

Teilbrustbestrahlung beim Mammakarzinom

Radioonkologische Strategien bei niedrigem Risiko

Die brusterhaltende Therapie mit der Bestrahlung der ganzen Brust ist die Standardbehandlung des frühen Mammakarzinoms. Das Interesse an kürzeren Radiotherapiekonzepten und an der Reduktion von späten Nebenwirkungen hat den Einsatz der akzelerierten Teilbrustbestrahlung ausserhalb von klinischen Studien erhöht. Im Folgenden wird die aktuelle Literatur zur Teilbrustbestrahlung bei Patientinnen mit niedrigem Risiko diskutiert.

KRISTINA LÖSSL



Kristina
Lössl

Die Langzeitergebnisse randomisierter Studien des letzten Jahrzehnts bestätigten weiterhin das Konzept der konservativen Operation und anschliessenden Bestrahlung der verbliebenen Brust (whole breast irradiation = WBI) und geben sogar einen Überlebensvorteil gegenüber der Ablatio an (1). Die EORTC-Studie «Boost versus no Boost» (2) erbrachte zusätzlich, dass nicht nur – wie um 1999/2000 angenommen – die jüngeren Patientinnen von einer höheren Dosis (50 plus 10 bzw. 16 Gy Boost) profitieren, sondern dass alle Altersgruppen ein besseres Outcome erreichen, wenn sie eine Gesamtdosis von 60 bis 66 Gy erhalten anstatt der Standarddosis von nur 50 Gy.

Die Vorgehensweise, bei bestimmten Patientinnenkollektiven auf eine adjuvante Bestrahlung ganz verzichten zu können (z.B. brusterhaltende Operation und Tamoxifen +/- Radiotherapie) (3), zeigte deutlich höhere Rezidivraten in der Gruppe der nicht bestrahlten Patientinnen. Es konnten keine Subgruppen evaluiert werden, die auf die Radiotherapie hätten verzichten können.

Das trotz dieser klaren Datenlage weltweit enorme Interesse an der kürzeren, akzelerierten und schonenderen Teilbrustbestrahlung (accelerated partial breast irradiation = APBI) schlug sich in einer Vielzahl

klinischer Vergleichsstudien zur Ganz- versus Teilbrustbestrahlung (WBI versus PBI) nieder. In der «Schweizer Zeitschrift für Onkologie» (SZO 2009; 5)* wurden die einzelnen akzelerierten PBI-Techniken beschrieben, als noch die 7 heute bekanntesten Phase-III-Studien Patientinnen rekrutierten. Heute liegen publizierte Resultate vor, teilweise aus Phase-II-Studien mit bis zu 12 Jahren Follow-up. Im Folgenden werden wichtige Studien diskutiert.

Studien mit Follow-up-Daten

Multikatheter-Brachytherapie

In der Veröffentlichung von Polgar et al. (4) werden 12-Jahres-Follow-up-Daten von 45 APBI-Patientinnen mit Low-Risk-Mammakarzinomen präsentiert, die mit einer Multikatheter-Brachytherapie in einer Gesamtdosis von 30,3 Gy (n = 8) oder 36,4 Gy (n = 37) in einem Intervall von 4 bis 6 Wochen nach brusterhaltender Operation behandelt wurden. Das Zielvolumen der Bestrahlung beinhaltete einen Saum von zirka 1 bis 2 cm um die Resektionshöhle. 4 von 45 Patientinnen (8,9%) zeigten Lokalrezidive, die sich alle mehr als 2 cm von dem initialen, mit einem Clip markierten Resektionsareal befanden. (Anmerkung: Die Autoren kamen zum Schluss, dass die niedrigere lokale Dosis von 30,3 Gy eher zu lokalen Rezidiven führen könnte, auch wenn nicht mit statistisch signifikantem Unterschied.) In einer weiteren Phase-III-Studie dieser Arbeitsgruppe (5) wurden 258 Patientinnen in einen WBI- und einen APBI-Arm randomisiert. Die 5-Jahres-Kontrolle für Lokalrezi-

ABSTRACT

Partial breast irradiation in low-risk-cancer-patients

Breast conserving therapy with whole breast irradiation is the standard treatment for early breast cancer patients. The interest in shorter courses in radiotherapy schedules and in reduction of toxicities has increased the utilization of accelerated partial breast irradiation outside of clinical trials. It is to discuss the actually literature in partial breast irradiation in low-risk-cancer-patients.

Keywords: partial breast irradiation, breast conserving treatment, early breast cancer, longtime follow-up.

* vgl. Nitsche, M, Collen, TD, Gruber, G.: Akzelerierte, partielle Radiotherapie der Mamma (APBI). Rationale, Technik und Perspektiven. Schweizer Zeitschrift für Onkologie 2009; 5: 12–15.

diver zeigte fast gleiche Raten (3,4% versus 4,7%).

Auch im William-Beaumont-Hospital der Arbeitsgruppe von Vicini (6) entstand eine 12-Jahres-Verlaufskontrolle einer Matched-pair-Analyse von jeweils 199 Patientinnen, die entweder mit Multikatheter-Brachytherapie oder WBI bei Low-Risk-Karzinomen behandelt wurden. Neben guten kosmetischen Ergebnissen werden ebenfalls annähernd gleiche Lokalrezidivraten für beide Gruppen beschrieben (5,0% versus 3,8%). Für die APBI wurde um die Resektionshöhle postoperativ ein Zielvolumen von 1,5 cm gewählt. Das behandelte Volumen ist dementsprechend grösser (vgl. *Abbildung*).

Single-Katheter-Brachytherapie

Ebenfalls unter der Führung des William-Beaumont-Hospitals wurden innerhalb der American-Society-of-Breast-Surgeons-Mammo-Site-Registry-Studie 1025 von 1449 Patientinnen nach den ASTRO-Kriterien (vgl. *Tabelle*) retrospektiv klassifiziert (7). Hierbei zeigten 419 Patientinnen der Low-Risk-Gruppe bei einem medianen Follow-up von 53,5 Monaten ein 5-Jahres-Lokalrezidivrisiko von 2,59%. Behandelt wurde hierbei postoperativ mit dem MammoSite-Single-Katheter, der sich mit seinem runden Volumen der Resektionshöhle anpasst. Die Dosierung betrug 3,4 Gy/10 Fraktionen/2x täglich in 1 cm Gewebetiefe von der Applikatoroberfläche.

Intraoperative PBI mit kV-Strahlen

In der prospektiv randomisierten Phase-III-Studie (TARGIT) wurden 1119 Patientinnen mit WBI und 1113 mit APBI behandelt (8). Nur 86% der PBI-Patientinnen wurden jedoch studiengetreu therapiert, 14% erhielten zur intraoperativen kV-Behandlung eine postoperative WBI aufgrund von Risikofaktoren, die zum Zeitpunkt der Operation noch nicht vorlagen. Insgesamt erfolgte die PBI mit 50 kV von 20 Gy an der Applikatoroberfläche, was einer Dosis von 5 Gy in 1 cm Gewebetiefe entspricht. Bei einem medianen Follow-up von 24 Monaten wird eine 4-Jahres-Lokalrezidivrate von 1,2% angegeben (vs. WBI 0,95%).

Intraoperative PBI mit Elektronen

Die Quadrantektomie mit freien Sicherheitssäumen von 1,5 bis 2 cm (!) zum Tu-

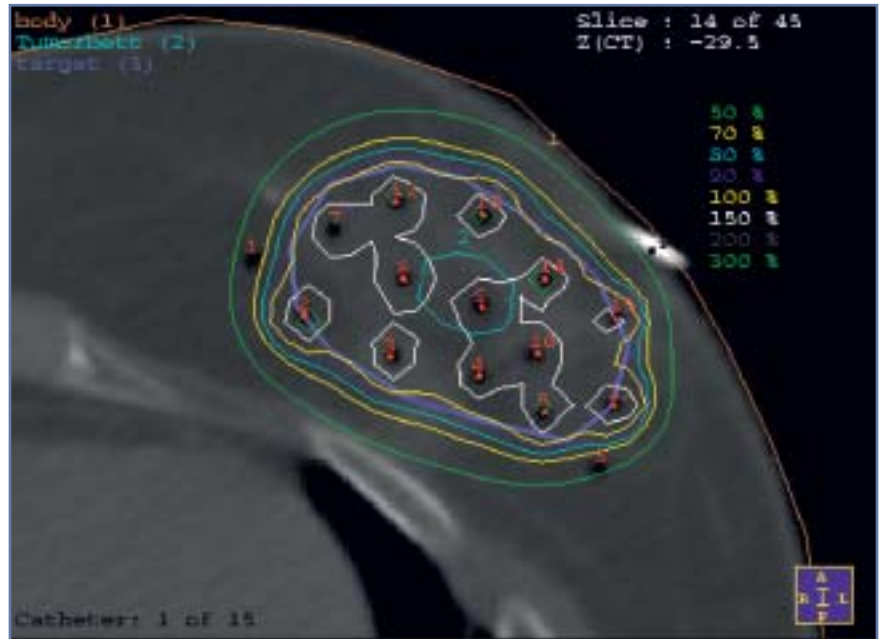


Abbildung: Isodosenverteilung einer PBI mit Multikatheter-Brachytherapie (15 Applikatoren). Die 90%-Isodose umschließt das Zielvolumen = Target. 100% = 4 Gy Einzeldosis.

Tabelle:

ASTRO- und ESTRO-Empfehlungen für Low-Risk-Mammakarzinome, die sich für eine PBI ausserhalb von klinischen Studien eignen

Faktoren	ASTRO-Kriterien	GEC-ESTRO-Kriterien
Alter	> 60 Jahre	> 50 Jahre
Histologie	IDC, muzinös, tubulär, kolloid	IDC, muzinös, medullär, kolloid, tubulär
DCIS	nicht erlaubt	nicht erlaubt
ILC	nicht erlaubt	nicht erlaubt
LCIS	erlaubt	erlaubt
Tumorgrosse/-stadium	< 2 cm, T1	< 3 cm, T1-2
Differenzierung	G1-3	G1-3
Resektionsränder	negativ, ≥ 2mm	negativ, ≥ 2mm
Multizentrität	nicht erlaubt	nicht erlaubt
Multifokalität	nicht erlaubt	nicht erlaubt
EIC	nicht erlaubt	nicht erlaubt
LVI	nicht erlaubt	nicht erlaubt
ER-/PR-Status	ER pos.	ER/PR pos./neg.
Nodalstatus	pNO (SLNB oder ALND)	pNO (SLNB oder ALND)
neoadjuvante Therapie	nicht erlaubt	nicht erlaubt

ASTRO = American Society for Therapeutic Radiology and Oncology, GEC-ESTRO = Groupe Européen de Curiethérapie - European Society for Therapeutic Radiology and Oncology; IDC = invasiv duktales Karzinom; DCIS = duktales carcinoma in situ; ILC = invasiv lobuläres Karzinom; LCIS = lobuläres Carcinoma in situ; EIC = extensive intraduktale Komponente; LVI = lympho-vaskuläre Invasion; ER = Estrogen-Rezeptor; PR = Progesteron-Rezeptor; SLNB = Sentinel node Biopsie; ALND = axilläre Lymphnode dissection

morgeschehen ist die Grundlage der intraoperativen PBI für die Studie der Mailänder Gruppe (9). Im Anschluss an die Quadrantektomie wird das Brustdrüsen-gewebe mobilisiert und für die Bestrahlung fixiert, sodass je nach Tubusgrösse ein Areal von 1 bis 1,5 cm um das Tumorbett behandelt wird. Dosiert auf

die 90%-Isodose wird 1 x 21 Gy intraoperativ appliziert. Bei einem medianen Follow-up von 36,1 Monaten bei 1822 APBI-Patientinnen zeigte sich in der Studie eine 3-Jahres-Lokalrezidivrate von 3,6% (2,3% echte Lokalrezidive, 1,3% ipsilaterale Rezidive).

Fazit der Studien

Allen Studien gemeinsam ist, dass es sich um eine Teilbrustbestrahlung handelt. Werden nur die Studien evaluiert, in denen Low-Risk-Karzinome behandelt wurden, dann spiegeln die Resultate – trotz ihrer wie oben beschrieben unterschiedlichen Durchführung bezüglich Dosisverteilung und Zeitpunkt – vergleichbare Daten wie die WBI wieder.

Diskussion

Diese Ergebnisse, die nur einen kleinen Ausschnitt aus der Vielzahl der Publikationen zu diesem Thema darstellen, bestätigen den möglichen Einsatz der APBI nach den bereits 2009 und 2010 veröffentlichten Stellungnahmen der ASTRO (10) und ESTRO (11) (vgl. *Tabelle*) zur Teilbrustbestrahlung ausserhalb von Studien. Die Rationale wird deutlich, dass die Lokalrezidive in der Nähe der Primärlokalisation durch Zellen innerhalb eines Umkreises von zirka 2 cm entstehen.

Die Kritiker der PBI zitieren nicht selten die Publikation von Holland et al. aus dem Jahr 1985 (12). Hier wurden bei 282 Mastektomiepräparaten von invasiven Karzinomen zu 37% keine Tumorzellen ausserhalb des eigentlichen Geschehens gesehen. Residuale Tumorfoci fanden sich jedoch zu 20% bis 2 cm Abstand und zu 43% ausserhalb von 2 cm vom primären Tumorgeschehen. In einer weiteren Arbeit von 1990 (13) wurden diese Daten dann weiter aufgearbeitet, sodass gezeigt werden konnte, dass das Risiko für Tumorzellen ausserhalb der 2-cm-Zone mit Risikofaktoren wie der extensiven intraduktalen Komponente (EIC) verbunden ist. Allerdings müsste bei einem neu aufgetretenen Tumor weit ausserhalb der primären Tumorröhle auch von einem Zweitkarzinom ausgegangen werden, das auch durch die initiale WBI nicht zwingend verhindert werden kann. Touboul analysierte 1999 (14) 528 Patientinnen mit kleinem Tumor nach brusterhaltender Therapie. Auch hier zeigte sich eine Lokalrezidivrate von 3% nach 5 Jahren respektive 8,7% nach 10 Jahren bei den über 52-jährigen Frauen. Der Anteil an Rezidiven bei unter 50-Jährigen war deutlich höher (10% bzw. 19%). Nur 48% aller Lokalrezidive befanden sich im primären tumortragenden Quadranten.

Auch in dieser Arbeit wurde ein Zusammenhang nicht nur zwischen dem Alter (prä-/postmenopausal), sondern auch zwischen der Gesamtdosis, einer EIC sowie der Uni- respektive Multifokalität mit dem Auftreten eines lokalen Rezidivs hergestellt.

Aktuelle Tendenzen

Während vor einigen Jahren die Diskussionen zur Teilbrustbestrahlung deren Einsatz als solches zum Thema hatten, werden jetzt eher die einzelnen Verfahren reflektiert. Wenn wir aus dem oben Beschriebenen die wichtigsten Argumente für die PBI herausnehmen, sind die Bedingungen zur Durchführung der APBI wie folgt:

- ▲ Alter mindestens über 50 Jahre oder postmenopausal
- ▲ mindestens 2 cm um das eigentliche Tumorgeschehen sollten behandelt werden (entweder operativ durch den Sicherheitssaum, z.B. Quadrantektomie, oder durch das Bestrahlungszielvolumen)
- ▲ Ausschluss von Risikofaktoren (d.h. histopathologischer Befund muss vorliegen)
- ▲ Bestrahlungsgesamtdosis, die umgerechnet einer normal fraktionierten Behandlung von zirka 60 Gy entspricht.

Der Standard der Radiotherapie im Rahmen der Brusterhaltung beim kleinen Mammakarzinom ist und bleibt bis zum Vorliegen der Langzeitdaten der randomisierten Phase-III-Studien die WBI mit Aufsättigung der Tumorbettregion (= Boost) (50 plus 10–16 Gy/2 Gy täglich). Doch insbesondere bei älteren Patientinnen, die einer perkutanen Radiotherapie über 6 bis 7 Wochen eher ablehnend gegenüberstehen, sollte die APBI angesprochen werden. So wurde auch an der St.-Gallen-Konferenz 2011 der Einsatz der APBI bei über 70-Jährigen befürwortet. Eine intraoperative Bestrahlung ausserhalb von Studien wurde jedoch lediglich als Boostbehandlung empfohlen. ▲

Dr. med. Kristina Lössl
Klinik und Poliklinik für Radio-Onkologie
Inselspital/Universität Bern
3010 Bern
E-Mail: kristina.loessl@insel.ch

Quellen:

1. Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group (EBCTCG): Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 366: 2087–106.
2. Bartelink H, Horiot JC, Poortmans PM et al.: Impact of a higher radiation dose on local control and survival in breast-conserving therapy of breast cancer: 10-year results of the randomized boost versus no boost EORTC 22881-10882 trial. *J Clin Oncol* 2007; 25(22): 3259–65.
3. Hughes KS, Schnaper LA, Berry D et al.: Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women 70 years of age or older with early breast cancer. *N Engl J Med* 2004; 351(10): 971–77.
4. Polgar C et al.: Accelerated partial-breast irradiation using high-dose-rate interstitial brachytherapy: 12-year update of a prospective clinical study. *Radiother Oncol* 2010; 94(3): 274–79.
5. Polgar C et al.: Breast-conserving treatment with partial or whole breast irradiation for low-risk invasive breast carcinoma – 5-year results of a randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 69: 694–792.
6. Shah C et al.: Twelve-year clinical outcomes and patterns of failure with accelerated partial breast irradiation versus whole-breast irradiation: results of a matched-pair analysis. *Radiother Oncol* 2011.
7. Shaitelman SF et al.: Five-year outcome of patients classified using the American Society for Radiation Oncology consensus statement guidelines for the application of accelerated partial breast irradiation: an analysis of patients treated on the American Society of Breast Surgeons MammoSite Registry Trial. *Cancer* 2010; 116: 4677–85.
8. Vaidya JS et al.: Targeted intraoperative radiotherapy versus whole breast radiotherapy for breast cancer (TARGIT-A trial): an international, prospective, randomised, non-inferiority phase 3 trial. *Lancet* 2010; 376: 91–102.
9. Veronesi U et al.: Intraoperative radiotherapy during breast conserving surgery: a study on 1822 cases treated with electrons. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 124: 141–51.
10. Smith BD et al.: Accelerated partial breast irradiation consensus statement from the American Society for Radiation Oncology (ASTRO). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 74: 987–1001.
11. Polgar et al.: GEC-ESTRO recommendations: Patient selection for accelerated partial-breast irradiation (APBI) after breast-conserving surgery: recommendations of the Groupe Européen de Curiethérapie – European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (GEC-ESTRO) breast cancer working group based on clinical evidence (2009). *Radiother Oncol* 2010; 94(3): 264–73.
12. Holland R et al.: Histologic multifocality of Tis, T1–T2 breast carcinomas: implications for clinical trials of breast conserving surgery. *Cancer* 1985; 56(5): 979–90.
13. Holland R et al.: The presence of an extensive intraductal component following a limited excision correlates with prominent residual disease in the remainder of the breast. *J Clin Oncol* 1990; 8(1): 113–18.
14. Touboul E et al.: Local recurrences and distant metastases after breast-conserving surgery and radiation therapy for early breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 43: 25–38.