

Update Mammakarzinom

# Adjuvante Bestrahlung von Brustwand und Lymphabfluss

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.



Outre la chirurgie et la thérapie systémique la radiothérapie adjuvante percutanée (RT) est une pierre angulaire dans le traitement du cancer du sein. Dans le cadre d'une chirurgie conservatrice la radiothérapie postopératoire du sein est généralement recommandée.

Eine 2011 publizierte Metaanalyse der Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group (EBCTCG) (1) konnte zeigen, dass sowohl die 10-Jahres-Krankheitsrückfallrate als auch die durch Brustkrebs bedingten Todesfälle durch eine zusätzliche Ganzbrustbestrahlung signifikant gesenkt werden.

Obwohl die Brusterhaltung ein etabliertes und favorisiertes Konzept bei der Initialbehandlung des Mammakarzinoms darstellt, ist die Mastektomie in bestimmten Situationen (z. B. grosser Primärtumor, Wunsch der Patientin) nach wie vor angezeigt. Zudem spielen wohl vermehrte genetische Abklärungen und der häufigere Einsatz des MRI eine entscheidende Rolle, dass die Mastektomie-rate in den letzten Jahren wieder zunimmt (2). Wird die Brust entfernt, richtet sich die Indikation zur RT nach dem Risikoprofil. Bei lokal oder loko-regionär fortgeschrittenen Tumoren kann die Radiation trotz Mastektomie zur Tumorkontrolle und Verbesserung der Überlebensraten beitragen.

Die entscheidene Frage bleibt: Welche Patientinnen profitieren von einer adjuvanten RT? Studien aus Dänemark bei prä- und postmenopausalen Patientinnen konnten einen signifikanten Überlebensvorteil durch die PMRT sowohl bei 1–3 als auch bei 4 und mehr axillären Lymphknoten-(LK)-Metastasen zeigen (3).

Da die lokoregionären Rückfallraten in den dänischen Studien höher waren als in vergleichbaren Studien im selben Zeitraum, haben internationale Therapierichtlinien die Empfehlung zur PMRT bei nodal positiven Patientinnen nicht vorbehaltlos übernommen. So wird in der aktuellen NCCN (National Comprehensive Cancer Network) Guideline (4) die Indikation zur PMRT bei 4 oder mehr befallenen axillären LK gestellt, bei 1–3 sollte eine solche ernsthaft in Betracht gezogen werden. Am letzten St. Gallen Consensus Meeting in Wien 2015 bejahten die Panel-Mitglieder eine PMRT bei 1–3 befallenen LK nur in 32%. Die Zustimmung stieg allerdings auf 87% beim Vorhandensein weiterer Risikofaktoren, wobei diese nicht näher definiert wurden (5).

## PMRT – Wie weiter?

Bei Patientinnen mit intermediärem Rückfallrisiko (1–3 befallenen LK; ,high risk' pN0) konnte die sogenannte SUPREMO/BIG 2–04 (Selective Use of Postoperative Radiotherapy After Mastectomy)



PD Dr. med.  
Günther Gruber  
Zürich

Dr. med.  
Brigitte Eberle  
Aarau

Prof. Dr. med.  
Stephan Bodis  
Aarau

Studie Ende April 2013 abgeschlossen werden (6). Bis zum Vorliegen erster Ergebnisse wird aber noch einige Zeit vergehen.

Die Strategie der IBCSG (International Breast Cancer Study Group) war es, gerade bei Patientinnen mit 1–3 positiven LK, verschiedene Risikokategorien zu definieren (7). Insgesamt wurden 12 409 Patientinnen mit Mastektomie in 13 IBCSG Studien identifiziert, 8106 davon ohne PMRT, aber mit adäquater Systemtherapie und einer bekannten Anzahl von befallenen und nicht befallenen axillären LK. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug mehr als 15 Jahre. Führende prognostische Parameter für die lokoregionäre Rezidivwahrscheinlichkeit waren die Anzahl befallener aber auch die Anzahl nicht-befallener LK, Alter und Gefässinvasion. Betrachtet man die Ergebnisse bei 1–3 positiven LK und den vorher genannten Faktoren für Patientinnen unter 40 Jahren, so variiert die 10J-Lokalrezidivrate innerhalb dieser gut definierten Subgruppe von ca. 10 bis 19%, die axillären Rückfälle von 2 bis 8% und die supraklavikulären Rückfälle von 3 bis 8%. Eine entsprechende Varianz fand sich auch für Patientinnen in den anderen Alterskategorien.

Die DBCG (Danish Breast Cancer Group) definierte ebenfalls verschiedene Risikogruppen. Interessant war, dass die grösste Lokalrezidivrisikosenkung durch die PMRT bei Patientinnen mit hohem Risiko (mindestens 2 von 3 Faktoren: 4 oder mehr positive LK; Tumorgrosse > 5cm; G3) erreicht werden konnte (absolut 36% weniger Rückfälle), dies aber keinen Einfluss auf das tumorspezifische Überleben nach 15 Jahren hatte (8). Bei Patientinnen mit mindestens 4 der nachfolgenden 5 Kriterien (< 4 positive LK; Tumorgrosse < 2 cm; G1; ER+ od. PR+; Her2 neg) war die Risikoreduktion absolut lediglich 11%, was aber mit einer Verbesserung des tumorspezifischen Überlebens von ebenfalls 11% (1:1 Ratio!) einherging (8). Neue Ansätze mit Verwendung von Tumorgewebe der DBCG befassen sich mit der Bedeutung von intrinsischen molekularen Subtypen und einem Genprofil, welches für das Ansprechen auf die PMRT prädiktiv sein soll (9). Erste Ergebnisse sind vielversprechend, aber es bleibt momentan unklar, ob das gefundene Genprofil, das an relativ wenig Patientinnen (n = 112) validiert werden konnte, auch ausserhalb von Dänemark als Prädiktor reproduziert werden kann. Interessant ist, dass sich triple-negative (TN: ERneg/

PRneg/Her2neg) Patientinnen in der lokoregionären Rezidivwahrscheinlichkeit deutlich unterscheiden können: Die Prognose für TN mit dem ‚core basal‘ Subtyp war mit anderen molekularen Subtypen vergleichbar, deutlich schlechter hingegen für ‚non-basal‘ TN Karzinome (ERneg; PRneg; Her2neg; CK5/6neg; EGFRneg) (10). An der Stelle soll noch erwähnt sein, dass bei TN Patientinnen die PMRT in einer randomisierten Phase III Studie zu einem signifikanten Überlebensvorteil geführt hat, und dies obwohl 558 von 681 Patientinnen nodal negativ waren (11).

Die EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group) hat vor kurzem erneut Daten zur PMRT publiziert (12). Dabei wurden 8135 individuelle Patientendaten aus insgesamt 22 Studien in einer Metaanalyse zusammengefasst. Hauptaugenmerk richtete man bei der jetzigen Analyse auf Patientinnen mit mindestens einer Level I/II Axilladissektion mit vs. ohne PMRT (n = 3786). Für 700 nodal-negative Patientinnen kam es zu keinem Vorteil durch die PMRT, bei den 1314 Patientinnen mit 1–3 positiven LK hingegen zu einer relativen Risikoreduktion von ca. 30 % für den Krankheitsrückfall und von ca. 20 % für das krankheitsspezifische Todesfallrisiko. Dieser Effekt war identisch für Patientinnen sowohl mit 2–3 als auch mit nur einem positiven LK. Der absolute krankheitsspezifische Überlebensvorteil betrug bei 1–3 pos. LK 7.9 % nach 20 Jahren. Es bleibt anzumerken, dass trotz Metaanalyse die Patientenzahlen eher klein (z. B. Pat. mit nur 1 pos. LK: mit PMRT n = 145, ohne PMRT n = 173) und die Daten zum Teil sehr alt sind (Randomisierungszeitpunkt zwischen 1964 und 1986).

Vor allem die EBCTCG-Metaanalyse hat die DEGRO (Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie) zur aktuellen Stellungnahme veranlasst, dass jede nodal positive Patientin nach Mastektomie eine adjuvante RT erhalten sollte (13).

### Relevanz dieser Daten in Zeiten der Sentinel-Lymphonodektomie?

Der Verzicht auf eine axilläre Dissektion bei positivem Sentinel-LK nimmt zu. Selbst vor Publikation von ACOSOG Z0011 (+/- Axilladissektion bei 1–2 Mikro-/Makrometastasen) (14), IBCSG 23-01

Anzahl Todesfälle und deren Ursache in der EORTC Studie mit und ohne regionäre Radiotherapie			
TAB. 1	keine reg. RT	mit reg. RT	
Brustkrebs	310	259	- 51
andere Krebsarten	39	30	- 9
kardiovaskulär	20	22	+ 2
Toxizität	1	1	0
Infektion	4	8	+ 4
chron. Krankheit	5	3	- 2
andere Ursache	23	25	+ 2
unbekannt	27	34	+ 7
TOTAL	429	382	- 47
mediane Nachbeobachtung: 10.9 Jahre; je 2002 Patientinnen pro Behandlungsarm (nach Poortmans: (20) und persönliche Mitteilung)			

(+/- Axilladissektion bei Mikrometastasen) (15) und AMAROS (Axilladissektion versus axilläre/regionäre RT bei Mikro-/Makrometastasen) (16) – alle ohne Vorteil für die Axilladissektion – wurde gemäss einer nationalen Datenbank in den USA bei 45.2 % bei Sentinel-Mikrometastase/n und bei 17 % bei Sentinel-Makrometaste/n auf die Axilladissektion verzichtet (17). Diese Zahlen dürften weiter zunehmen. Wie weiter, wenn wir die genaue Anzahl befallener Lymphknoten nicht mehr kennen? Leider gibt es nur wenige klinische Daten zur Wertigkeit der RT bei positivem Sentinel nach Mastektomie. Die Mastektomierate in oben erwähnten Studien betrug 0 % (14), 9 % (15) und 17 % (16). Da weitere LK-Metastasen bei pos. Sentinel in ca. 30 % zu erwarten sind (Axilladissektionsarme in 14,16), ist in Analogie zu obigen Daten die PMRT zumindest bei einer Makrometastase gerechtfertigt.

**Take-Home Message**

- ◆ Die PMRT ist bei 4 oder mehr befallenen Lymphknoten gut etabliert
- ◆ Bei 1 bis 3 positiven LK ist aufgrund der Publikationen der EBCTCG und DEGRO mit einer Zunahme der Indikationsstellung zu rechnen. Trotzdem bleibt wahrscheinlich, dass die individuelle Risikokonstellation bei diesen Patientinnen nach wie vor mit in Betracht gezogen wird
- ◆ Falls bestrahlt wird, müssen auch Vor- und Nachteile der LK-Bestrahlung berücksichtigt werden
- ◆ Bei pN0 wird auf die PMRT verzichtet, ausser es liegt ein grösserer Primärtumor (T4; T3 mit Risikofaktoren) oder eine R1 Situation vor
- ◆ Interessant dürften weitere Daten bei nodal-negativen, triple-negativen Karzinomen werden
- ◆ Bei Sentinel-Makrometastase/n ohne Axilladissektion erscheint die PMRT mit regionärer RT indiziert
- ◆ Liegt lediglich eine Mikrometastasierung ohne sonstige Risikokonstellation vor, werden die meisten Zentren wohl auf die PMRT verzichten

**Messages à retenir**

- ◆ La radiothérapie après mastectomie (PRM) est bien établie lors de 4 ou plus ganglions lymphatiques positifs
- ◆ Lors de 1 à 3 ganglions lymphatiques positifs une augmentation de l'indication est attendue selon les publications de l'EBCTCG et de la DEGRO. Néanmoins il est vraisemblable que la constellation des risques individuels chez ces patients continue à être prise en considération
- ◆ En cas d'irradiation les avantages et les inconvénients de l'irradiation des ganglions lymphatiques doivent être pris en considération.
- ◆ Lors de pN0 on renonce à une PRM, à moins qu'il n'y ait une plus grande tumeur primaire (T4; T3 avec facteurs de risque) ou une situation R1
- ◆ Les données chez les cancers ganglionnaires triple négatifs devraient être plus intéressantes
- ◆ Lors de macrométastase(s) sans dissection axillaire la PRM avec RT régionale semble être indiquée
- ◆ Si seulement une seule micrométastase est présente sans autre constellation de risque la plupart des centres renonceront probablement à la PRM

Abschliessend muss festgehalten werden, dass die Diskussion über die PMRT nur in Zusammenschau mit der regionären RT geführt werden kann. Kürzlich publizierte Studien beschäftigen sich mit der zusätzlichen LK-RT der periklavikulären und/oder der Mammaria-interna-Region bei nodal-positiven und/oder medial/zentral gelegenen nodal negativen Patientinnen nach Axilladissektion (18).

Der absolute Gesamtüberlebensgewinn betrug 1.0% ( $p = n.s.$ ; MA.20 trial, nach 10 Jahren) (19), 1.6% ( $p = 0.05$ ; EORTC trial, nach 10 Jahren) (20) und 3.3% ( $p = n.s.$ ; French trial, nach 10 Jahren) (21). In der EORTC Studie konnten durch die regionäre Radiotherapie insgesamt 47 Todesfälle verhindert werden (Tabelle 1). Gemäss einer Metaanalyse kann die regionäre RT zu einem kleinen, aber signifikanten Überlebensvorteil führen (18). Auch mag es Subgruppen geben, bei denen der Überlebensvorteil ausgeprägter ist. So hatten ER-negative Patientinnen in der MA20 Studie ein 10-Jahres-Überleben von 81.3% mit regionärer RT vs. 73.9% ohne LK-RT (HR 0.69;  $p = 0.05$ ).

Das fernmetastasenfreie Überleben wurde absolut um 5% (19) und 3% (20) verbessert. Überraschenderweise scheint dem verbesserten Gesamtüberleben nicht eine primär verbesserte loko-regionäre 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 unter-

schätzt wird. Aufgrund der potentiellen 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 – 1.6% vs 1.4% (20); 2.2% vs. 1.7% (21).

**PD Dr. med. Günther Gruber**

Institut für Radiotherapie  
Klinik Hirslanden  
Witellikerstrasse 40, 8032 Zürich  
guenther.gruber@hirslanden.ch

**Dr. med. Brigitte Eberle**

**Prof. Dr. med. Stephan Bodis**  
Radio-Onkologie-Zentrum KSA-KSB  
Kantonsspital Aarau  
Tellstrasse, 5001 Aarau

**+** **Interessenkonflikt:** Die Autoren haben keinen Interessenkonflikt im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

**Literatur:**

1. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG): Darby S et al. 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. <http://www.krebsgesellschaft.de/deutsche-krebsgesellschaft-wtrll/deutsche-krebsgesellschaft/zertifizierung/jahresberichte.html> (Zugriff 24.09.2015)
3. Overgaard M et al. Is the benefit of postmastectomy irradiation limited to patients with four or more positive nodes, as recommended in international consensus reports? A subgroup analysis of the DBCG 82 b&c randomized trials. *Radiother Oncol* 2007;82(3):247-53
4. [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/breast.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf) (Zugriff 24.09.2015)
5. Coates A et al. Tailoring therapies—improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. *Ann Oncol* 2015;26 (8):1533-46
6. <http://supremo-trial.com/news.asp> (Zugriff 24.09.2015)
7. Karlsson P et al. International Breast Cancer Study Group. Patterns and risk factors for locoregional failures after mastectomy for breast cancer: an International Breast Cancer Study Group report. *Ann Oncol* 2012;23(11):2852-8 (Tabelle S2 im Supplement)
8. Kyndi M et al. High local recurrence risk is not associated with large survival reduction after postmastectomy radiotherapy in high-risk breast cancer: a subgroup analysis of DBCG 82 b&c. *Radiother Oncol* 2009;90(1):74-9
9. Tramm T et al. Development and Validation of a Gene Profile Predicting Benefit of Postmastectomy Radiotherapy in Patients with High-Risk Breast Cancer: A Study of Gene Expression in the DBCG82bc Cohort. *Clin Cancer Res* 2014;20(20):5272-80
10. Tramm T et al. Relationship between the prognostic and predictive value of the intrinsic subtypes and a validated gene profile predictive of loco-regional control and benefit from post-mastectomy radiotherapy in patients with high-risk breast cancer. *Acta Oncol* 2014;53(10):1337-46
11. Wang J et al. Adjuvant chemotherapy and radiotherapy in triple-negative breast carcinoma: a prospective randomized controlled multi-center trial. *Radiother Oncol* 2011;100(2):200-4
12. EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group), McGale P et al. Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. *Lancet* 2014;383(9935):2127-35
13. Wenz F et al.; Breast Cancer Expert Panel of the German Society of Radiation Oncology (DEGRO). DEGRO practical guidelines for radiotherapy of breast cancer IV: radiotherapy following mastectomy for invasive breast cancer. *Strahlenther Onkol* 2014;190(8):705-14
14. Giuliano AE et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *JAMA* 2011;305(6):569-75
15. Galimberti V et al. International Breast Cancer Study Group Trial 23-01 investigators. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2013;14(4):297-305
16. Donker M et al. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial. Published online October 16, 2014 [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70460-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70460-7)
17. Bilimoria KY et al. Comparison of sentinel lymph node biopsy alone and completion axillary lymph node dissection for node-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2009;27(18):2946-53
18. Budach W et al. Adjuvant radiotherapy of regional lymph nodes in breast cancer - a meta-analysis of randomized trials. *Radiat Oncol* 2013;8:267
19. Whelan TJ et al. Regional nodal irradiation in early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 2015;373(4):307-16
20. Poortmans PM et al. Internal mammary and medial supraclavicular irradiation in breast cancer. *N Engl J Med* 2015;373(4):317-27
21. Hennequin C 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