

Etablierte und neue Indikationen für die intraoperative Teilbrustbestrahlung

Heutige Konzepte und Bewertungen

Zur Therapie des Mammakarzinoms ist die Bestrahlung nach brusterhaltender Operation seit Jahrzehnten etabliert und wird in allen Leitlinien empfohlen. Sie senkt das Lokalrezidivrisiko um die Hälfte (1). Frühe Lokalrezidive haben eine schlechte Prognose und eine erhöhte Morbidität (1, 2). Die intraoperative Teilbrustbestrahlung könnte bei einer selektiven Patientengruppe die postoperative Bestrahlung der gesamten Brust ersetzen oder bei Risikopatientinnen als vorgezogene Boosttherapie die Rezidivrate zusätzlich senken.

HEIKE HEUER, DANIEL FINK, CORNELIA LINSENMEIER

Das Konzept der intraoperativen Teilbrustbestrahlung (IORT) wird in ersten Pilotstudien seit 1997 als vorgezogener Boost des Tumorbetts mit anschließender fraktionierter Bestrahlung der gesamten Brust (EBRT) beschrieben. Da 85% der Lokalrezidive im selben Quadranten des ursprünglichen Tumors entstehen, stellte sich die Frage, ob das Rezidivrisiko auch durch eine IORT allein – in vergleichbarer Masse wie die bisherigen Therapien mit ERBT und Boost – gesenkt werden könnte. Erste Ergebnisse kleinerer Studien zeigten ermutigende Ergebnisse mit guter lokaler Tumorkontrolle, vergleichbaren Haut- und Gewebetoxizitäten und geringerer Toxizität für die Nachbarorgane (Lunge, Herz, Rippen) (3).

Technische Aspekte der IORT

Zwei Systeme werden bei der IORT vor allem verwendet:

- Das INTRABEAM®-Bestrahlungsgerät erzeugt niedrig-energetische Röntgenstrahlen (50 kV), welche über einen sphärischen Applikator das Tumorbett

nach Lumpektomie bestrahlen. Die Dosis beträgt 20 Gy an der Oberfläche und fällt auf 5 bis 7 Gy in 1 cm Gewebetiefe ab. Zur Auswahl stehen verschiedene Applikatorgrößen von 2 bis 5 cm je nach Grösse des Tumorbetts; die Bestrahlungsdauer beträgt zwischen 20 und 40 Minuten. Das Gerät ist mobil und kann somit in die verschiedenen Operationssäle transportiert werden. Nach Entfernung des Tumors wird das Gewebe mit einer Tabaksbeutelnaht um die Kugel fixiert und die Haut nach aussen evertiert. Der Anästhesist und die MTRA sind während der Bestrahlung durch eine mobile Bleiwand und Bleischürzen geschützt, das Operationsteam verlässt den Raum (4, 5). Anschliessend wird der Applikator entfernt und die Operation mit der kosmetischen Rekonstruktion beendet (Abbildung 1).

- Das ELIOT-Gerät (Novac 7® oder Linac®) ist ein mobiler linearer Teilchenbeschleuniger. Die Bestrahlung mit Elektronen (3MeV-9MeV) erfolgt über einen zylinderförmigen Applikator, welcher mit unterschiedlichen Durchmessern (4–10 cm) gewählt werden kann. Die applizierte Gesamtdosis beträgt 21 Gy. Nach Quadrantektomie (entsprechend der Studienprotokolle) wird das umgebende Gewebe mobilisiert und über eine Aluminium-Blei-Scheibe, welche zwischen den Pektoralismuskel und das Drüsengewebe eingelegt wird, adaptiert. Die Bestrahlung erfolgt in zwei Schritten, in denen jeweils die Hälfte der Dosis appliziert wird, um gegebenenfalls die Dosis im zweiten Schritt korrigieren zu können. Die Dauer beträgt 2 bis 4 Minuten (6) (Abbildung 2).

Merkmale

- Die intraoperative Teilbrustbestrahlung (IORT) kann die postoperative Ganzbrustbestrahlung nur bei einem sehr kleinen und selektiven Niedrigrisikokollektiv der Brustkrebspatientinnen ersetzen.
- Die IORT als Ersatz für die postoperative Boostbestrahlung des Tumorbetts zeigt nach 5 Jahren Nachbeobachtungszeit gleichwertige Rezidivraten.
- Für eine abschliessende Bewertung der Lokalrezidivraten muss mindestens ein Nachbeobachtungszeitraum von 10 Jahren erreicht werden.



Abbildung 1: TARGIT: INTRABEAM®, intraoperative und schematische Darstellung (adaptiert nach [4,5])

Studien und Resultate

In den letzten Jahren wurden die vorläufigen Ergebnisse der beiden grössten Studien zur IORT mit den 5-Jahres-Ergebnissen zu lokaler Kontrolle veröffentlicht. Die Resultate des wichtigen längeren Follow-up stehen noch aus.

Die TARGIT-A-Studie ist eine prospektive, randomisierte, multizentrische Phase-III-Studie, welche die risikoadaptierte IORT mittels INTRABEAM® mit der postoperativen EBRT vergleicht. Sie war als Non-inferiority-Studie angelegt (Nichtunterlegenheitsstudie). Eingeschlossen werden konnten alle Frauen > 45 Jahre mit invasiv-duktalem, unifokalem Mammakarzinomen < 3,5 cm Durchmesser. Bei Patientinnen im IORT-Arm mit postoperativ diagnostizierten Risiken (z.B. bei: pN1, L1 oder G3) wurde zusätzlich perkutan die ganze Brust bestrahlt. Die IORT konnte in derselben Sitzung mit der Lumpektomie (präpathologischer Arm) oder in einer zweiten Sitzung nach Lumpektomie (postpathologischer Arm) erfolgen. Die Randomisierungsphase lief in den Jahren 2000 bis 2012. Insgesamt über 3400 Patientinnen wurden

in die Studie eingeschlossen (7, 9). 15% der Patientinnen erhielten nach IORT aufgrund von Risikofaktoren eine Ganzbrustbestrahlung.

Die ELIOT-Studie ist eine prospektive, randomisierte, unizentrische Non-inferiority-Studie, welche die IORT mittels ELIOT-Linearbeschleuniger mit der EBRT vergleicht. Das Studienkollektiv umfasste 1305 Patientinnen im Alter von 48 bis 75 Jahren mit Mammakarzinomen bis 2,5 cm Durchmesser, welche sich für eine brusterhaltende Therapie qualifizierten. Die Studie begann 2000 und lief bis 2007 (6, 9).

Vorteile der IORT

Folgende Vorteile wurden für die IORT postuliert:

- Es ist eine präzisere Bestrahlung des Tumorbetts möglich, da noch keine Verschiebung des Gewebes erfolgt ist, welche die exakte Lokalisation des Tumorbetts bei der postoperativen Bestrahlung erschwert. Durch die plastische Rekonstruktion der Brust im Anschluss an die Tumorentfernung findet sich das peritumorale Drüsengewebe häufig nicht mehr an derselben Lokalisation wie der ursprüngliche Tumor (5, 6, 9, 10).

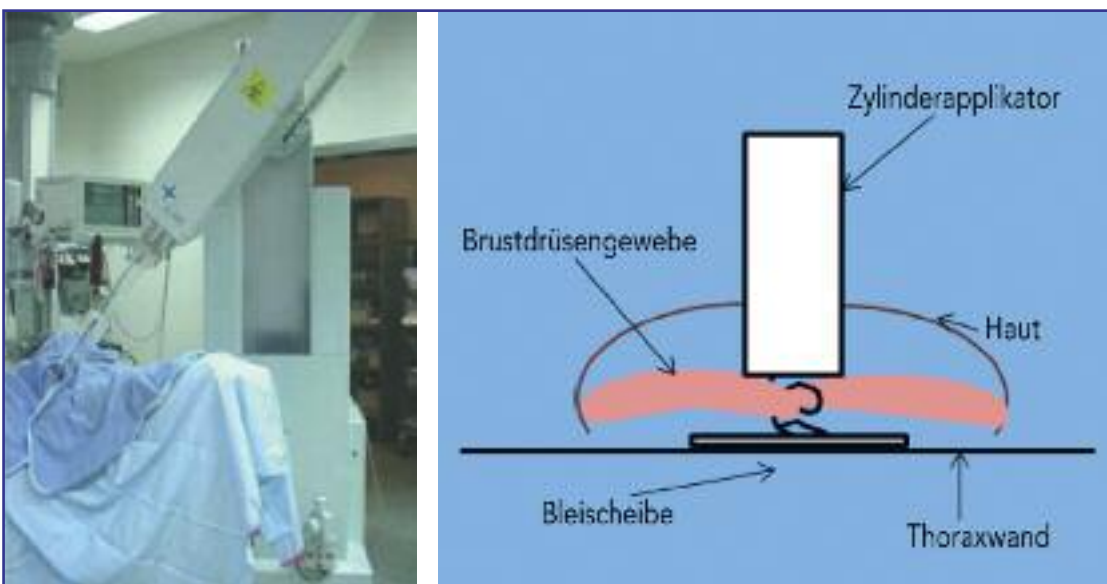


Abbildung 2: ELIOT: LINAC®, intraoperativer und schematischer Situs (adaptiert nach [6])

- Für die Patientinnen bedeutet das zeitliche und örtliche Zusammenlegen mehrerer Therapieschritte eine geringere Belastung (9). Sowohl geografische Gegebenheiten (d.h. Distanz zwischen Wohnort und Bestrahlungsklinik) (10) als auch begrenzte Therapiekapazitäten (11) führen selbst in Industrienationen wie den USA und Grossbritannien zu Verzögerungen des Therapiebeginns oder sogar zum Verzicht auf die postoperative Radiatio. Das geht mit einer verschlechterten Prognose für das krankheitsfreie und das Gesamtüberleben einher (11).
- Durch den geringeren Zeitaufwand für die Bestrahlungen (einmal Radiotherapie vs. mehrere Wochen RT) sind die Therapiekosten niedriger.
- Die Gewebetoxizitäten für die Nachbarorgane (Lunge, Herz, Haut, Knochen) sind durch die niedrigere Gesamtdosis und die lokalisierte Bestrahlung reduziert (9).
- Das umgebende gesunde Gewebe produziert nach IORT weniger Wachstumsfaktoren, welche das Wachstum von Tumorzellen fördert oder zirkulierende Tumorzellen animiert, erneut in dieser Region anzusiedeln (12).

Studienresultate

Erste Ergebnisse der TARGIT-Studie wurden nach einem medianen Follow-up von 25 Monaten veröffentlicht: Es zeigten sich vergleichbare Lokalrezidivraten (5 Lokalrezidive in der EBRT-Gruppe, 6 Lokalrezidive in der IORT-Gruppe). Unter der Annahme, dass das höchste Lokalrezidivrisiko innerhalb der ersten 2 bis 3 Jahre aufträte, erfolgte eine statistische Hochrechnung der Daten auf 5 und 10 Jahre. Da sich auch hier in beiden Gruppen (IORT und EBRT) ähnliche Rezidivraten errechnen liessen, folgte der Schluss, dass die IORT in naher Zukunft zur Standardtherapie für das frühe Mammakarzinom werden könnte (7).

Die Erwartungen wurden durch die 4-Jahres-Daten allerdings nicht bestätigt: Es zeigte sich eine Zunahme der Lokalrezidive in der EBRT-Gruppe um das Doppelte (11 Fälle) und in der IORT-Gruppe um das Vierfache (23 Fälle) (13). Die Subgruppenanalyse zeigte zwar, dass die Gruppe der Patientinnen, welche unmittelbar bei der Lumpektomie bestrahlt wurde (präpathologischer Arm), im Vergleich zu den Patientinnen, die in einer zweiten Sitzung bestrahlt wurden (postpathologischer Arm), niedrigere Rezidivraten aufwiesen. Aber erst im weiteren Follow-up wird sich zeigen, ob dieser Trend weiterhin sichtbar sein wird, zumal ein grosser Teil dieser Patientinnen (im präpathologischen Arm) hormonrezeptorpositive Tumore aufweist und eine endokrine Therapie erhält, womit ein erhöhtes Lokalrezidivrisiko erst Jahre nach der Primärtherapie besteht. Weitere Diskussionspunkte sind die statistische Auswertung (das in der Studie benutzte Konfidenzintervall) sowie die Heterogenität der Daten durch die Anzahl der Zentren und die in

den Zentren definierten unterschiedlichen Studienprotokolle (14).

2013 wurden die *5-Jahres-Resultate der ELIOT-Studie* ausgewertet: Es zeigte sich eine deutlich höhere Rezidivrate von 4,4% (IORT) versus 0,4% (EBRT). Das Gesamtüberleben unterschied sich in beiden Gruppen nicht (8). Dennoch lassen sich aus den Daten zwei Risikogruppen basierend auf Tumorgrosse, Rezeptorstatus, Nodalstatus und Tumorgading identifizieren. Die Niedrigrisikogruppe hatte ein Lokalrezidivrisiko von lediglich 1,5 %, verglichen mit 11,3 % (bei 1 Risikofaktor) und 30,6 % (bei > 1 Risikofaktor) (15).

Folgerungen

Die Resultate deuten auf die Notwendigkeit hin, die Gruppe der Patientinnen, die für eine IORT qualifizieren, eng einzugrenzen. In der ELIOT-Studie konnte die Niedrigrisikogruppe mithilfe der GEC-ESTRO-Empfehlungen für die partielle Brustbestrahlung (APBI) mit einem Lokalrezidivrisiko von 1,9% nach 5 Jahren identifiziert werden. Als Niedrigrisikogruppe und gute Kandidatinnen für IORT gelten Patientinnen mit folgenden Merkmalen: Alter > 50 Jahre, Tumorgrosse < 3 cm, negative Resektionsränder, niedriges Grading, L0, positiver Hormonrezeptorstatus, Monozentrität, duktale Histologie und negativer Lymphknotenstatus (16).

Ein weiterer Aspekt, der diskutiert werden muss, ist die Abnahme der kompletten Axilladissektionen bei geringem axillärem Befall (pN < 3 Lymphknoten) aufgrund der in den letzten Jahren veröffentlichten Sentinelstudien. Dieser Verzicht auf die komplette Axilladissektion wurde bis anhin nur in Studien bei Patientinnen mit postoperativer Ganzbrustbestrahlung untersucht. Hier müssen die Risiken der kompletten Axilladissektion mit den Risiken der EBRT abgewogen werden (17, 18).

Aktuell gibt es von der TARGIT-Studiengruppe zwei weitere Studien, die in Zukunft weitere Informationen zur Indikation und Anwendung der IORT erbringen werden: Die TARGIT-E(lderly-)Studie schliesst Patientinnen mit Niedrigrisiko > 70 Jahre mit invasiv duktalem Mammakarzinom < 3,5 cm Durchmesser und cN0-Status ein. Diese Patientinnen werden mit IORT behandelt und erhalten nur eine Ganzbrustbestrahlung, wenn in der histologischen Untersuchung zusätzliche Risikofaktoren diagnostiziert werden. Die TARGIT-B-Studie hingegen untersucht die IORT mit anschliessender EBRT im Vergleich zur postoperativen EBRT mit anschliessendem Boost. ■



Dr. med. Heike Heuer
(Korrespondenzadresse)
Klinik für Gynäkologie
UniversitätsSpital Zürich
8091 Zürich
E-Mail: heike.heuer@usz.ch

Prof. Dr. med. Daniel Fink
Klinik für Gynäkologie
UniversitätsSpital Zürich
8091 Zürich

Dr. med. Cornelia Linsenmeier
Klinik für Radio-Onkologie
UniversitätsSpital Zürich
8091 Zürich

Quellen:

1. Darby S et al. (Early Breast Cancer Trialists' Collaboration Group; EBCTCG): Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death for 10 801 women in 17 randomized trials. *Lancet* 2011; 378(9804): 1707–1716.
2. Fisher ER et al.: Ipsilateral breast tumor recurrence and survival following lumpectomy and irradiation: pathological findings from NASABP protocol B-06. *Semin Search Oncol* 1992; 8: 161–166.
3. Veronesi U et al.: A preliminary report of intraoperative radiotherapy (IORT) in limited-stage breast cancers that are conservatively treated. *Euro J Cancer* 2001; 37(17): 2178–2183.
4. Vaidya JS et al.: The novel technique of delivering targeted intraoperative radiotherapy (Targit) for early breast cancer. *EJSO* 2002; 28: 447–454.
5. Vaidya JS et al.: Intraoperative radiotherapy for breast cancer. *Lancet* 2004; 5: 165–173.
6. Intra M et al.: Surgical technique of intraoperative radiation therapy with electrons (ELIOT) in breast cancer: A lesson learned by over 1000 procedures. *Surg* 2006; 3: 467–471.
7. Vaidya JS et al.: Targeted intraoperative radiotherapy versus whole breast radiotherapy for breast cancer (TARGIT-A Trial): an international, prospective, randomized, non-inferiority phase 3 trial. *Lancet* 2010; 376: 91–102.
8. Veronesi U et al.: Intraoperative radiotherapy versus external radiotherapy for early breast cancer (ELIOT): a randomized controlled equivalence trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 1269–1277.
9. Holmes DR et al.: The TARGIT trial: targeted intraoperative radiation therapy versus conventional postoperative whole-breast radiotherapy after breast-conserving surgery for the management of early-stage invasive breast cancer (a trial update). *Am J Surg* 2007; 194: 507–510.
10. Athas WF et al.: Travel distance to radiation therapy and receipt of radiotherapy following breast-conserving surgery. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 296–271.
11. Mikeljevic JS et al.: Trends in postoperative radiotherapy delay and the effect on survival in breast cancer patients treated with conservation surgery. *Br J Cancer* 2004; 90: 1343–1348.
12. Vaidya JS et al.: Long-term results of targeted intraoperative radiotherapy (TARGIT) boost during breast-conserving surgery. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2011; 81(4): 1091–1097.
13. Vaidya JS et al.: Risk-adapted targeted intraoperative radiotherapy versus whole-breast radiotherapy for breast cancer: 5-year results for local control and overall survival from the TARGIT-A randomised trial. *Lancet* 2014; 383: 603–613.
14. Silverstein MJ et al.: Intraoperative radiation therapy: A critical analysis of the ELIOT and TARGIT trials. Part 2-TARGIT. *Ann Surg Oncol* 2014; 21: 3793–3799.
15. Silverstein MJ et al.: Intraoperative radiation therapy: A critical analysis of the ELIOT and TARGIT trials. Part 1-ELIOT. *Ann Surg Oncol* 2014; 21: 3787–3792.
16. Leonardi MC et al.: Accelerated partial breast irradiation with intraoperative electrons: Using GEC – ESTRO recommendations as guidance for patient selection. *Radiother Oncol* 2013; 106: 21–27.
17. Galimbert V et al.: Axillary dissection versus non axillary dissection in patients with sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 297–305.
18. Giuliano AE et al.: Axillary Dissection vs no axillary dissection in Women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis. *JAMA* 2011; 305(6): 569–575.