Strahlung eines Linearbeschleunigers. Die gesamte Dosis wird einmalig unmittelbar nach operativer Tumorextirpation und ohne „Erholungszeit“ für Tumorzellen appliziert.

Der TARGIT-A-Trial („targeted intraoperative radiotherapy“) ist eine prospektive, randomisierte Phase-III-Studie mit 2232 Patientinnen mit invasivem Mammakarzinom in 31 Zentren in 9 Ländern. Vorläufige Ergebnisse mit Nachbeobachtungszeiten von maximal 10 Jahren wurden auf dem ASCO- („American Society of Clinical Oncology“-) Kongress 2010 [8] vorgestellt und zeitgleich publiziert [9]. Dabei wird die einmalige intraoperative Radiotherapie mit einer 50-kV-Röntgenstrahlung (Intrabeam) verglichen mit einer WBR. Bei 854 (77%) der 1113 dem Intrabeam-Arm zugeordneten Patientinnen erfolgte die alleinige IORT, 1025 der 1119 dem WBR-Arm zugeordneten Frauen erhielten die WBR, 142 die Kombination beider Verfahren. Die Lokalrezidivraten nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 24,6 Monaten [8] bzw. in den Auswertungen nach 3 bzw. 4 Jahren (n=1514 bzw. n=862 Patientinnen; [9]) waren bei der Intrabeam-Gruppe mit 1,20% und der WBR-Gruppe mit 0,95% nicht signifikant unterschiedlich (p=0,41). Allerdings war im Intrabeam-Arm lediglich bei 739 (33%) nach 3 und bei 212 (19%) nach 4 Jahren das Follow-up abgeschlossen. Komplikationsfrequenz und größere Toxizitäten waren in beiden Gruppen ebenfalls gleich; die radiogene Toxizität war bei der Intrabeam-Gruppe etwas geringer (p=0,002).

Kommentar

Bisher wurde vergeblich versucht, diejenigen Frauen zu identifizieren, die keine Radiotherapie benötigen. Mit der Teilbrustbestrahlung soll eine Subgruppe identifiziert werden, die mit einer IORT allein ausreichend behandelt ist. Neben dem Verzicht auf die langwierige postoperative Bestrahlung werden (radio-) biologische Vorteile einer IORT des Tumorbetts im Hinblick auf eine mögliche bessere Schonung auch von kritischen benachbarten Gewebsstrukturen bei hochdosierter Strahlentherapie gesehen.

► Bei einer Subgruppe von brusterhaltend operierten Patientinnen wird untersucht, ob eine alleinige IORT für die lokale Tumorkontrolle ausreicht

Bei der IORT als alleinigem radioonkologischen Therapieverfahren sind zum Zeitpunkt der Bestrahlung der endgültige Resektionsrand, das Ausmaß eventueller assoziierter DCIS-Anteile und das Erfordernis eventueller Nachresektionen nicht bekannt. Daraus können aus physikalischen Gründen tumorbiologisch und radioonkologisch Limitationen im Intrabeam-Verfahren erwachsen. Die therapeutische Dosisverschreibung (20 Gy) erfolgt auf 20 mm um den ursprünglichen Tumor herum. Die 50-kV-Röntgen-Weichstrahlröhre bewirkt ausschließlich eine kugelförmige Bestrahlung der Resektionshöhle. Daher besteht keine Möglichkeit zur individuellen Dosisanpassung entsprechend den unterschiedlichen Wachstumsmustern der Primärtumoren bzw. dem individuellen Vorgehen bei der operativen Tumorexstirpation. Wegen des steilen von der Applikatorgröße abhängigen Dosisabfalls in das umliegende Gewebe ist unklar, ob die Dosis von etwa 6 Gy in 10 mm Gewebetiefe individuell ausreicht, um mikroskopische Tumorreste zuverlässig zu sterilisieren.

Die Patientinnen der TARGIT-A-Studie stellen eine besondere Subgruppe dar (Alter <45 Jahre 2%, <54 Jahre 12–19%, Tumorgöße >2 cm lediglich 14–15%, G3 15%, pNo 82–84%, ER-Positivität 90–93%; adjuvante Chemotherapie 10–13%). Die Ergebnisse bei diesem prognostisch gün-

stigen Kollektiv können nicht generalisiert werden.

Konsequenzen für die Praxis

Die ersten Ergebnisse der TARGIT-Studie zeigen, dass es ein Kollektiv von brusterhaltend operierten Patientinnen geben könnte, bei denen eine alleinige intraoperative Bestrahlung des Tumorbetts zumindest kurzfristig eine der Ganzbrustbestrahlung vergleichbare onkologische Sicherheit bietet. Die geringe Zahl der Patientinnen und die kurze Beobachtungszeit erlauben aber nur eine vorläufige Einschätzung. Frauen, die in ihrem Tumorcharakteristika und Risikoprofil nicht denen der TARGIT-A-Studie entsprechen, sollten aber nur unter Studienbedingungen eine alleinige IORT erhalten: Die Frauen in der TARGIT-A-Studie waren um die 70 Jahre alt, hatten ein ER-positives invasives duktales Mammakarzinom bis zu 2 cm Durchmesser, keine lokoregionären Lymphknotenmetastasen, keine EIC („extensive intraductal component“), einen Ro-Resektionsstatus und benötigten keine adjuvante Chemotherapie. Erfüllen Patientinnen diese Kriterien nicht, bleibt die WBR, ggf. mit Boost-RT, der Therapiestandard [10].

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. A. Scharl
Klinikum St. Marien
Mariahilfbergweg 7, 92224 Amberg
scharl.anton@klinikum-
amberg.de

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- Giuliano E et al (2010) ACOSOG Z0011: A randomized trial of axillary node dissection in women with clinical T1-2 N0 M0 breast cancer who have a positive sentinel node. *J Clin Oncol* 28:18 s (Suppl; abstr CRA506)
- Fisher B (2004) Der Einfluß aktueller Ergebnisse klinischer NSABP Studien auf Paradigmen zur Behandlung und Prävention des primären invasiven Mammakarzinoms. In: Untch M, Sittek H, Bauerfeind I et al (Hrsg) Diagnostik und Therapie des Mammakarzinoms State of Art. Zuckscherdt, Wien New York, S 480–481
- Rudenstam CM, International Breast Cancer Study Group (2006) 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. *J Clin Oncol* 24(3):337–344
- Martelli G, Boracchi P, De Palo M et al (2005) A randomized trial comparing axillary dissection to no axillary dissection in older patients with T1N0 breast cancer: results after 5 years of follow-up. *Ann Surg* 242(1):1–6
- Engel J, Lebaeu A, Sauer H, Hölzel D et al (2006) Are we wasting our time with the sentinel technique? Fifteen reasons to stop axilla dissection. *Breast* 15(3):452–455
- Orr RK (1999) The impact of prophylactic axillary node dissection on breast cancer survival – a Bayesian meta analysis. *Ann Surg Oncol* 6(1):109–116
- Kraus-Tiefenbacher U, Steil V, Bauer L (2003) A novel mobile device for intraoperative radiotherapy (IORT). *Onkologie* 26:596–598
- Baum M, Joseph DJ, Tobias JS et al (2010) Safety and efficacy of targeted intraoperative radiotherapy (TARGIT) for early breast cancer: first report of a randomized controlled trial at 10-years maximum follow-up. *J Clin Oncol* 28:7s (Suppl, abstr LBA517)
- Vaidya JS, Joseph DJ, Tobias JS et al (2010) Targeted intraoperative radiotherapy versus whole breast radiotherapy for breast cancer (TARGIT-A trial): an international, prospective, randomised, non-inferiority phase 3 trial. *Lancet* 376:91–102
- AGO Kommission Mamma. http://www.ago-online.de/_download/unprotected/g_mamma_10_1_0_d_09_adj_radiation