

## Einfluss des Resektionsstatus auf die Prognose beim resektablen Pankreaskarzinom

**Fragestellung und Hintergrund:** Auch in Deutschland gehört mittlerweile das Pankreaskarzinom mit dem duktalem Adenokarzinom zu den weitaus häufigsten Malignomen mit etwa 13 000 Neuerkrankungen pro Jahr. Allerdings haben nur etwa 20% der betroffenen Patienten ein resektables Karzinom, und selbst nach einer Tumoresektion „im Gesunden“ (R0) betragen das mediane Überleben nur 12–22 Monate und die 5-Jahres-Überlebensrate allenfalls 20%. Die Autoren gingen deshalb dem Zusammenhang zwischen Tumornähe zum Resektionsrand und der Prognose nach [1].

**Patienten und Methodik:** Acht Kliniken analysierten über 17 Jahre hinweg überwiegend retrospektiv die von ihnen operierten duktalem Adenokarzinome. In dieser Zeit wurden 295 partielle Duodenopankreatektomien (Rechtsresektionen) und 70 Linksresektionen durchgeführt. Dabei wurde offenbar systematisch auch der zirkumferentielle Resektionsrand untersucht.

**Ergebnisse:** Nach einem medianen Nachbeobachtungszeitraum von 15,6 Monaten lebten nur noch 14,8% der operierten Patienten. 77,3% von ihnen waren an ihrem Pankreaskarzinom verstorben. Damit betragen die 3-Jahres-Überlebensrate (Gesamtüberleben) 23,8% und die 5-Jahres-Überlebensrate 11,4%. Eine R0-Resektion (Resektionsrand nicht vom Karzinom infiltriert) war nur in 63,8% erreicht worden. Die R1-Resektion war ein unabhängiger, prognostisch negativer Faktor. Bei näherer Analyse des tumorfreien zirkumferentiellen Sicherheitsabstands war die Prognose zusätzlich signifikant besser, wenn dieser mindestens 2 mm betrug.

**Schlussfolgerung:** Beim lokal begrenzten Pankreaskarzinom ist das Erreichen einer R0-Resektion ein wichtiger Prognosefaktor. Bei knappen Sicherheitsabständen muss postoperativ bestrahlt werden.

### Kommentar

Die Schlussfolgerung der Autoren, dass die Patienten bei einem erreichten Sicherheitsabstand von < 1,5 mm postoperativ eine Strahlentherapie erhalten sollten, ist zwar zunächst konsequent. Anhand der mittlerweile vorliegenden Ergebnisse beim Rektumkarzinom und auch im Hinblick auf frühere Publikationen zur adjuvanten Radiotherapie muss man jedoch diese Forderung in Frage stellen – schon allein deshalb, weil man beim primär resektablen Pankreaskarzinom in der Regel keine wirkliche R0-Resektion erreicht, obwohl der histopathologische Befund dies nahelegt. Vielmehr lässt sich konsequenterweise feststellen, dass man anhand einer exakten bildgebenden Diagnostik bereits präoperativ den sich im Fall einer Resektion ergebenden zirkumferentiellen Sicherheitsabstand abschätzen sollte und bei einem absehbaren Unterschreiten dieses Abstands um 2 mm der Operation eine neoadjuvante Radiochemotherapie vorschalten sollte. Aufgrund der engen Beziehungen des Pankreas zu den umgebenden Gefäßen trifft dies auf die überwiegende Mehrzahl der duktalem Adenokarzinome des Pankreas zu.

Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen bereits Esposito et al. [2] und Mitarbeiter im Jahr 2008. Übrigens sollte der

zwischenzeitlich von der Heidelberger Gruppe zum Rektumkarzinom erschienene wichtige Beitrag analog ganz klar als Konsequenz nach sich ziehen, dass nahezu jedes duktalem Pankreaskarzinom neoadjuvant durch Radiochemotherapie behandelt werden muss.

Aus diesem Grund verfahren wir bereits seit fast 15 Jahren in der eigenen Arbeitsgruppe bei der Behandlung auch des resektablen Pankreaskarzinoms dementsprechend. Um dies auch wissenschaftlich zu belegen, vergleichen wir in einer seit einigen Jahren laufenden randomisierten Studie die primäre Operation mit der Resektion nach neoadjuvanter Radiochemotherapie. Diese Studie werden wir Ende des Jahres schließen und dann über die Ergebnisse berichten.

*Werner Hohenberger, Erlangen*

### Literatur

1. Chang DK, Johns AL, Merrett ND, et al. Margin clearance and outcome in resected pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:2855–62.
2. Esposito I, Kleeff J, Bergmann F, et al. Most pancreatic cancer resections are R1 resections. *Ann Surg Oncol* 2008;15:1651–60.

## Brusterhaltende Therapie bei DCIS: Wird die Bedeutung der Schnittränder durch die Strahlentherapie relativiert?

**Fragestellung und Hintergrund:** Bislang gibt es keinen Konsens darüber, welche Breite der tumorfreien Schnittränder als onkologisch adäquat bei brusterhaltenden Operationen eines duktales Carcinoma in situ (DCIS) einzuhalten ist. Ziel der vorliegenden Arbeit [2] war es, systematisch den Einfluss der Schnittrandweite auf die Lokalrezidivrate zu untersuchen.

**Methodik:** Die Autoren führten eine systematische Literaturrecherche in MEDLINE, EMBASE und der Cochrane-Datenbank durch. In die Metaanalyse eingeschlossen wurden 22 randomisierte und nichtrandomisierte Studien, die in den Jahren 1990–2006 publiziert und in denen die Therapieergebnisse nach adjuvanter Strahlentherapie bei brusterhaltender Operation eines DCIS untersucht worden waren. Primärer Endpunkt war das ipsilaterale Tumorrezidiv in Abhängigkeit von der Weite des chirurgischen Schnittrandes.

**Ergebnisse:** Insgesamt kamen 4 660 Patientinnen zur Auswertung; sie hatten im Rahmen einer Studie nach brusterhaltender Operation eines DCIS eine adjuvante Strahlentherapie mit 45–66 Gy erhalten. Patientinnen mit tumorfreien Schnitträndern hatten ein signifikant geringeres Risiko, ein Lokalrezidiv zu erleiden als solche mit positiven Schnitträndern (Odds-Ratio [OR] = 0,36; 95%-Konfidenzintervall [CI]: 0,27–0,47). Bei freien Schnitträndern lag das Risiko im Vergleich zu knappen Resektionsrändern (hier definiert als 1 mm bis < 5 mm) niedriger, mit einer OR von 0,59 (95%-CI: 0,42–0,83). Es bestand kein signifikanter Unterschied im Rezidivrisiko zwischen einer Schnittrandweite von 2 mm und einer solchen von  $\geq 5$  mm (OR = 1,51; 95%-CI 0,51–5,04).

**Schlussfolgerung:** Ein R0-Resektion ist anzustreben. Dabei reicht ein Sicherheitsabstand von 2 mm aus, wenn einer brusterhaltenden Operation eine Bestrahlung folgt.

### Kommentar

Während allgemeine Übereinstimmung darüber herrscht, dass die R0-Resektion eine entscheidende Rolle für die Verminderung eines Lokalrezidivrisikos spielt, ist die Weite des tumorfreien Schnittrandes in seiner klinischen Bedeutung immer noch umstritten. Selbst die Definition des freien Resektionsrandes wird unterschiedlich gehandhabt. So ergab eine Umfrage von ASTRO und ESTRO, dass in den USA 46% der befragten Radioonkologen einen freien Schnittrand als „Tumorfreiheit am mit Tusche markierten Präparaterand“ ansehen, wohingegen nur 27% der europäischen Strahlentherapeuten dies als R0-Kriterium akzeptieren. Und 5% der amerikanischen Radioonkologen betrachten erst bei einem freien Resektionsrand von 10 mm eine Resektion als R0, während dies nur von 16% der Europäer als Kriterium genannt wird [8]. Somit gibt es international keine einheitliche Meinung zur Mindestweite der tumorfreien Schnittränder für eine optimale Tumorkontrolle. Hier stellt sich praktisch das Dilemma, einerseits die onkologische Sicherheit nicht durch zu knappe Resektionsränder zu gefährden, andererseits jedoch das kosmetische Resultat nicht durch zu großzügige Exzisionen zu beeinträchtigen.

Eine eindeutige Korrelation zwischen Resektionsrand und Rezidivrate zeigte sich in der retrospektiven Serie der Arbeitsgruppe um Silverstein: Bei 260 Patientinnen, die brusterhaltend operiert und bestrahlt worden waren, betrug nach einer Nachbeobachtungszeit von 105 Monaten die Lokalrezidivrate 30% bei einer Schnittrandbreite von  $\leq 1$  mm, 17% bei 1–9 mm und nur 2% bei  $\geq 1$  cm [3]. Im Gegensatz dazu stehen die Daten einer weiteren retrospektiven Analy-

se von Solin et al.: Hier zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen knappen Resektionsrändern (definiert als  $\leq 2$  mm) mit 9% und breiteren negativen Schnitträndern mit 7% [6]. Bei positiven Schnitträndern lag aber auch hier die 10-Jahres-Lokalrezidivrate mit 24% deutlich höher als bei R0-Resezierten.

Auch in der hier vorgestellten Metaanalyse bestanden zwar signifikante Unterschiede in der Rezidivhäufigkeit zwischen positiven, negativen und knappen Resektionsrändern. Hingegen wirkte es sich nicht auf das Lokalrezidivrisiko aus, ob nur 2 mm oder  $> 5$  mm im Gesunden operiert worden war. Damit wird das Paradigma der weiten Schnittränder von 5–10 mm in Frage gestellt, und vielen Patientinnen könnte die Nachresektion mit ihren negativen Auswirkungen auf die Kosmetik erspart werden, in manchen Fällen sogar eine Ablatio.

Darüber hinaus lässt sich spekulieren, dass die Bedeutung der Weite des Schnittrandes durch die Bestrahlung weiter relativiert wird, da sie minimale Tumorresiduen eliminiert. Dies ist auch unter dem Aspekt bedeutsam, dass beim DCIS der Nutzen einer Strahlentherapie nach Brusterhalt noch immer kontrovers und teilweise mit ideologisch anmutender Vehemenz diskutiert wird [1, 5]. So publizierte Silverstein, einer der Pioniere der DCIS-Forschung, noch 2007 eine Arbeit mit dem Titel „11 reasons to consider treatment with excision alone“ [4]. Dies erscheint umso erstaunlicher, als in einer prospektiven Studie des Dana-Farber-Instituts auch bei Patientinnen mit niedrigem Risikoprofil und Schnitträndern von  $\geq 1$  cm nach ausschließlicher brusterhaltender Opera-

tion so häufig Lokalrezidive auftraten, dass die Rekrutierung abgebrochen werden musste [9]. Die Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO) empfiehlt deswegen, allen Frauen mit DCIS eine Strahlentherapie anzubieten [7].

#### Literatur

1. Buchholz TA, Haffty BG, Harris JR. Should all patients undergoing breast conserving therapy for DCIS receive radiation therapy? *J Surg Oncol* 2007;95:610–3.
2. Dunne C, Burke JP, Morrow M, et al. Effect of margin status on local recurrence after breast conservation and radiation therapy for ductal carcinoma in situ. *J Clin Oncol* 2009;27:1615–20.
3. Nakamura S, Woo C, Silberman H, et al. Breast-conserving therapy for ductal carcinoma in situ: a 20-year experience with excision plus radiation therapy. *Am J Surg* 2002;184:403–9.
4. Silverstein MJ. Ductal carcinoma in situ of the breast: 11 reasons to consider treatment with excision alone. *Womens Health (Lond Engl)* 2008;4:565–77.
5. Silverstein MJ, Lagios MD. Should all patients undergoing breast conserving therapy for DCIS receive radiation therapy? *J Surg Oncol* 2007;95:605–9.
6. Solin LJ, Fourquet A, Vicini F, et al. Mammographically detected ductal carcinoma of the breast treated with breast-conserving surgery and definitive irradiation: long term outcome and prognostic significance of patient age and margin status. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50:991–1002.
7. Souchon R, Budach W, Dunst J, et al. Auf eine Radiotherapie nach brusterhaltender Operation eines duktales Carcinoma in situ (DCIS) darf nicht verzichtet werden. Update der DEGRO-Leitlinie zur Radiotherapie des Mammakarzinoms 2005. *Strahlenther Onkol* 2006;182:429–30.
8. Taghian A, Mohiuddin M, Jagsi R, et al. Current perceptions regarding surgical margin status after breast-conserving therapy: results of a survey. *Ann Surg* 2005;241:629–39.
9. Wong JS, Kaelin CM, Troyan SL, et al. Prospective study of wide excision alone for ductal carcinoma in situ of the breast. *J Clin Oncol* 2006;24:1031–6.

Marie-Luise Sautter-Bihl, Karlsruhe

## Einfluss von Strahlen- und Chemotherapie auf die Entstehung kontralateraler Mammakarzinome

**Fragestellung und Hintergrund:** Es wird immer wieder behauptet, dass die Strahlentherapie des Mammakarzinoms die Entwicklung kontralateraler Karzinome begünstige. Die hier kommentierte Arbeit [3] widmet sich dieser Frage und untersucht, inwieweit auch andere Faktoren mit ins Kalkül gezogen werden müssen, insbesondere auch die Chemotherapie.

**Patienten und Methodik:** Retrospektive Analyse der Daten von 7 221 Patientinnen, von denen 87,5% zwischen 1970 und 1986 wegen eines Mammakarzinoms (Stadien I–IIIA) an zwei Kliniken (Niederländisches Krebszentrum Amsterdam [NKI] und Daniel-den-Hoed-Krebszentrum Rotterdam) bestrahlt worden waren, rund 60% nach Mastektomie (ME), die anderen nach brusterhaltender Operation (BET) oder wegen eines primären Lymphknotenbefalls. Sie waren zum Zeitpunkt der Erstdiagnose nicht älter als 71 Jahre und überlebten mindestens 1 Jahr. Die Nachbeobachtung war bei 94% der Patientinnen vollständig.

Ausgewertet wurden die Art des operativen Vorgehens (ME oder BET), die Technik der Bestrahlung, die adjuvante Hormon- oder Chemotherapie, die Brustkrebsanamnese bei Verwandten ersten und zweiten Grades sowie die Art eines metachronen kontralateralen Mammakarzinoms und die Latenzzeit seines Auftretens. 1 044 Patientinnen, die im Alter von  $\leq 45$  Jahren am NKI behandelt worden waren, wurde besonders detailliert nachgegangen, z.B. die Dosisexposition der kontralateralen Brust durch Phantommessungen rekonstruiert.

**Ergebnisse:** Die Abschätzung der Strahlenexposition der kontralateralen Brust ergab bei 31 ausgewerteten Bestrahlungskonzepten bei Verwendung von Telecobalt in den inneren Quadranten 3,8–4,6 Gy bzw. von hochenergetischen Photonen eines Linearbeschleunigers 1,6–2,9 Gy. In den äußeren Quadranten betragen die korrespondierenden Dosen 1,2–1,4 Gy bzw. 0,6–1,1 Gy.

Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 13,8 Jahren traten 503 kontralaterale Mammakarzinome auf, entsprechend einer standardisierten Inzidenzrate von 2,91 im Vergleich mit der weiblichen Bevölkerung der Niederlande. Die mediane Latenzzeit betrug 7,7 Jahre. Das aktuarielle Risiko lag nach 10, 20 und 30 Jahren bei 6,5%, 12,3% und 17,1%.

In der multivariaten Analyse war die adjuvante Strahlentherapie bei Betrachtung der gesamten Studienpopulation nicht signifikant mit der Inzidenz kontralateraler Zweitkarzinome assoziiert. Das änderte sich bei der Analyse der einzelnen Altersgruppen. So fand sich bei den  $< 35$  Jahre alten Frauen im Vergleich zu jenen, die zum Zeitpunkt der Strahlentherapie  $\geq 45$  Jahre waren, ein relatives Risiko (RR) von 1,78 bzw. 1,09 (nicht signifikant). Auch war das Risiko bei positiver Familienanamnese (drei oder mehr betroffene Verwandte) gegenüber den Frauen ohne familiäre Belastung 2,4fach erhöht. Bei den  $< 45$  Jahre alten Patientinnen war auch das Risiko nach BET signifikant höher (RR 1,53) als nach ME. Dagegen senkte die adjuvante Chemotherapie das Risiko für ein kontralaterales Zweitkarzinom (RR 0,85).

Bei Patientinnen mit stark positiver Familienanamnese betrug bei tangentialer Bestrahlungstechnik das RR 3,52 im Vergleich zu nicht bestrahlten Frauen mit negativer Familienanamnese. Dieses war dosisabhängig und ergab in der kontralateralen Brust bei Frauen < 45 Jahre eine lineare Zunahme um 0,21/Gy. Darüber hinaus nahm das RR, insbesondere bei den medial lokalisierten Zweitkarzinomen, mit der Nachbeobachtungszeit zu: Es stieg von 1,6 nach 5 Jahren auf 3,2 nach > 15 Jahren.

**Schlussfolgerung:** Bei Frauen < 45 Jahre besteht durch die Strahlentherapie ein dosisabhängiges Risiko für das Auftreten von Zweitkarzinomen in der kontralateralen Brust. Dieses Risiko ist besonders hoch bei Patientinnen mit eindeutiger familiärer Belastung (drei oder mehr betroffene Angehörige). Ausschlaggebend sind insbesondere tangentiale Bestrahlungstechniken, welche die Gegenseite einer signifikanten Dosisexposition aussetzen; diese muss niedrig gehalten werden.

## Kommentar

Die Arbeit von Hooning et al. [3] zum Risiko von metachronen, kontralateralen Mammakarzinomen zeichnet sich durch ein sehr großes, nahezu vollständig nachbeobachtetes und über viele Jahre gut dokumentiertes Patientenkollektiv sowie durch eine sorgfältige Analyse der verschiedenen Behandlungsparameter aus. Sie stellt einen wichtigen Beitrag zur Diskussion von möglichen Folgen einer Niedrigdosisbelastung der weiblichen Brustdrüse dar.

Bestimmte Annahmen, die die Autoren machen, dürfen bei der Interpretation der Ergebnisse jedoch nicht außer Acht gelassen werden, beispielsweise die, dass die bei 1 044 Patientinnen aus dem NKI analysierten 31 Bestrahlungstechniken auch repräsentativ für die etwa 5 000 Patientinnen des Rotterdamer Krebszentrums waren. Dies ist schon deswegen keineswegs selbstverständlich, weil auch nur die Patientinnen des NKI für dosimetrische Analysen herangezogen wurden, die Dosimetrie an einem Phantom erfolgte, eine individuelle Dosisberechnung für einzelne Patientinnen aber nicht vorliegt.

Die niederländische Studie belegt einmal mehr, dass das strahleninduzierte Risiko für Zweitmalignome altersabhängig ist. Dies wurde exemplarisch bereits bei der Radiotherapie von Hodentumoren gezeigt [6]. Besonders gefährdet sind junge Patientinnen < 45 Jahre. Dass bei den hier vorgestellten Patientinnen nach ME mit direkten Elektronenfeldern bestrahlt worden ist, macht verständlich, dass die Dosisexposition der Gegenseite durch die Tangentialbestrahlung nach BET deutlich höher war. Und dies wiederum erklärt das signifikant höhere Risiko für Zweitkarzinome nach BET als nach primärer ME. Die Dosimetrie zeigt allerdings auch, dass bei Einsatz der Cobaltbestrahlung die Exposition der kontralateralen Brust deutlich höher war als bei hochenergetischen Photonen (heutiger Standard nach BET). Wir dürfen vermuten, dass das RR für ein kontralaterales Zweitkarzinom heute eher geringer ist als in der niederländischen Arbeit angegeben. Trotzdem bleibt es natürlich die Pflicht des Radioonkologen, bei der adjuvanten Strahlentherapie die kontralaterale Brust so gut als möglich vor Streustrahlung zu schützen.

Eine Möglichkeit, die Gegenbrust vor Streustrahlung zu schützen, besteht im Verzicht auf physikalische Keilfilter,

insbesondere bei den mediolateralen Bestrahlungsfeldern. Kritisch ist auch die intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT) zu sehen, sofern sie die Integraldosis im Niedrigdosisbereich erhöht. Andererseits eröffnet hier die aperturbasierte IMRT der Brust über tangentiale Felder einen Lösungsansatz dieses Problems. Mehrere Autoren konnten dadurch eine niedrigere Dosisexposition der kontralateralen Brust erreichen [2, 7]. Auch die Bestrahlung der Teilbrust (APBI) kann hier einen Beitrag leisten, sofern adäquate Techniken, beispielsweise die interstitielle Brachytherapie, eingesetzt werden. Da aber der Stellenwert der APBI derzeit noch nicht abschließend definiert und deshalb diese Therapieoption außerhalb von klinischen Studien noch nicht zulässig ist, stellt sie derzeit für die Praxis noch keine Alternative dar [5].

Einen besonderen Aspekt der vorgelegten Analyse stellt das erhöhte Risiko für kontralaterale Zweitkarzinome bei jungen Frauen mit familiärem Risiko dar. Ob sich dieses bei künftigen Untersuchungen bestätigen wird, bleibt abzuwarten. In einem solchen Fall wird sich natürlich die Frage nach den therapeutischen Konsequenzen stellen. Denn gerade bei diesen jungen Frauen dürfte angesichts ihres a priori hohen Risikos für In-Brust-Rezidive mit konsekutiver Fernmetastasierung weiterhin kein Zweifel an der grundsätzlichen Indikation zur postoperativen Strahlentherapie bestehen [1, 5]. Die antiöstrogene Therapie mit Tamoxifen oder Ovariectomie ihrerseits scheint hingegen das Risiko für Zweitkarzinome zu senken, zumindest bei Frauen mit BRCA1/2-Mutationen [4]. Diese Behandlungsoption dürfte künftig sicher zunehmende Bedeutung bekommen, also auch bei der Verhinderung von metachronen Mammakarzinomen. In der niederländischen Studie erhielten nur knapp 5% der Patientinnen eine antihormonelle Therapie. So ist anzunehmen, dass das berechnete Zweitkarzinomrisiko für die aktuellen Behandlungskonzepte sicher überschätzt wird.

Wenngleich sich die vorgelegte Arbeit vorrangig mit der Primärtherapie als Einflussgröße auf die Entwicklung von Zweitkarzinomen in der Gegenbrust beschäftigt, kommen auch weitere Faktoren, wie das Zigarettenrauchen, ins Blickfeld. Raucherinnen haben eo ipso ein erhöhtes Risiko

für kontralaterale Zweittumoren mit einem RR von 1,53 (95%-Konfidenzintervall 1,15–2,04). Dieser Befund wird leider im Diskussionsteil der Arbeit nicht weiter aufgegriffen. Er weist jedoch darauf hin, dass Sozialstatus und Lebensgewohnheiten ganz unabhängig von der Tumorthherapie erfasst und gegenüber der Patientin angesprochen werden müssen.

#### Literatur

1. Bartelink H, Horiot JC, Poortmans PM, et al. Impact of a higher radiation dose on local control and survival in breast-conserving therapy of early breast cancer: 10-year results of the randomized boost versus no boost EORTC 22881-10882 trial. *J Clin Oncol* 2007;25:3259–65.
2. Borghero YO, Salehpour M, McNeese MD, et al. Multileaf field-in-field forward-planned intensity-modulated dose compensation for whole-breast irradiation is associated with reduced contralateral breast dose. A phantom model comparison. *Radiother Oncol* 2007;82:324–8.
3. Hoening MJ, Aleman BMP, Hauptmann M, et al. Roles of radiotherapy and chemotherapy in the development of contralateral breast cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:5561–8.
4. Pierce LJ, Levin AM, Rebbeck TR, et al. Multiinstitutional 10-year results of breast-conserving surgery and radiotherapy in BRCA1/2-associated stage I/II breast cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:2437–43.
5. Sauer R, Sautter-Bihl ML, Budach W, et al. Accelerated partial breast irradiation: consensus statement of 3 German oncology societies. *Cancer* 2007;110:1187–94.
6. Travis LB, Fossà SD, Schonfeld SJ, et al. Second cancers among 40576 testicular cancer patients: focus on long-term survivors. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:1354–65.
7. van Asselen B, Schwarz M, van Vliet-Vroegindeweij C, et al. Intensity-modulated radiotherapy of breast cancer using direct aperture optimization. *Radiother Oncol* 2006;79:162–9.

Johannes Claaßen, Karlsruhe

## Zunahme der prophylaktischen kontralateralen Mastektomien (CPM) bei Patientinnen mit unilateralem DCIS in den USA

**Fragestellung und Hintergrund:** Für Patientinnen mit einseitigem Mammakarzinom stellt die prophylaktische kontralaterale Mastektomie (CPM) eine Option zur Prävention eines Karzinoms in der gesunden Brust dar. Die Autoren ermittelten unter Patientinnen mit duktalem Carcinoma in situ (DCIS) Häufigkeiten und Trends bezüglich der CPM in den USA [5].

**Patienten und Methodik:** Aus der Datenbank Surveillance, Epidemiology, and End Result (SEER), einem bevölkerungsbezogenen Register, wurden unter den dort erfassten Patientinnen mit unilateralem DCIS jene identifiziert und hinsichtlich demographischer und tumorbiologischer Faktoren analysiert, die zwischen 1998 und 2005 eine CPM innerhalb der ersten 6 Monate nach operativer Primärtherapie des DCIS durchführen ließen.

**Ergebnisse:** 2 072 (4,1%) von 51 030 wegen eines unilateralen DCIS brusterhaltend (69,9%) oder ablativ (26,1%) operierten Patientinnen unterzogen sich einer CPM. Die CPM-Rate stieg dabei kontinuierlich von 2,1% im Jahr 1998 auf 5,2% im Jahr 2005 an, bei den mastektomierten Patientinnen sogar von 6,4% auf 18,4%. Die CPM-Raten waren bei weißen, bei jungen sowie bei Patientinnen mit einem lobulären Carcinoma in situ und einer frischen DCIS-Diagnose signifikant höher. Große Tumoren und höheres Grading waren mit höheren CPM-Raten assoziiert.

**Schlussfolgerung:** Patientinnenwunsch oder ärztlicher Einfluss führten in den USA zwischen 1998 und 2005 zu einem markanten Anstieg der CPM-Raten.

#### Kommentar

In den letzten Jahrzehnten ist die Inzidenz von diagnostizierten DCIS in den USA ebenso wie in Europa kontinuierlich angestiegen. Mastektomie und brusterhaltende Operationen inklusive der nachfolgenden Radiotherapie sind hierbei gleichwertige kurative Verfahren. Für viele Patientinnen mit ausschließlich unilateralem DCIS stellt dabei die Mastektomie sicher eine Übertherapie dar. Diese Patientinnengruppe hat aber ein erhöhtes Risiko, kontralateral ein invasives oder nichtinvasives Karzinom zu entwickeln. Es beträgt jährlich

0,6% und kumulativ nach 10 Jahren ca. 6% sowie nach 20 Jahren 10% [2]. Die tumorspezifische Überlebenswahrscheinlichkeit liegt für diese Patientinnen bei > 98% [2]. Da die tumorspezifische Letalitätsrate mit < 2% niedrig ist, wird das kumulative Risiko eines kontralateralen Tumors klinisch relevant. Zur Reduktion dieses Risikos entschieden sich in den USA im Zeitraum von 1998 bis 2005 insgesamt 4,1% der Patientinnen mit einseitigem DCIS zur CPM [5], mit jährlich steigender Häufigkeit. Dieser Trend war zuvor bereits bei



Patientinnen mit invasiven Karzinomen beobachtet worden [4]. In der Gruppe der < 40-Jährigen lag die CPM-Rate bei 12,6%. Sie betrug beachtliche 25,9% bei den Frauen, die wegen ihres DCIS zuvor ablatiert worden waren. Zusätzlich wurden folgende Beobachtungen gemacht: Im angegebenen Zeitraum nahmen die brusterhaltenden Operationen und die Ablationen um 5–7% ab. Gleichzeitig erhöhten sich die CPM-Raten um das 2,5fache insgesamt, unter den Mastektomierten um das Dreifache. Nach Auffassung der Autoren spiegelt diese Analyse die US-amerikanische Versorgungsrealität von Patientinnen mit unilateralem DCIS wider und ist repräsentativ. Für uns sind diese Befunde in mehrfacher Hinsicht unerwartet und überraschend:

1. Der kontinuierliche Anstieg der CPM-Raten in den USA zwischen 1998 und 2005 fällt in einen Zeitraum, in dem die Rate brusterhaltender Operationen sowohl bei invasiven als auch bei nichtinvasiven Mammakarzinomen kontinuierlich zunahm. Es konnte demzufolge erwartet werden, dass sich Patientinnen nach brusterhaltender Operation ihres Primärtumors zur Prophylaxe von metachronen kontralateralen Karzinomen auch seltener zu einer CPM entschlossen. Doch das Gegenteil war der Fall: Die CPM-Rate lag insgesamt sogar geringfügig höher als bei denjenigen mit invasivem Mammakarzinom [4, 5]. Nach Mastektomie wegen DCIS stieg sie bis 2005 auf > 25%, d.h., bei jeder vierten Patientin erfolgte eine bilaterale Mastektomie.
2. Im Zeitraum 1998–2005 wurden alternative Konzepte zur CPM bei unilateralem DCIS entwickelt, die offenbar von den Patientinnen nicht wahrgenommen wurden, insbesondere systemische endokrine Therapien oder aber konsequente Indikationen bzw. Verbesserungen der bildgebenden Diagnostik zur frühzeitigen Entdeckung kontralateraler Tumormanifestationen. Im Jahr 1999 wurde beispielsweise die NSABP-B24-Studie publiziert, in der die prophylaktische Effizienz von Tamoxifen für Zweitumoren unter Beweis gestellt wurde. Des Weiteren erfolgte zunehmend häufiger der supplementäre Einsatz der Mamma-MRT, die insbesondere für junge Patientinnen vorteilhaft ist. Dieser Ansicht steht allerdings ein Bericht aus der Mayo-Klinik entgegen, dem zufolge ein häufigerer Einsatz der präoperativen MRT die Mastektomierate erhöht hat (Zitat nach [5]).

Es bestanden keine signifikanten Unterschiede in den CPM-Raten insgesamt und deren Anstiegen über die berichteten Jahre im Hinblick auf geographische und ethnische Faktoren, so dass mögliche Unterschiede in den erkrankungsbezogenen Informationen oder in den regionalen Ver-

sorgungsstrukturen nicht als Erklärung für die geschilderten Entwicklungen herangezogen werden können.

Bei der Interpretation ihrer Daten weisen die Autoren darauf hin, dass in dieser Kohortenstudie keine Angaben zu individuellen Faktoren, wie familiär gehäuftes Auftreten, Ergebnisse genetischer Tests, Mammographiebefunde etc., zur Entscheidung der Patientinnen zugunsten einer CPM beigetragen haben könnten.

**Fazit:** Die hier rapportierten Daten dokumentieren erhebliche Abweichungen von dem hierzulande in EBM-basierten Leitlinien empfohlenen Vorgehen [1, 3]. Ob Vergleiche der für die USA erfassten klinischen Versorgungspraxis mit den Vorgehensweisen in unseren Regionen sinnvoll sind und ob solche Trends sich auch unter europäischen Bedingungen erkennen lassen, lässt sich zurzeit nicht sagen. Entsprechende Erhebungen gibt es im europäischen Bereich nicht. Dennoch kann man davon ausgehen, dass eine CPM lediglich eine Option für Patientinnen mit invasivem Karzinom darstellt und auf diejenigen mit nachgewiesenen BRCA1/2-Mutationen beschränkt sein sollte. Keine der verschiedenen EBM-basierten Leitlinien sieht eine solche Option für Patientinnen mit DCIS vor. Dieser Gruppe von Patientinnen werden prospektiv geprüfte systemische endokrine Therapien (Tamoxifen oder Aromatasehemmer), eine Ausschaltung der Ovarialfunktion und erweiterte Möglichkeiten zur frühen Erkennung kontralateraler Tumoren, beispielsweise die MRT-Mammographie, angeboten [1, 3].

#### Literatur

1. Diagnosis and treatment of patients with primary and metastatic breast cancer. Leitlinien der AGO Kommission Mamma. Update 2009. AGO, 2009 ([http://www.ago-online.org/\\_download/unprotected/g\\_mamma\\_09\\_1\\_0\\_00](http://www.ago-online.org/_download/unprotected/g_mamma_09_1_0_00)).
2. Gao X, Fisher SG, Emami B. Risk of second primary cancer in the contralateral breast in women treated for early-stage breast cancer: a population-based study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56:1038–45.
3. Kreienberg R, Kopp I, Albert U, et al. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms – 1. Aktualisierung 2008. Herausgeber: Deutsche Krebsgesellschaft e.V.; Kreienberg R. Informationszentrum für Standards in der Onkologie (ISTO). Deutsche Krebsgesellschaft e.V. München–Wien–New York: Zuckschwerdt, 2008.
4. Tuttle TM, Habermann EB, Grund EH, et al. Increasing use of contralateral prophylactic mastectomy for breast cancer patients: a trend toward more aggressive surgical treatment. *J Clin Oncol* 2007;25:5203–9.
5. Tuttle TM, Jarosek S, Habermann EB, et al. Increasing rates of contralateral prophylactic mastectomy among patients with ductal carcinoma in situ. *J Clin Oncol* 2009;27:1362–7.

Rainer Souchon, Tübingen

## Endokrine Therapie mit Zoledronsäure bei prämenopausalen Mammakarzinompatientinnen

**Fragestellung und Hintergrund:** Die Standardbehandlung prämenopausaler Patientinnen mit hormonrezeptorpositivem Mammakarzinom besteht aus einer ovariellen Suppression in Kombination mit Tamoxifen. Bei postmenopausalen Patientinnen sind Aromatasehemmer dem Tamoxifen überlegen. Präklinische Daten zeigen, dass Zoledronsäure antitumoröse Eigenschaften aufweist. Das Ziel war nun, den Effekt von Zoledronsäure in Kombination mit Goserelin plus Tamoxifen bzw. Goserelin plus Anastrozol bei prämenopausalen Patientinnen mit hormonrezeptorpositiven, frühen Mammakarzinomen zu bestimmen [2].

**Patienten und Methodik:** Insgesamt wurden 1 803 Patientinnen mit Goserelin (3,6 mg s.c. alle 28 Tage) in Kombination mit Tamoxifen (20 mg/d p.o.) oder Anastrozol (1 mg/d) behandelt. Randomisiert wurde die zusätzliche Gabe von Zoledronsäure (4 mg i.v. alle 6 Monate über 3 Jahre). Das krankheitsfreie Überleben wurde als primärer Endpunkt, rezidivfreies und Gesamtüberleben wurden als sekundäre Endpunkte definiert.

**Ergebnisse:** Nach einer medianen Nachbeobachtung von 47,8 Monaten traten 137 Ereignisse auf. Die krankheitsfreien Überlebensraten betrugen 92,8% (Tamoxifengruppe), 92% (Anastrozolgruppe), 90,8% (endokrine Therapie ohne Zoledronsäure) und 94% (endokrine Therapie plus Zoledronsäure). Zwischen den Tamoxifen- und Anastrozolgruppen zeigten sich keine Unterschiede im krankheitsfreien Überleben (Hazard-Ratio [HR] in der Anastrozolgruppe 1,10; 95%-Konfidenzintervall [CI] 0,78–1,53;  $p = 0,59$ ). Zusätzliche Zoledronsäure reduzierte zwar das relative Risiko einer Krankheitsprogression signifikant um 36% (HR 0,64, 95%-CI 0,46–0,91; absolute Risikoreduktion 3,2%;  $p = 0,01$ ), aber nicht das Gesamtüberleben (HR 0,60; 95%-CI 0,32–1,11;  $p = 0,11$ ). Die Nebenwirkungen entsprachen den bekannten Medikamentenprofilen.

**Schlussfolgerung:** Zusätzliche Zoledronsäure zur adjuvanten endokrinen Therapie bei prämenopausalen Patientinnen mit hormonrezeptorpositivem, frühem Mammakarzinom verbessert das krankheitsfreie Überleben.

### Kommentar

Aktuell gelten nur bei Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom folgende Indikationen zur Bisphosphonattherapie: Hyperkalzämie, metastasenbedingter Knochenschmerz, osteolytische Metastasen oder tumortherapieinduzierte manifeste Osteoporose [1, 3, 5].

Es gibt zunehmend präklinische und klinische Hinweise, dass Bisphosphonate und Zoledronsäure direkte antitumoröse und antimetastatische Eigenschaften besitzen. Als zugrundeliegende Wirkmechanismen werden eine Inhibition der Angiogenese, der Tumorzellinvasion, der Tumorzelladhäsion im Knochen, eine Apoptoseinduktion, Synergismen mit der zytotoxischen Therapie und immunmodulatorische Effekte diskutiert. Auf der Basis dieser Daten haben die Autoren eine sinnvolle Studie durchgeführt.

Eine unerwartete Beobachtung dieser Studie ist, dass die Behandlung mit Goserelin und Anastrozol im Vergleich zu Goserelin und Tamoxifen das krankheitsfreie Überleben nicht verbesserte.

Wichtigstes Ergebnis war, dass Zoledronsäure zusätzlich zur adjuvanten endokrinen Therapie bei prämenopausalen Patientinnen mit hormonrezeptorpositivem, frühem Mammakarzinom das krankheitsfreie Überleben signifikant verbesserte.

Diese Studie öffnet für die Substanzklasse der Bisphosphonate respektive die Zoledronsäure die Tür zur

adjuvanten Therapie des Mammakarzinoms – aus radioonkologischer Sicht eine interessante Entwicklung, da sich die Bisphosphonate sehr gut mit der Radiotherapie kombinieren lassen und vermutlich zusätzlich noch synergistische Effekte aufweisen [4].

### Literatur

1. Conte PF, Latreille J, Mauriac L, et al. Delay in progression of bone metastases in breast cancer patients treated with intravenous pamidronate: results from a multinational randomized controlled trial. The Aredia Multinational Cooperative Group. *J Clin Oncol* 1996;14:2552–9.
2. Gnant M, Mlineritsch B, Schippinger W, et al. Endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 2009;360:679–91.
3. Hortobagyi GN, Theriault RL, Lipton A, et al. Long-term prevention of skeletal complications of metastatic breast cancer with pamidronate. Protocol 19 Aredia Breast Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1998;16:2038–44.
4. Krempien R, Huber P, Harms W, et al. Combination of early bisphosphonate administration and irradiation enables improved remineralization and restabilization of osteolytic bone metastases in an animal tumor model. *Cancer* 2003;98:1318–24.
5. Theriault RL, Lipton A, Hortobagyi GN, et al. Pamidronate reduces skeletal morbidity in women with advanced breast cancer and lytic bone lesions: a randomized, placebo-controlled trial. Protocol 18 Aredia Breast Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1999;17:846–54.

Wolfgang Harms, Basel, Schweiz

## Lebensqualität, Körpergefühl und psychologische Reaktionen nach bilateraler prophylaktischer Mastektomie bei Frauen mit hohem Brustkrebsrisiko

**Fragestellung und Hintergrund:** Frauen mit einem erhöhten (hereditären) Mammakarzinomrisiko kann zur Prävention eine prophylaktische Mastektomie (PM) mit ggf. anschließender Brustrekonstruktion angeboten werden [6]. Die PM führt bei den meisten Frauen zu einer deutlichen Reduktion der „Krebsangst“. In der Regel wird die Entscheidung zur PM auch nach Jahren nicht bereut [2, 4, 5]. Bis dato liegen jedoch kaum prospektive Studien vor, inwieweit das Körperbild, das Sexualempfinden, die Gefühlslage (Angst bzw. Depression) sowie die Lebensqualität durch eine PM beeinflusst werden. In der prospektiven Studie von Brandberg et al. [3] aus dem Karolinska-Institut in Stockholm, Schweden, wurden Frauen mit hereditärem Mammakarzinomrisiko vor bzw. 6 und 12 Monate nach einer PM mit anschließender Brustrekonstruktion bezüglich dieser Aspekte befragt.

**Patienten und Methodik:** Zwischen 1997 und 2005 hatten sich insgesamt 98 Frauen einer PM unterzogen. 90 dieser Frauen hatten sich im Rahmen des obligat durchgeführten psychologischen Be-

ratungsgesprächs bereit erklärt, an der Studie teilzunehmen. Die Befragung erfolgte mit standardisierten Fragebögen (z.B. Body Image Scale, HAD Scale).

**Ergebnisse:** Die PM trug signifikant zur Reduktion der Angst bei ( $p < 0,01$ ). Hingegen hatte die PM keinen wesentlichen Einfluss auf die Häufigkeit von Depressionen sowie auf die Lebensqualität. 80% der Patientinnen hatten noch ein aktives Sexualleben, das durch die PM nicht wesentlich beeinträchtigt wurde. Jedoch gaben die Frauen an, dass das Lustempfinden durch die PM deutlich reduziert wurde ( $p < 0,01$ ). Des Weiteren fühlte sich fast die Hälfte der Frauen (48%) weniger selbstbewusst und sexuell attraktiv. 44% der Frauen waren zudem unzufrieden mit der Mastektomiarbe.

**Schlussfolgerung:** Durch eine PM werden das sexuelle Lustempfinden sowie das eigene Körperbild negativ beeinflusst. Dennoch führt die PM bei den meisten Frauen zu einer positiven Veränderung des Lebensalltags.

### Kommentar

Die Daten von Brandberg et al. zeigen, dass für die meisten Frauen mit hohem Brustkrebsrisiko die Risikoreduktion vor „der Intaktheit des Körpers“ an erster Stelle steht und somit die PM trotz der Radikalität eine wichtige Option zur Prävention des Mammakarzinoms darstellt. Folgende Aspekte sollten bei der Interpretation dieser Studie hinsichtlich Lebensqualität, Körperbild, sexueller Attraktivität und Lustempfinden bedacht werden:

1. Nicht alle Patientinnen hatten die Fragebögen konsekutiv ausgefüllt (postoperative Rücklaufquoten bei ca. 75%). Theoretisch ist es möglich, dass Frauen, die besonders nach einer PM litten, nicht mehr an den nachfolgenden Befragungen teilnahmen und dass somit der Einfluss der PM auf die Lebensqualität zu positiv gesehen wird.
2. Nur ein Teil der Patientinnen hatte bereits eine Brustrekonstruktion durchführen lassen. Bei Frauen mit noch ausstehender Rekonstruktion ist das Körperbild möglicherweise stärker beeinträchtigt als bei Frauen mit bereits erfolgtem rekonstruktiven Eingriff. Der negative Einfluss der PM auf das Körperbild wird daher möglicherweise überschätzt.
3. Die Studie von Tercyak et al. [7] hat gezeigt, dass Frauen (allerdings mit kontralateralem Brustkrebs), die sich nach der Beratung nur zur engmaschigen Kontrolle entschieden hatten, sich im Verlauf ebenfalls weniger attraktiv

gefunden sowie über sexuelle Probleme berichteten. Möglicherweise sind diese Probleme durch das erhöhte Krebsrisiko per se und weniger durch die PM bedingt [1].

4. Ein Teil der Patientinnen mit PM (25%) unterzog sich zusätzlich einer prophylaktischen Salpingoovarektomie. Diese kann neben der PM das Sexualleben bzw. Lustempfinden ebenfalls beeinträchtigen.

Trotz dieser Caveats bestätigt diese Studie retrospektive Analysen [2, 4, 5], die zeigen, dass die Mehrzahl der Frauen die PM nicht bereut, da das Krebsrisiko und damit die Angst vor dem Brustkrebs deutlich reduziert werden. Allerdings kann das sexuelle Empfinden bzw. das Körperbild durch eine PM beeinträchtigt sein. Daher sollten Frauen vor einer PM auch ausführlich über diese Aspekte informiert und ggf. über Alternativen zur PM (z.B. medikamentöse Prävention) aufgeklärt werden.

### Literatur

1. Atkins L, Fallowfield LJ. Fallowfield's sexual activity questionnaire in women with, without, and at risk of cancer. *Menopause Int* 2007;13:103–9.
2. Borgen PI, Hill AD, Tran KN. Patient regrets after bilateral prophylactic mastectomy. *Ann Surg Oncol* 1998;5:603–6.
3. Brandberg Y, Sandelin K, Erikson S. Psychological reactions, quality of life and body image after bilateral prophylactic mastectomy in women



- at high risk for breast cancer: a prospective 1-year follow-up study. *J Clin Oncol* 2008;26:3943–9.
4. Frost MH, Schaid DJ, Sellers TA, et al. Long-term satisfaction and psychological and social function following bilateral prophylactic mastectomy. *JAMA* 2000;284:319–24.
  5. Frost MH, Slezack JM, Tran NV, et al. Satisfaction after contralateral prophylactic mastectomy: the significance of mastectomy type, reconstructive complications, and body appearance. *J Clin Oncol* 2005;23:7849–56.
  6. Rebbeck TR, Friebel T, Lynch HT, et al. Bilateral prophylactic mastectomy reduces breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: the PROSE Study Group. *J Clin Oncol* 2004;22:1055–62.
  7. Tercyak KP, Peshkin BN, Brogan MB, et al. Quality of life after contralateral prophylactic mastectomy in newly diagnosed high-risk breast cancer patients who underwent BRCA1/2 gene testing. *J Clin Oncol* 2007;25:285–91.

*Tanja Fehm, Diethelm Wallwiener, Tübingen*

---

**Die in der Rubrik „Literatur kommentiert“ seit 2008 erschienenen Beiträge sind online verfügbar unter [www.degro.org](http://www.degro.org)**