

# Die Strahlentherapie beim primären Brustkrebs

## Indikation und Durchführung

Die Strahlentherapie in der Primärbehandlung des Mammakarzinoms ist integrierter Bestandteil des Therapiekonzepts. Ihr Beitrag zur lokoregionären Rezidivkontrolle verbessert die Rate langfristig krankheitsfrei überlebender Patientinnen. Fragen zur regionären Strahlentherapie sind noch offen. Neue Bestrahlungstechniken und Medikamente erfordern neue Beurteilungen.

PETER THUM, FRANCESCA DI LENARDO, RICHARD H. GREINER



Peter Thum

Die Wahrscheinlichkeit des langzeitigen tumorfreien Überlebens von Patientinnen mit Mammakarzinom verbessert sich parallel zur Rate der lokoregionären Tumorkontrolle (1–3). Die Fisher-Theorie, gemäss der das Mammakarzinom generell ein systemisches Leiden ist, hat sich nicht bestätigt. Nicht jedes Karzinom disseminiert hämatogen, und manche Karzinome streuen Zellen in regionären Lymphbahnen, die erst nach Jahren oder nie hämatogene Metastasen verursachen. Erfolgreiche lokoregionäre Therapie hat einen positiven Einfluss auf die Rate langfristig krankheitsfrei Überlebender, am deutlichsten ist dies bei Patientinnen der Gruppe mit guter Prognose (4). Der Langzeiterfolg der medikamentösen Therapie beruht auch auf einer erfolgreichen lokoregionären Strahlentherapie (3, 5, 6).



Francesca di Lenardo

### Die interdisziplinäre Diskussion

Alle adjuvanten Therapien nach modifizierten lokoregionären Operationstechniken des Mammakarzinoms tragen zur Senkung der lokalen und regionären Rezidivrate bei. Der Einsatz der jeweiligen Massnahme respektive ihr Verzicht und Ersatz müssen in interdisziplinären Tumorboards abgesprochen werden. Je mehr wir über die Bedeutung der Qualität der jeweiligen Therapien wissen, wir ihren Einfluss auf Rezidivvermeidung und langzeitiges Überleben sowie ihre Nebenwirkungen und additiven Wirkungen kennen, umso wichtiger werden interdisziplinäre Absprachen und umso bedeutsamer ist die offene Information der Patientinnen.

Die Strahlentherapie ist heute Teil der radikalen Primärtherapie jedes Mammakarzinoms. Seit den Achtzigerjahren wiesen mehrere grosse randomisierte Studien nach, dass die Tumorektomie mit brusterhaltendem Konzept, ergänzt durch eine Strahlentherapie der Brust, bezüglich Überleben gleichwertig zur Mastektomie ist (7–9). In den Neun-

zigerjahren zeigten Langzeitstudien erstmals, dass die Strahlentherapie nach Mastektomie durch verbesserte lokoregionäre Kontrollraten auch zu verbesserten langjährigen krankheitsfreien Überlebensraten beiträgt (2, 10, 11).

Die Diskussion über den Einsatz einer Strahlentherapie betrifft heute weniger die Frage, ob eine Strahlentherapie indiziert ist, sondern wann – mit Blick auf die anderen adjuvanten Massnahmen – auf diese verzichtet werden kann (12). Weitere Fragen sind:

- ▲ mit welcher Technik sowie
- ▲ mit welchen Dosen soll bestrahlt werden und
- ▲ welche Regionen werden als Zielvolumen bestrahlt?

Gerade die Frage nach der Bedeutung der Mitbestrahlung des Lymphabflusses für das krankheitsfreie Überleben wird diskutiert, und neue Kombinationen der Chemotherapie, die Therapie mit Aromatasehemmern, mit Gonadotropinagonisten, mit Rezeptorantikörpern und Tyrosinkinaseinhibitoren werden die Diskussion in Zukunft bestimmen. Die Konsensuskonferenz in St. Gallen betonte die Bedeutung der Grundlagenforschung zur Selektion der Patientinnen für die auf sie angepasste Therapie (13). Die Abschätzung des Beitrags der Strahlentherapie zur Krankheitskontrolle (12, 14, 15) und der Nachweis späterer Nebenwirkungen (16) benötigen lange Beobachtungszeiten. Dies bringt es mit sich, dass die Aussagen zur Strahlentherapie sich nicht auf die derzeitigen Therapien beziehen können.

### Die Technik

Die Bestimmung des Zielvolumens und die Abgrenzung der zu schonenden Organe (VOI – volumes of interest) mithilfe von Schnittverfahren, meist einer Computertomografie, sind heute selbstverständlich. Die Felder, die die Brust und die Regionen des Lymphab-

flusses einschliessen, sind dreidimensional konfiguriert. Brust- (bzw. Thorax-)wand werden üblicherweise mit tangential angesetzten Feldern bestrahlt.

### Eine Dosiserhöhung um 10 Gy ist heute bereits bei den meisten Patientinnen fester Bestandteil des Konzepts.

Die gebräuchlichsten Tagesdosen sind 1,8 bis 2,0 Gy, üblicherweise wird fünfmal wöchentlich bestrahlt. Die Gesamtdosen liegen zwischen 45 und 50 Gy. Diese Standarddosierung gilt für jede adjuvante Bestrahlung, bei brusterhaltendem Vorgehen für die ganze Brust und nach Ablatio mammae für die Thoraxwand. Mit gleicher Einzel- und Gesamtdosis werden die als Zielvolumen bestimmten Lymphabflussregionen bestrahlt.

Bei einer Häufung ungünstiger Parameter, besonders bei knappem Resektionssaum ohne Nachresektion und bei prämenopausalen Patientinnen, wird die Dosis in der ehemals tumortragenden Region (Quadranten) immer mit zusätzlichen 10 bis 16 Gy aufgesättigt, meist mit 2-Gy-Einzeldosen. Eine Dosiserhöhung um 10 Gy ist heute bereits bei den meisten Patientinnen aufgrund der Daten aus den EORTC-Studien 22881-10882 (17, 18) fester Bestandteil des Konzepts. Bei mindestens 30 Fraktionen dauert die Phase der adjuvanten Bestrahlung 6 bis 7 Wochen.

### Hypofraktionierte Behandlungsschemata

Um diese Behandlungszeit zu verkürzen und um die Anzahl der Fraktionen zu reduzieren, wenden mehrere Zentren in Kanada und Grossbritannien hypofraktionierte Behandlungsschemata mit höheren Einzeldosen und dafür akzelerierter Behandlungszeit an, deren Verträglichkeit und Wirksamkeit vorher in kontrollierten Studien (19) gegenüber der traditionellen Fraktionierung mit 25-mal 2 Gy (GD 50 Gy) geprüft und bestätigt wurde. Im kanadischen Konzept wurde mit der Gesamtdosis (GD) von 42,4 Gy bei 16-mal 2,65 Gy Einzeldosis (ED) (20) behandelt. In Grossbritannien wurde in der START-A-Studie ein Schema mit der GD von 41,6 Gy bei 13-mal 3,2 Gy ED und in der START-B-Studie die GD von 40 Gy bei 15-mal 2,67 Gy ED untersucht (21). Für das

kanadische Fraktionierungsschema liegt die Beobachtungszeit bereits bei > 10 Jahren, die lokale Rezidivrate blieb unter 4%, und das kosmetische Resultat und die Selbstbeurteilung durch die Patientinnen unterschieden sich kaum von der Fraktionierung mit 25-mal 2 Gy ED. Dieses Schema hat auch in Schweizer Zentren Anhänger. Daneben existieren an einzelnen Zentren lokal erprobte Modifizierungen.

### Protonenstrahlen

Über die Art der verwendeten Strahlen kann in der Schweiz diskutiert werden. Für die Ganzbrustbestrahlung können neben den üblichen Photonenstrahlen auch Protonenstrahlen eingesetzt werden, mit denen am PSI in Villigen behandelt werden kann. Protonen haben ungefähr die gleiche biologische Wirksamkeit wie Photonen. Protonen können bei jungen Patientinnen vor allem zur Entlastung der kontralateralen Brust von Vorteil sein (22).

### Vermeidung von Folgeschäden

Entscheidend für die Qualität der Strahlentherapie sind die Homogenität der Dosisverteilung in der Brust und die Schonung der kritischen Gewebe, der Lunge, des Herzens und der kontralateralen Brust (23). Dabei gilt es, nicht nur Fibrosierungen in der Brust, in der Subkutis und in der Lunge zu vermeiden; Langzeitkontrollen von Patientinnen mit vornehmlich linksseitigen Karzinomen deckten eine unerwartete Rate später Koronarerkrankungen und akuter Herzinfarkte auf (24–27). Nachweislich besteht das Risiko der radiogenen Entwicklung von Zweittumoren der bestrahlten Lunge (28, 29) und der teilbestrahlten, kontralateralen Brust (16, 30). Jüngere Patientinnen sind eher gefährdet. Nach dem

### Protonen können bei jungen Patientinnen vor allem zur Entlastung der kontralateralen Brust von Vorteil sein.

Bericht der EBCTCG aus dem Jahr 2000, der Studien bis 1995 mit überwiegend älteren Bestrahlungstechniken auswertete, schienen die Spätfolgen der Strahlentherapie den Gewinn an tumorfreiem Langzeitüberleben zu gefährden (10). Im EBCTCG-Bericht von 2005, der neuere

Studien bis 2000 ausgewertet, wird dagegen der Gewinn der Strahlentherapie für das krankheitsfreie Überleben betont (1).

### Adjuvante Radiotherapie des nicht invasiven Karzinoms

Der Nachweis nicht invasiver Karzinome hat durch das Mammografiescreening und gehäufte Kontrollen deutlich zugenommen. Die Ablatio mammae war für das nicht invasive Karzinom noch die Therapie der Wahl, als die invasiven Karzinome schon eher brusterhaltend behandelt wurden. Ziel der Therapie war/ist es vornehmlich, die Entwicklung zum invasiven Karzinom zu verhindern.

Kriterien für die brusterhaltende Operation und die adjuvanten Therapien des nicht invasiven Karzinoms sind das Alter, der Rezeptorstatus, der nukleäre Differenzierungsgrad mit und ohne Nekrosen, das Ausbreitungsmuster, die Grösse des Tumors und der Resektionssaum (31). Eine Distanz des Resektionsrands zum Tumorrand von mindestens 10 mm ist anzustreben. Nur bei diesem Abstand kann nach derzeitiger Konvention von einer radikalen Resektion ausgegangen werden.

Die nicht invasive lobuläre Neoplasie (atypische lobuläre Hyperplasie und lobuläres In-situ-Karzinom nach alter Nomenklatur) gilt nicht als Präkanzerose. Tumorresektion und adjuvante Strahlentherapie werden in den aktuellen Richtlinien nicht empfohlen.

### Vorgehen

Bei allen anderen Typen des nicht invasiven Karzinoms wird die adjuvante Strahlentherapie der ganzen Brust empfohlen, analog zum Vorgehen beim infiltrierenden duktalem Karzinom (32). Die GD für die ganze Brust beträgt 50 Gy, eine Aufsättigung erfolgt je nach Risikofaktor (z.B. Alter < 45 Jahre) mit 10 bis 16 Gy. Eine Strahlentherapie des Lymphabflusses, auch eine axilläre Revision, wird nicht empfohlen, jedoch werden Sentinelverfahren häufiger angewendet.

Rezidive bedeuten etwa zu gleichen Teilen ein erneutes nicht invasives oder ein invasives Karzinom. Die Bestrahlung reduziert die lokale Rezidivwahrscheinlichkeit von beiden Karzinomtypen um mehr als 50%. In einer retrospektiven Studie des Rare Cancer Network hatten nach 10

Jahren 50% der Patientinnen, die jünger als 45 Jahre alt waren, nach alleiniger Operation ein Rezidiv, nach Bestrahlung mit 50 Gy waren es noch 25% und nach Aufsättigung noch 13% (33). In 4 grossen vergleichenden Studien wurde keine Subgruppe gefunden, die nicht von einer Strahlentherapie nach Lumpektomie profitiert hätte (34–37). Tamoxifen reduziert das Rezidivrisiko von beiden Tumortypen (36, 37). Ein Einfluss der Strahlentherapie auf das Überleben ist noch nicht bestätigt.

Nach Mastektomie grosser und verzweigt angeordneter nicht invasiver Karzinome sollte die Thoraxwand bestrahlt werden, wenn der seitliche Resektionsaum zu knapp ist, die Patientin jünger ist und es sich um ein duktales High-grade-in-situ-Karzinom handelt (38).

Bei alten Patientinnen – auch wenn generell «älterer Patient» kein onkologisches Argument ist – mit kleinen, gut abgegrenzten, rezeptorpositiven und ausreichend resezierten Low-grade-in-situ-Karzinomen kann nach Absprache mit der Patientin auf eine Strahlentherapie verzichtet werden.

### **Adjuvante Radiotherapie des frühen invasiven Karzinoms (pT1/2 pN0)**

Die adjuvante Strahlentherapie ist Teil des brusterhaltenden Behandlungskonzepts bei jedem frühen invasiven Mammakarzinom (pT1/2 pN0) (39); der Verzicht in einzelnen Fällen muss im Tumorboard begründet werden. Die übliche Bestrahlungstechnik erfasst die ganze Brust, unabhängig von der Lage des Primärtumors. Chemotherapie und Antikörpertherapie gehen der Strahlentherapie voraus. Die Strahlentherapie sollte innerhalb von 20 Wochen begonnen werden (40). Die antihormonelle Therapiephase beginnt wegen argumentierter Radioresistenz meist erst nach Abschluss der Bestrahlung.

Die Ganzbrustbestrahlung wird beim invasiven Karzinom mit negativen Lymphknoten mit gleicher Technik und mit gleicher Dosis ausgeführt wie beim nicht invasiven Karzinom. Die Tumorsektion gilt bei einem Resektionsaum von > 1 mm als komplett; die Meinungen sind nicht einheitlich, europäische Radioonkologen definieren erst Säume > 2 mm als komplette Tumorsektion (13).

### **Teil- versus Ganzbrustbestrahlung**

Mehrere Phase-III-Studien prüfen zurzeit bei ausgewählten postmenopausalen Patientinnen mit Tumorgössen von maximal 3 cm und pN0-Befund, deren Karzinom keine extensiven nicht invasiven Komponenten enthält, bei denen der Abstand zum Resektionsrand mindestens 5 mm beträgt, ein positiver ER-Befund und keine HER2-Rezeptoren bestehen, eine Teilbrustbestrahlung als äquivalente Therapie zur Ganzbrustbestrahlung. Zwei intraoperative und mehrere postoperative Techniken sind in Gebrauch. Die Argumente für diese Volumeneingrenzung sind einerseits die Tatsache, dass lokale Rezidive vornehmlich im ehemals tumorbehafteten Quadranten auftreten, und andererseits die Annahme, dass Rezidive in anderen Quadranten Neuerkrankungen sind, die mit der Ganzbrustbestrahlung nicht verhindert werden. Die Ergebnisse von Phase-II-Studien scheinen die Argumente zu stützen (41), Langzeitergebnisse werden erwartet (42). Die Teilbrustbestrahlung (PBI) erfolgt als akzelerierte, einmalige oder nur wenige Tage dauernde Behandlung (APBI) mit hohen Einzeldosen.

### **Risikofaktoren für ein Rezidiv**

Dringlicher stellt sich die Indikation zur Aufsättigung der Dosis im ehemals tumortragenden Quadranten (43). Je jünger eine Patientin ist, desto grösser ist die Rezidivgefahr (44); jüngeres Alter ist ein unabhängiger Risikofaktor für ein lokoregionäres Rezidiv (17, 45). In der EORTC-Phase-III-Studie 22881-10882 wurde die Dosis in der ehemaligen Tumorregion bei Patientinnen mit kompletter Resektion von 50 Gy auf 66 Gy erhöht. In der Altersgruppe < 40 Jahre reduzierte sich die absolute Fünf-Jahres-Rezidivrate um den Faktor 2, von 19,3% auf 9,5%. Auch in allen anderen Altersgruppen senkte sich die Rezidivrate, wenn auch weniger eindrücklich (17, 18). Die Boostdosis verlängerte in der Studie auch die Zeit bis zum Auftreten des Rezidivs. Als Konsequenz wird heute die Dosiserhöhung auch in das Bestrahlungskonzept postmenopausaler Patientinnen einbezogen. Risikofaktoren für die Entstehung eines Rezidivs in der Brust waren in der multivariaten Analyse neben dem Alter der Patientin die Therapie ohne Dosier-

höhung, die Tumorgösse und der Differenzierungsgrad (18). Chemotherapie und antihormonelle Therapie hatten statistisch ebenfalls signifikanten Einfluss auf die Rezidivrate. In derselben EORTC-Studie wurde bei inkompletter Resektion die Boostdosis von 10 Gy mit 26 Gy verglichen. 26 Gy werden in einer laufenden

### **Trotz kompletter Resektion, Chemo- und antihormoneller Therapie sowie Boostdosis bleibt die Rezidivrate bei jungen Patientinnen hoch und steigt über die Jahre weiter an.**

niederländischen Studie bezüglich Verbesserung der Kontrollrate und kosmetischer Toleranz geprüft.

Trotz kompletter Resektion, Chemo- und antihormoneller Therapie sowie Boostdosis bleibt die Rezidivrate bei jungen Patientinnen hoch und steigt über die Jahre weiter an (18). Der Nutzen höherer Boostdosen wird studiert, diese bergen nicht nur kosmetische Risiken. Bei diesen Patientinnen steht deshalb das brusterhaltende Therapiekonzept zur Diskussion (44, 46).

### **Spezielle Indikationen**

Die Indikation zur Strahlentherapie nach hautschonender, subkutaner Mastektomie und anschliessenden Rekonstruktionsmassnahmen ist von technischen und biologischen Kriterien abhängig. Solche Kriterien wie Tumorgösse > 2 cm, prämenopausaler Status, lymphovaskuläre Invasion und Grad-3-Differenzierung sind die Einschlusskriterien einer kanadischen Studie, in der zusätzlich der Lymphabfluss bestrahlt wird.

Nach erfolgreicher neoadjuvanter Chemotherapie und tumorfreier Resektion bleibt die Strahlentherapie entsprechend des primären lokoregionären Befunds indiziert.

Der Nutzen einer Bestrahlung nach brusterhaltender Operation kann bei älteren Patientinnen mit Tumoren ohne kritische Rezidivkriterien diskutiert werden. Eine Ganzbrustbestrahlung sollte bei sehr voluminösen, breit und lappig aufliegenden und auch bei sehr kleinen Brüsten vermieden werden, ebenso bei ungewöhnlichen Thoraxverformungen. Das Vorgehen bei dieser Gruppe von Patient-

tinnen bedarf sicher der interdisziplinären Absprache.

Häufiger werden heute intramammäre Rekonstruktionen mit glandulärer Rotationslappentechnik durchgeführt. Der Radioonkologe sollte gut informiert sein, um das Zielvolumen abzugrenzen, dessen Dosis aufgesättigt wird. Hilfreich sind in jedem Fall Clips, welche die Resektionsränder markieren.

### **Adjuvante Strahlentherapie nach Tumorektomie**

Für Patientinnen mit einem frühen invasiven Karzinom (pT1/2 pN+) gelten für die Bestrahlung der Brust die gleichen Überlegungen zur Technik, zum Zielvolumen der Brust, zur Dosierung, zur Fraktionierung und zur Dosisaufsättigung wie bei Patientinnen mit N0-Karzinomen. Patientinnen mit Lymphknotenbefall erhalten immer eine Ganzbrustbestrahlung: pN+ bedeutet ein Ausschlusskriterium für eine Teilbrustbestrahlung.

### **Lymphabfluss und Drainageregionen**

Aber ab wann soll auch der Lymphabfluss bestrahlt werden, und welche Drainageregionen gehören zum Zielvolumen?

Es besteht noch kein internationaler Konsensus, dass nach kompletter axillärer Revision mit > 10 entfernten Lymphknoten bei < 4 metastatisch befallenen Lymphknoten der Lymphabfluss der operierten und/oder der nicht operierten Drainageregionen mitbestrahlt werden

### **Internationaler Konsensus besteht, dass bei einem Befall von > 3 axillären Lymphknoten der Lymphabfluss bestrahlt werden sollte.**

sollte. Wegen der niedrigen Gefahr regionärer Rezidive von 1 bis 4% wird in solchen Situationen kein Gewinn von einer Strahlentherapie der infraklavikulären Regionen, der Lymphstationen der Fossa supraclavicularis und der Mammaria interna erwartet. Übereinstimmend werden sehr niedrige Rezidivzahlen der Mammaria interna genannt, im Gegensatz zur intraoperativen Nachweisrate von > 10% (47). Eine Strahlentherapie des Lymphabflusses sollte diskutiert werden, wenn die Patientin jung ist, ein ER-negativer Befund und eine G3-Differen-

zierung bestehen (48). Eine Bestrahlung des axillären Lymphabflusses ist auch zu diskutieren, wenn die Sentinelrevision Mikrometastasen nachwies und keine axilläre Revision vorgenommen wurde. Die Bedeutung dieser Metastasen für die weitere Entwicklung der Erkrankung ist noch nicht bekannt (13).

Eine Bestrahlung der Axilla bei extrakapsulärer Tumorinvasion (ECI) wird diskutiert, diese gilt jedoch bei Fehlen anderer Risikofaktoren für ein regionäres Rezidiv nicht als Indikation (49). Gemeinhin wird eine ECI bei steigender Anzahl befallener Lymphknoten häufiger nachgewiesen; ECI ist ebenfalls mit einer höheren Wahrscheinlichkeit von Fernmetastasen assoziiert.

Internationaler Konsensus besteht, dass bei einem Befall von > 3 axillären Lymphknoten der Lymphabfluss wegen einer Rezidivgefahr von > 15% bestrahlt werden sollte, unabhängig von der Qualität der axillären Revision, der Zahl der entfernten Lymphknoten und der Lokalisation der Metastasen. Die Rezidivrate ist ohne Chemotherapie deutlich höher (50). Anzahl und Lokalisation der befallenen Lymphknoten beeinflussen im Einzelfall das Volumen des bestrahlten Lymphabflusses, axillär (Level II), axillär-infraklavikulär (Level III), der Subklavia oder mit Einschluss der Lymphknoten in der Fossa supraclavicularis. Diese Region gehört sicher zum Zielvolumen bei einer hohen Zahl von befallenen Lymphknoten. Das subklaviale Gefässbündel (51) gibt für die Bestimmung des Zielvolumens eine nützliche Leitstruktur, die kraniale Grenze kann sich bei erhobenen Armen an der dorsalen ersten Rippe orientieren. Das dabei zu bestrahlende regionäre Volumen ist nicht einheitlich definiert, insbesondere die als supraclavikulär bezeichnete Region, die Level III und die subklavialen Gefässe einschliessen sollte. Eine einheitliche Definition des regionären Zielvolumens gibt es nicht.

Der Lymphabfluss wird mit 2-Gy-Einzeldosen und mit 50 Gy Gesamtdosis bestrahlt. Bei dieser Dosierung sind Komplikationen wie Armödem oder Plexusschaden extrem seltene Spätfolgen.

Für Verwirrung in der Volumenbenennung sorgt der alte, überkommene Begriff des sogenannten supraclavikulären Feldes aus der frühen Zeit der Strah-

lenthherapie. Bei der Volumenbestimmung auf Basis von CT-Schnitten liegt nur ein kleiner Anteil des relevanten Zielvolumens, die Fossa supraclavicularis, wirklich supraclavikulär (51) als kaudaler Anteil des zervikalen Levels IV.

### **Studie zum Langzeitüberleben**

1996 wurde die EORTC-Phase-III-Studie 22922-10925 zur Bedeutung der Strahlentherapie im Bereich der Mammaria interna gestartet (14). Wichtigste Frage der Studie ist der Beitrag dieser Bestrahlung zum krankheitsfreien Langzeitüberleben. Es qualifizierten Patientinnen der Stadien I bis III, jede Patientin mit axillärem Befall und Patientinnen mit zentralem oder medialem Tumorsitz, nach Brust-erhaltung oder Mastektomie. Die Bestrahlung des axillären Lymphabflusses war frei gegeben. Alle Regionen des Lymphabflusses im Zielvolumen wurden mit 50 Gy bestrahlt. Die Studie wurde 2004 geschlossen, erste Resultate sind nach 2010 zu erwarten (14). Aus der Schweiz nahmen mehrere Zentren an dieser Studie mit Qualitätskontrollen teil. Ein kritisches Argument der Studienteilnahme war die Strahlenbelastung durch das parasternale Feld; mögliche Spätreaktionen der Bestrahlung werden streng dokumentiert (23).

### **Adjuvante Strahlentherapie nach Mastektomie**

Im klinischen Alltag finden sich bei pT3/T4-Tumoren häufig axilläre Lymphknotenmetastasen, lymphovaskuläre Invasion, Tumornekrosen, ein niedriger Differenzierungsgrad, ein enger Bezug zur Pektoralisfaszie, eine Invasion der Subkutis, Rezeptornegativität und auch fraglich freie Resektionsränder.

Häufigster Rezidivort ist die Thoraxwand, in Studien ohne Chemotherapie beträgt die Rate > 30% (52). Rezidive bei Level I/II sind, auch bei Befall von 1 bis 3 Lymphknoten, nach akkurater axillärer Ausräumung selten, ebenso selten ist die Region der A. mamma interna betroffen. Häufiger sind Rezidive infraklavikulär und in der Fossa supraclavicularis bei einer hohen Anzahl von Lymphknotenmetastasen.

### **Randomisierte Studien**

Es gibt noch keine allgemeine Empfehlung für eine Strahlentherapie des

ganzen axillären Lymphabflusses, wenn < 4 axilläre Lymphknoten befallen sind, die Axilla ausreichend revidiert wurde und mehr als 10 Lymphknoten entnommen wurden (52). Ab Nachweis von > 3 befallenen Lymphknoten gilt die Indikation zur Bestrahlung zumindest des latero-kranialen Lymphabflusses, gleich der Beschreibung der regionären Bestrahlung des frühen Mammakarzinoms mit Lymphknotenbefall.

Der Einsatz der Strahlentherapie des axillo-infraklavikulären Lymphabflusses bei < 4 axillären Lymphknotenmetastasen soll diskutiert werden, wenn die axilläre Revision ungenügend erscheint oder ungünstige biologische Parameter wie Rezeptornegativität, jüngeres Alter und eine G3-Differenzierung vorliegen.

In den drei randomisierten Studien zur Strahlentherapie des Lymphabflusses bei Nachweis von regionären Metastasen nach Mastektomie – die Patientinnen waren vor mehr als 20 Jahren behandelt worden – war der gesamte Lymphabfluss grossvolumig mitbestrahlt worden (2, 11, 53). Es resultierte in allen 3 Studien eine hochsignifikante Abnahme der lokoregionären Rezidivrate, der spezifischen Todesrate und ein Anstieg der krankheitsfreien Langzeitüberlebensrate. An diesen Studien wurde neben der Technik der axillären Revision die ungenügende CMF-Chemotherapie und die nur kurzzeitig verabreichte antihormonelle Therapie kritisiert; die lokoregionären Rezidivraten im Arm ohne Strahlentherapie seien viel zu hoch, die Bedeutung der Strahlentherapie sei dadurch geschönt worden.

Das Expert Panel on Radiation Oncology – Breast (52) der RTOG betont die Mitbestrahlung der infraklavikulären Thoraxwand. Die Mastektomienarbe ist im Zielvolumen eingeschlossen. Die Indikation eines Bolus und einer Boostdosis ist abhängig vom Resektionsstatus und von den Tumoreigenschaften.

Die übliche Dosis für die Thoraxwand und den Lymphabfluss, unabhängig von seinem Volumen, beträgt biologisch äquivalente 50 Gy. Der Strahlentherapie gelingt damit eine Senkung der Rezidivrate um 80% und eine Verbesserung der Langzeitüberlebensrate.

### Zusammenfassung

Die Strahlentherapie gehört zum adjuvanten Therapiekonzept des Mammakarzinoms:

- ▲ nach brusterhaltendem Vorgehen als komplementäre Massnahme gegenüber einer Mastektomie und
- ▲ nach Mastektomie als wichtige Massnahme zur Vermeidung lokaler Rezidive.

Alle adjuvanten Therapien haben Anteil an der Senkung der lokoregionären Rezidivrate und damit am krankheitsfreien Langzeitüberleben. Metaanalysen der adjuvanten Strahlentherapie konnten bei Vermeidung von vier lokoregionären Rezidiven den Gewinn eines 15-jährigen krankheitsfreien Überlebens nachweisen. Keinen Konsensus gibt es in einigen Fragen der Indikation zur Bestrahlung des Lymphabflusses. Ferner existiert keine einheitliche Definition des Volumens des zu bestrahlenden Lymphabflusses.

Die adjuvante Strahlentherapie ist durch die erreichte technische Ausrüstung sehr aufwendig, aber auch sehr sicher geworden. Die Schnittbilddokumentation erlaubt die der Anatomie angepasste Bestimmung relevanter Volumina. Die Applikationstechniken bis zum atemgetriggerten Gating ermöglichen die notwendige Schonung der sensiblen Organe Herz, Lunge und kontralaterale Mamma.

Trotz der heute zur Verfügung stehenden Systembehandlungen zur verbesserten Rezidivkontrolle – oder gerade deswegen – hat die Strahlentherapie ihre Bedeutung behalten: Der absolute Gewinn mag kleiner sein, ein relativer Gewinn an lokoregionärer Kontrolle und konsekutiv damit an krankheitsfreiem Langzeitüberleben nach 10 bis 15 Jahren bleibt bestehen. ▲

**Dr. med. Peter Thum**  
(Korrespondenzadresse)  
Chefarzt Radio-Onkologie  
Luzerner Kantonsspital  
E-Mail: peter.thum@ksl.ch

**Dr. med. Francesca di Lenardo**  
Oberärztin Radio-Onkologie  
Luzerner Kantonsspital

**Prof. Dr. med. Richard Greiner**  
Consultant Radio-Onkologie  
Luzerner Kantonsspital  
6000 Luzern 16

### Quellen:

1. EBCTCG: *Lancet* 2005; 366: 2087–106.
2. Overgaard M et al.: *Lancet* 1999; 353: 1641–48.
3. Whelan TJ et al.: *J Clin Oncol* 2000; 18: 1220–29.
4. Kyndi M et al.: *Radiother Oncol* 2009; 90: 74–79.
5. Punglia RS et al.: *NEJM* 2007; 356: 2399–405.
6. Vinh-Hung V et al.: *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 115–21.
7. Veronesi U et al.: *NEJM* 1981; 305: 6–11.
8. Fisher B et al.: *NEJM* 1985; 312: 665–73.
9. van Dongen JA et al.: *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 1143–50.
10. EBCTCG: *Lancet* 2000; 355: 1757–70.
11. Ragaz J et al.: *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 116–26.
12. Mannino M et al.: *Radiother Oncol* 2009; 90: 14–22.
13. Goldhirsch A et al.: *Ann Oncol* 2009; 20: 1319–29.
14. van den Bogaert W et al.: *EORTC-Protocol 22922/10925*.
15. Poortmans Ph: *Radiother Oncol* 2007; 84: 84–101.
16. Tubiana M: *Radiother Oncol* 2009; 91: 4–15.
17. Bartelink H et al.: *NEJM* 2001; 345: 1378–87.
18. Antonini N et al.: *Radiother Oncol* 2007; 82: 265–71.
19. Yarnold J et al.: *Radiother Oncol* 2005; 75: 9–17.
20. Whelan T et al.: *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 1143–1150.
21. The START Trialists' Group: *Lancet* 2008; 371: 1098–1107.
22. Hooning MJ et al.: *J Clin Oncol* 2008; 26: 5561–68.
23. Johansen S et al.: *Radiother Oncol* 2007; 82: 332–36.
24. Gagliardi G et al.: *Radiother Oncol* 1998; 46: 63–71.
25. Giordano SH et al.: *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 419–24.
26. Harris EE et al.: *J Clin Oncol* 2006; 24: 4100–6.
27. Hojris J et al.: *Lancet* 1999; 354: 1425–30.
28. Darby SC et al.: *Lancet Oncol* 2005; 5: 557–60.
29. Deutsch M et al.: *Cancer* 2003; 98: 1362–68.
30. Hooning MJ et al.: *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 365–75.
31. Silverstein MJ et al.: *Breast* 2003; 12: 457–71.
32. Buchholz TA et al.: *J Surg Oncol* 2007; 95: 610–613.
33. Omlin A et al.: *Lancet Oncol* 2006; 7: 652–56.
34. Bijker N et al.: *J Clin Oncol* 2006; 24: 3381–7.
35. Fisher ER et al.: *Cancer* 1999; 86: 429–38.
36. Fisher B et al.: *Semin Oncol* 2001; 28: 400–18.
37. Houghton J et al.: *Lancet* 2003; 362: 95–102.
38. Rashtian A et al.: *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 72: 1016–20.
39. Lim M et al.: *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65: 1149–54.
40. Olivetto IA et al.: *J Clin Oncol* 2009; 27: 16–23.
41. Sher D et al.: *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 70: 469–476.
42. Mannino M et al.: *Radiother Oncol* 2009; 91: 16–22.
43. Romestaing P et al.: *J Clin Oncol* 1997; 15: 963–8.
44. Anders CK et al.: *J Clin Oncol* 2008; 26: 3324–30.
45. Bollet MA et al.: *Radiother Oncol* 2007; 82: 272–280.
46. van Nes JG et al.: *Breast* 2006; 15: 510–13.
47. Veronesi U: *Ann Oncol* 2008; 19: 1553–60.
48. Truong PT et al.: *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 73: 357–64.
49. Stranzl H et al.: *Radiother Oncol* 2006; 182: 583–88.
50. Castiglione-Gertsch M et al.: *Ann Oncol* 1994; 5: 717–24.
51. Lengele B et al.: *Radiother Oncol* 2007; 84: 335–47.
52. Taylor M et al.: *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 73: 997–1002.
53. Overgaard M et al.: *Radiother Oncol* 2007; 82: 247–253.