

Strahlenther Onkol 2014 · 190:422–424
 DOI 10.1007/s00066-014-0556-x
 Online publiziert: 28. Februar 2014
 © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2014

G. Fastner¹ · R. Reitsamer² · F. Sedlmayer¹

¹ Universitätsklinik für Radiotherapie und Radioonkologie, Landeskrankenhaus
 Salzburg, Paracelsus Medizinische Privatuniversität, Salzburg

² Universitätsklinik für Spezielle Gynäkologie - Brustzentrum, Landeskrankenhaus
 Salzburg, Paracelsus Medizinische Privatuniversität, Salzburg

Intraoperative Teilbrustbestrahlung mit Elektronen versus konventionelle externe Ganzbrustbestrahlung beim frühen Mammakarzinom

Ergebnisse der ELIOT-Studie

Originalbeitrag

Veronesi U, Oreccia R, Maisonneuve P et al (2013) Intraoperative radiotherapy versus external radiotherapy for early breast cancer (ELIOT): a randomised controlled equivalence trial. *Lancet Oncol* 14:1269–1277

Hintergrund. Ziel der vorliegenden Arbeit war es, nach brusterhaltender Operation eines frühen invasiven Mammakarzinoms erstmals die Gleichwertigkeit der intraoperativen Teilbrustbestrahlung mit Elektronen (ELIOT) und einer konventionellen externen Ganzbrust-RT (WBI, gefolgt von einem perkutanen Boost auf das Tumorbett) mithilfe einer randomisierten Äquivalenzstudie prospektiv zu untersuchen [11].

Patienten und Methoden. Die Studie inkludierte 1305 Patientinnen. Als Limits für den Studieneinschluss wurden ein Alter zwischen 48 und 75 Jahren und eine maximale Tumorgöße von 2,5 cm festgelegt. Zwischen November 2000 und Dezember 2007 wurden 654 Patientinnen für die Standardtherapie und 651 für die ELIOT-Gruppe randomisiert, wobei nach Tumorgöße stratifiziert wurde. Als Äquivalenzbeweis des experimentellen Arms zur Kontrollgruppe wurde eine 5-Jahres-Rezidivrate von maximal 7,5%

angenommen. Patientinnen der experimentellen Gruppe wurden intraoperativ nach chirurgischer Entfernung des Primärtumors mit einer Elektronen-Einzeitdosis von 21 Gy auf der 90%-Isodose am Tumorbett (IOERT) bestrahlt. Die Probandinnen der Vergleichsgruppe erhielten postoperativ eine tangentielle WBI von 50 Gy in 25 Fraktionen, gefolgt von einem Tumorbettboost von 10 Gy mit Elektronen von extern in 5 Einzelfraktionen à 2 Gy. Im Falle eines positiven Sentinellymphknotens wurde eine axilläre Dissektion vorgenommen. Alle Patientinnen mit 4 oder mehr positiven axillären Lymphknoten wurden an den regionären Lymphabflusswegen mit 50 Gy bestrahlt. Außerdem erhielten 96,1% aller Patientinnen zusätzlich eine adjuvante Hormon- (74,6%) oder Chemotherapie (7,7%). In 13,8% wurde eine Kombination beider Therapien verabreicht. Der primäre Endpunkt der Studie war das Auftreten von In-Brust-Rezidiven (IBTR), definiert als die Summe von Rückfällen innerhalb (echte Lokalrezidive) sowie außerhalb des vormaligen Indexquadranten (sog. Zweitkarzinome), der sekundäre Endpunkt war das Gesamtüberleben.

Ergebnisse. Nach median 5,8 Jahren (IQR 4,1–7,7) wurden im experimentellen Arm insgesamt 35 und im Kontroll-

arm 4 IBTR festgestellt, entsprechend einer Lokalrezidivrate von 4,4 bzw. 0,4% ($p < 0,0001$). Auch in der separaten Analyse der echten Lokalrezidive sowie der Rückfälle außerhalb des Indexquadranten ergaben sich mit 2,5% vs. 0,4% ($p = 0,0003$) sowie 1,9% vs. 0% ($p = 0,0001$) statistisch signifikante Nachteile des ELIOT-Schemas, ebenso beim Auftreten regionärer Lymphknotenrezidive (9 vs. 2 Patientinnen), was 5-Jahres-Rezidivraten von 1,0% vs. 0,3% ($p = 0,03$) entspricht. Im Gesamtüberleben nach 5 Jahren trat kein Unterschied auf (96,8% ELIOT vs. 96,9% Kontrollarm). Das ELIOT-Schema wurde hinsichtlich akuter Hauttoxizität als signifikant verträglicher beschrieben bei gleich hohen Raten an Spätreaktionen (Fibrose, Retraktionen). In der ELIOT-Gruppe zeigte sich in der multivariaten Analyse ein 5-Jahres-IBTR-Risiko $> 10\%$ bei Vorliegen folgender Faktoren: Tumorgöße > 2 cm, ≥ 4 positive Lymphknoten, Malignitätsgrad 3, östrogenrezeptor- oder triple-negativer Subtyp. Kumulativ errechnete sich dabei eine 5-Jahres-Rezidivrate von 11,3% für 199 Patientinnen (30,6%), welche zumindest einen der genannten Risikofaktoren aufwiesen, im Vergleich zu einer Rate von 1,5% in der verbleibenden Gruppe von 452 Patientinnen (69,4%; $p < 0,0001$).

Schlussfolgerung der Autoren. Das experimentelle ELIOT-Schema ist gegenüber dem Goldstandard (WBI plus Boost) sowohl hinsichtlich lokaler als auch regionärer Kontrolle signifikant unterlegen, was primär auf die unerwartet niedrigen Ereignisraten (0,4%) im Standardarm zurückzuführen ist. Obwohl die Lokalrezidivrate im experimentellen Arm den Rahmen der vorab definierten Toleranzspanne nicht überschreitet und doch signifikant höher war als nach externer Bestrahlung, unterschied sich das Gesamtüberleben nicht. Eine verbesserte Patientenselektion könnte die Lokalrezidivrate möglicherweise vermindern.

Kommentar

1. Der primäre Endpunkt der vorliegenden Studie, die Gleichwertigkeit des ELIOT-Schemas mit der Standard-RT hinsichtlich der Verhinderung von In-Brust-Rezidiven zu demonstrieren, wurde letztlich nicht erreicht, bei statistisch signifikanten Unterschieden zu Ungunsten des experimentellen Arms. Obwohl die im Studiendesign erlaubte IBTR-Rate von 7,4% für den ELIOT-Arm mit einer beobachteten Rate von 4,4% unterschritten wurde, weist die Partialbrustbestrahlung eine um den Faktor 11 höhere Rate an Rezidiveignissen auf als der Kontrollarm mit 0,4%. Dieser Unterschied ist sowohl für echte Lokalrezidive, also für solche im Indexquadranten, als auch für jene außerhalb davon statistisch signifikant. Die Autoren versuchen, den festgestellten Unterschied mit dem Hinweis auf die sehr niedrige Rezidivrate im Standardarm zu relativieren. In der Tat ist eine jährliche Rate an In-Brust-Rezidiven von 0,07% nach konventioneller WBI mit Tumorboost überraschend niedrig und möglicherweise die niedrigste, die jemals in einer prospektiven Studie publiziert worden ist. Die Ursache dafür bleibt letztlich unklar. Bei der gegebenen Alters- und Risikofaktorenverteilung würde man eher von kumulativen Jahresraten zwischen 0,4 und 0,9% ausgehen [3]. Möglicherweise wurde recht ausgedehnt tumor-

bzw. quadrantektomiert. Im Vergleich zu großen historischen Serien war die IBTR-Rate nach ELIOT akzeptabel. So argumentieren die Autoren mit den 5-Jahres-Raten von 6,7% gemäß der Metaanalyse der „Early Breast Cancer Trialists’ Collaborative Group“ [4]. Auch der Hinweis auf die vergleichbar hohen Relaps-Raten einer ungarischen Teilbrust-Bestrahlungsstudie von 4,7% wird als Bestätigung der Effektivität der ELIOT-Therapie interpretiert [7]. Fairerweise muss konzediert werden, dass zum Zeitpunkt des Studienbeginns im Jahr 2000 die Annahme solcher Raten noch realistisch war. Ähnliches gilt auch für die Targit-Studie. Das gilt aber keinesfalls über ein Jahrzehnt später, wo durch die Summe der Fortschritte in der interdisziplinären Behandlung deutlich niedrigere Werte erwartet werden.

2. In diesem Zusammenhang muss auch die berichtete Lokalrezidivrate von 1,5% nach 5 Jahren bei Patientinnen mit günstigen Selektionskriterien kommentiert werden. Anders als in früheren Publikationen derselben Studiengruppe des EIO wird nicht mehr auf die Risikoklassifizierungen von ASTRO oder ESTRO Bezug genommen, sondern auf die konkrete studiengenerierte Analyse, die – bei Akzeptanz dieser Raten – letztlich großzügiger zugunsten einer ELIOT-Option selektieren würde. Gerade hier bleibt aber die weitere lokale Tumorkontrolle abzuwarten, weil der Anteil an Patientinnen mit zusätzlicher medikamentöser Langzeittherapie bei diesen Konstellationen zunimmt. Hinsichtlich der Bewertung, welche Dimension an Rezidivraten – auch in Abhängigkeit von der Patientinnenselektion – aktuell „vertretbar“ erscheint, sind Auffassungsunterschiede auch innerhalb der westlichen Welt evident, wobei tendenziell in Ländern mit regionaler radioonkologischer Mangelversorgung höhere Raten akzeptiert werden. Übrigens ist aus den Metaanalysen der EBCTCG hinlänglich bekannt, dass die Reduktion von Lokalrezidiven nach 5 Jahren die Letalität nach 15 Jahren ver-

mindert [5, 8, 10]. Obwohl ähnliche Langzeitdaten aus der hier kommentierten Teilbruststudie noch nicht vorliegen (ebenso wie bei allen anderen), behaupten die Autoren wegen der nach 5 Jahren identischen Gesamtüberlebensrate, dass dies auch so bleibt. Sie vernachlässigen also die bekannte zeitliche Dynamik der Überlebenskurven. Dabei demonstriert unter anderem die EBCTG-Analyse exemplarisch, dass eine Separation der Kurven frühestens nach 5 Jahren erfolgt und erst nach 15 Jahren endgültig über Überlebensdaten geurteilt werden darf [5].

3. Bemerkenswert erscheint jedenfalls die Tatsache, dass statistisch signifikant mehr echte Lokalrezidive in der ELIOT-Gruppe auftraten (21 vs. 4 Patientinnen), bedenkt man die hohe Treffgenauigkeit der IOERT im Risikobereich [6]. Die Autoren geben dafür keine Erklärung. Allerdings fehlen in der Publikation leider detaillierte Beschreibungen der Dimensionierung des Zielvolumens, auch in Bezugnahme auf Randfreiheit, aber v. a. hinsichtlich der technischen Parameter zur IOERT. Aus mehreren früheren Präsentationen der Autoren ist nämlich bekannt, dass häufig recht kleine Tubendurchmesser von z. B. 4 cm verwendet wurden. Damit ist die seitliche Reichweite der Isodose entsprechend eingeschränkt, bedingt durch die typischen Elektronenquerschnitte. Auch zu den verwendeten Energien und somit Referenziefen bzw. den tatsächlich erfassten Volumina wird nichts gesagt. Vor allem der erste Umstand legt den Schluss nahe, dass ein Gutteil der Lokalrezidive in der ELIOT-Gruppe einem „geographic miss“ entspricht und somit vermeidbar gewesen wären [2].

4. Etwas irreführend ist in der Arbeit auch die Definition von „Out-Quadrant“-Rezidiven als „neue Zweitmalignome“, da in zahlreichen pathologischen und MRT-basierten Studien Inzidenzen von 18 und 63% an mikroskopischen Tumorzellausläufern außerhalb des resezierten tumortragenden Segments angegeben werden [12]. Dies erklärt den statistisch si-

gnifikanten Unterschied im Auftreten von Rezidiven in distanten Quadranten bei Verzicht auf eine Ganzbrustbestrahlung, die aber aus primär nichtsterilisierten subklinischen Tumorzellen resultieren, also keine De-Novo-Karzinome darstellen.

5. Bezüglich des vermehrten Auftretens von regionären Rezidiven in der ELIOT-Gruppe scheint die Publikation die Annahme zu bestärken, dass eine tangentiale Mammastrahlungsbestrahlung in Abhängigkeit von der Wahl der oberen Feldgrenzen und der anatomischen Gegebenheiten maßgeblichen Einfluss auf die Tumorkontrolle in den axillären Lymphknoten nimmt. So werden nach aktueller Sicht mehr als 50% des Levels I und zwischen 20 und 30% des Levels II mit über 90% der verschriebenen Dosis mit behandelt [1, 9]. Auch in dieser Hinsicht erscheint der Verzicht auf eine WBI selbst bei inzipientem axillärem Befall problematisch.

Fazit

- Die alleinige intraoperative Teilbrustbestrahlung mit Elektronen ist dem Goldstandard der externen Ganzbrustbestrahlung mit Tumorbettboost nach brusterhaltender Operation des frühen Mammakarzinoms hinsichtlich lokoregionärer Kontrolle statistisch signifikant unterlegen. Das höhere Potential der WBI zur Verhinderung von In-Brust-Relapsen als auch regionärer axillärer Rezidive bleibt in ihrer Bedeutung unbestritten.
- Die akute Toxizität nach dem intraoperativem ELIOT-Schema ist geringer nach der Standard-WBI. Bei späten Reaktionen scheint es keinen Unterschied zu geben.
- Auch bei Brustkrebspatientinnen mit niedrigem Rezidivrisiko müssen die Lokalrezidivraten nach Teilbrustbestrahlung, z. B. mithilfe von ELIOT, jeweils mit den besten nach WBI plus Hochpräzisionsboost verglichen und abgewogen werden. Der Vergleich mit historischen Rezidivraten, um eine Isoeffektivität nachzuweisen, ist heute nicht mehr gerechtfertigt. Die

Partialbrustbestrahlung sollte, da ausreichende Selektionskriterien fehlen sowie erhöhte lokoregionäre Rezidivraten befürchtet werden müssen, weiterhin einer strengen Indikationsstellung vorbehalten bleiben, vorzugsweise unter Studienbedingungen.

Gerd Fastner, Roland Reitsamer und Felix Sedlmayer, Salzburg

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. F. Sedlmayer

Universitätsklinik für Radiotherapie und Radioonkologie, Landeskrankenhaus Salzburg, Paracelsus Medizinische Privatuniversität Müllner Hauptstr. 48, 5020 Salzburg Österreich
f.sedlmayer@salk.at

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenskonflikt. G. Fastner, R. Reitsamer und F. Sedlmayer geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Alço G, İğdem SI, Ercan T et al (2010) Coverage of axillary lymph nodes with high tangential fields in breast radiotherapy. *Br J Radiol* 83:1072–1076
2. Bartelink H, Bourgier C, Elkhuizen P (2012) Has partial breast irradiation by IORT or brachytherapy been prematurely introduced into the clinic? *Radiother Oncol* 104:139–142
3. Bartelink H, Horiot JC, Poortmans PM et al (2007) 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* 25:3259–3265
4. Clark M, Collins R, Darby S et al (2005) 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 randomised trials. *Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG)*. *Lancet* 366:2087–2106
5. Darby S, McGale P, Correa C et al (2011) Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet* 378:1707–1716
6. Fastner G, Sedlmayer F, Merz F et al (2013) IORT with electrons as boost strategy during breast conserving therapy in limited stage breast cancer: long term results of an ISIRT pooled analysis. *Radiother Oncol* 108:279–286
7. Polgár C, Fodor J, Major T et al (2007) Breast-conserving treatment with partial or whole breast irradiation for low-risk invasive breast cancer: 5-year results of a randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 69:694–702
8. Sautter-Bihl ML, Sedlmayer F, Budach W et al (2012) One life saved by four prevented recurrences? Update of the early breast cancer trialists confirms: postoperative radiotherapy improves survival after breast conserving surgery. *Strahlenther Onkol* 188:461–463
9. Sautter-Bihl ML, Sedlmayer F, Budach W et al (2014) DEGRO practical guidelines: radiotherapy of breast cancer III: radiotherapy of the lymphatic pathways. *Strahlenther Onkol* (im Druck)
10. Sedlmayer F, Sautter-Bihl ML, Budach W et al (2013) DEGRO practical guidelines: radiotherapy of breast cancer I: radiotherapy following breast conserving therapy for invasive breast cancer. *Strahlenther Onkol* 189:825–833
11. Veronesi U, Oreccia R, Maisonneuve P et al (2013) Intraoperative radiotherapy versus external radiotherapy for early breast cancer (ELIOT): a randomised controlled equivalence trial. *Lancet Oncol* 14:1269–1277
12. Vaidya JS, Vyas JJ, Chinoy RF et al (1996) Multicentricity of breast cancer: whole-organ analysis and clinical implications. *Br J Cancer* 74:820–824

Strahlenther Onkol 2014 · 190:425–427
 DOI 10.1007/s00066-014-0557-9
 Online publiziert: 28. Februar 2014
 © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2014

M.-L. Sautter-Bihl¹ · F. Sedlmayer²

¹ Karlsruhe

² Salzburg

Kosmetische Ergebnisse nach adjuvanter Bestrahlung bei brusterhaltender Operation wegen Mammakarzinom

Randomisierter Vergleich zwischen einfacher IMRT und 2-D-Radiotherapie

Originalbeitrag

Mukesh MB, Barnett GC, Wilkinson JS et al (2013) Randomized controlled trial of intensity-modulated radiotherapy for early breast cancer: 5-year results confirm superior overall cosmesis. *J Clin Oncol* 31:4488–4495

Hintergrund. Da bislang nur vereinzelt randomisierte Studien zur intensitätsmodulierten Radiotherapie (IMRT) bei Ganzbrustbestrahlung publiziert sind, war es Ziel der Arbeit, zu eruieren, ob eine verbesserte Dosishomogenität mit einer einfachen IMRT-Technik die Spättoxizität der Bestrahlung verringert.

Patienten und Methode. Die Cambridge-Studie [5] schloss zunächst 1145 Patientinnen (T1–3, N0–1) nach brusterhaltender Operation ein; es erfolgte eine 2-D-Bestrahlungsplanung über Standardtangente. Bei 815 Patientinnen zeigte sich eine Inhomogenität der Dosisverteilung, definiert als Volumen $\geq 2 \text{ cm}^3$, das mehr als 107% der geplanten Gesamtdosis erhielt. Diese Patientinnen wurden randomisiert und entweder mit der genannten Standardtechnik oder mit einer „einfachen IMRT-Technik“ bestrahlt. Diese erfolgte auf der Basis der Standardtangente in manueller Vorwärtsplanung, indem zusätzliche Aufsättigungsfelder zur Dosishomogenisierung, teilweise auch Keilfilter, eingesetzt wurden. Die Gesamtdosis

betrug in beiden Armen 40 Gy, hypofraktioniert in 15 Fraktionen à 2,66 Gy über 3 Wochen. Eine Boostbestrahlung (ohne Angabe der Technik, Dosis und Fraktionierung) wurde bei ca. 60% durchgeführt, in ca. 3% eine Bestrahlung des supraklavikulären Lymphabflusses. Ca. 20% der Patientinnen erhielten eine zusätzliche Chemotherapie. Nach 5 Jahren wurden von 7 interdisziplinären Experten die Spätfolgen anhand einer Fotodokumentation analysiert und dabei das kosmetische Gesamtergebnis als „gut“, „mäßig“ oder „schlecht“ eingestuft sowie eine eventuelle Schrumpfung der Brust beurteilt und mit den Ausgangsbefunden der Fotos vor RT verglichen. Weiterhin wurden Teleangiektasien, Indurationen, Ödeme und Hyperpigmentierung durch eine erfahrene Röntgenassistentin graduiert.

Ergebnisse. Von den 815 randomisierten Patientinnen kamen lediglich 57%, d. h. je 237 bzw. 228 Frauen im Standard- und IMRT-Arm zur Auswertung. Im IMRT-Arm zeigten sich seltener ein suboptimales kosmetisches Ergebnis (Odds Ratio [OR] 0,68; 95%-KI 0,48–0,96; $p=0,027$) oder Teleangiektasien (OR 0,58; 95%-KI 0,36–0,92; $p=0,021$). Hinsichtlich einer Brustschrumpfung, eines Brustödems, einer Tumorbettinduration oder Hyperpigmentierung wurden keine Unterschiede gesehen. Ein gutes kosmetisches Gesamtergebnis zeigte sich bei 37% in der Stan-

dardgruppe, hingegen bei 43% nach „einfacher IMRT“. Ein mäßiges Resultat wurde bei 41% vs. 45% und ein schlechtes bei 22% vs. 12% – jeweils zugunsten der IMRT beobachtet. Die Unterschiede waren statistisch signifikant (univariat: $p=0,027$; multivariat: $p=0,038$). Die Lokalrezidive nach 5 Jahren (2,5% vs. 1,34%) und das 5-Jahres-Gesamtüberleben (92,5% vs. 91,7%) unterschieden sich nicht signifikant.

Schlussfolgerung der Autoren. Die optimierte Dosishomogenität mit einer einfachen IMRT-Technik führe zu insgesamt besseren kosmetischen Resultaten und verringere das Risiko von Teleangiektasien. Diese Resultate seien „praxisverändernd“ und sollten Zentren, die noch 2-D-Bestrahlungstechniken einsetzen, ermutigen, diese auf eine „einfache“ IMRT umzustellen.

Kommentar

In einer hochrangigen onkologischen Zeitschrift verkündet die renommierte Cambridge-Gruppe, die Ergebnisse ihrer randomisierten Studie seien „practice changing“. Solche Implikationen werden üblicherweise nur durch neue Evidenzen generiert, deren wissenschaftliche Qualität die Veränderung aktueller Standards rechtfertigt. Dem kundigen Leser mögen sich Zweifel aufdrängen, ob die „Ermutigung“ der Autoren, die 2-D-Technik

durch eine einfache IMRT zu ersetzen, einen für das 21. Jahrhundert relevanten Aspekt der aktuellen radioonkologischen Praxis betrifft, da die 3-D-Planung bei der Brustbestrahlung die 2-D-Technik nahezu flächendeckend abgelöst hat [9]. Deutlich wird einmal mehr die Notwendigkeit einer verbindlich festgelegten Semantik bei der Methodenbeschreibung radioonkologischer Techniken, gerade als Voraussetzung für eine Publikation in wissenschaftlichen Journalen.

Frage 1: Modulierte Terminologie?

Die Bedeutung des Terminus IMRT war in den letzten beiden Jahrzehnten ebenso einem Wandel unterworfen wie deren technische und planerische Entwicklung. In den 1990er Jahren wurde auch die manuelle Vorwärtsplanung zur Dosishomogenisierung als IMRT bezeichnet. Heute versteht man darunter eine ungleich komplexere Technik. Im ICRU-Report 83 und den aktuellen Leitlinien für die IMRT der DEGRO und ASTRO [1, 2] werden die technischen Prozeduren, z. B. inverse Planung unter Verwendung von Algorithmen zur iterativen Dosisoptimierung, zwar ausführlich beschrieben, aber es fehlt eine Definition der Mindestanforderungen, deren Erfüllung die Bezeichnung einer Bestrahlungstechnik als IMRT legitimiert. In der DEGRO-Leitlinie heißt es allerdings explizit: „Bestrahlungstechniken mit Anwendung von Keilfiltern oder standardisierten Satelliten werden nicht als IMRT bezeichnet“. Später führt die Leitlinie jedoch aus: „Es sind auch einfache Verfahren der Vorwärtsplanung in Gebrauch, die dem Vorgehen der Feldformung bei Konformationsbestrahlungen ähnlich sind und bei denen beispielsweise durch manuelle Überlagerung mehrerer Strahlenfelder aus derselben Einstrahlrichtung die Dosisverteilung optimiert wird“. Nach aktuellem Verständnis wäre in der Cambridge-Studie somit die Beschreibung der Technik als IMRT zwar keine formale, wohl aber eine inhaltliche Fehletikettierung. Diese wird in einem begleitenden Editorial von Kavanagh et al. [3] entsprechend scharfzüngig mit dem Hinweis kommentiert, dass die verbesserte Dosishomogenität im experimentellen Arm zwar begrüßenswert sei, die

hierzu verwendete sog. IMRT jedoch bestenfalls eine konformale 3-D-Technik, die nicht den Anforderungen entspreche, die nach dem amerikanischen Abrechnungscode („common procedural terminology“) zu einer deutlich besseren Vergütung bei IMRT erfüllt sein müssten. Dieser Seitenhieb wird weiter vertieft, indem Kavanagh et al. auf die zu erwartende Kostenexplosion aufmerksam machen, falls sich der inflationäre Gebrauch des Terminus IMRT abrechnungstechnisch weiter etabliere. In der Tat zeigt eine Analyse der „Surveillance-Epidemiology and End Results“ (SEER-Datenbank; 26.163 Brustkrebspatientinnen über 66 Jahre) in den USA zwischen 2001 und 2005 einen Anstieg der als IMRT abgerechneten Bestrahlungen von 0,9% auf 11,2%. Diese werden mit dem 10-fachen Preis einer konventionellen Brustbestrahlung in Rechnung gestellt, was die durchschnittlichen Kosten der Strahlentherapie bei Mammakarzinom um 33% erhöhte. Smith et al. [8] äußern freimütig die Vermutung, hier seien abrechnungstechnische Aspekte von wesentlichem Einfluss auf die Indikation gewesen.

Dass die Indikationsstellung zur IMRT auf strikt medizinischen Kriterien zu beruhen hat, sollte selbstverständlich sein, wobei diese neben der Schonung von Herz und Lunge durchaus den Aspekt der Kosmesis einschließen. Abzuwägen sind jedoch auch potentielle Nachteile einer IMRT durch höhere Belastung des gesunden Gewebes mit niedrigen Dosen (kontralaterale Brust, Lunge), die beispielsweise eine Induktion von Zweitumoren begünstigen kann [7].

Frage 2: Modulierte Qualitätsansprüche?

Falls der Leser sich lediglich auf die Lektüre von Abstract und Text der Cambridge-Studie beschränkt, ohne sich dem Detailstudium der Tabellen zu widmen, wird möglicherweise noch die durch „IMRT“ vermindert beschriebene Odds Ratio für das schlechtere kosmetische Ergebnis wohlwollend zur Kenntnis genommen. Dabei mag ihm ein Wesentliches bei den Ergebnisse entgehen: Die IMRT vermochte nämlich die mäßigen bis schlechten kosmetischen Resultate nach Brustbe-

strahlung von 63 auf 57% signifikant zu senken. Gute Resultate liefert die IMRT in 43% gegenüber nur 37% nach 2-D-Standardtechnik. Diese Zahlen erscheinen allerdings nur ein einziges Mal in Tab. 2, d. h. sie werden im Text weder erwähnt noch kommentiert. Zum Vergleich: In der Fox-Chase-Studie waren 946 Patientinnen mit einer (definitions-konformen) IMRT, allerdings in konventioneller Fraktionierung mit 46 Gy und einem Boost von 14 Gy behandelt worden. Nach 3 Jahren fand sich bei 62,9% der Frauen ein exzellentes und immerhin noch bei 33% ein gutes kosmetisches Ergebnis [4]. Selbst unter der Annahme, dass die Langzeitfolgen, z. B. Brustfibrose und Hyperpigmentierung der Haut, im weiteren Verlauf noch zunehmen könnten, wird der Unterschied deutlich, und man kann hier die Empfehlung der Autoren zum Einsatz einer IMRT bei der adjuvanten Bestrahlung beim Mammakarzinom eher nachvollziehen. Auch ohne IMRT wurden übrigens mit der früher üblichen Tangentialfeldtechnik in der EORTC-Boost-Studie bei herkömmlicher Fraktionierung ein gutes oder exzellentes Resultat in 71% nach 3 Jahren beobachtet, ohne Boost in 86% [10].

Umso mehr verwundert es, dass in dem Editorial von Kavanagh et al. [3] – trotz aller Kritik an der begrifflichen Darstellung – der Cambridge-Studie dennoch „exzellente kosmetische Resultate“ bescheinigt werden, aufgrund derer dann auch noch die abschließende Empfehlung ausgesprochen wird, Frauen, die älter als 50 Jahre sind, die Bestrahlung der Brust vorzugsweise als Hypofraktionierung anzubieten. Wenn mäßige bis schlechte Resultate in zwei Drittel der Fälle als Grundlage zur Empfehlung einer Hypofraktionierung herangezogen werden, sollte man diese nämlich zügig aus den Leitlinien streichen!

Fazit

Als Fazit aus der kommentierten Studie bleibt, dass mit einer hypofraktionierte Brustbestrahlung mit konformaler 3-D-Planung, die hier als IMRT bezeichnet wird, bessere kosmetische Ergebnisse erzielt werden als mit der früher üblichen 2-D-Planung. Das ist nicht neu und schon

gar nicht „practice-changing“. Die von den Autoren anhand der präsentierten Daten erhobene Forderung, die „IMRT“ routinemäßig immer einzusetzen, dürfte jedoch der Reputation der Radioonkologie kaum förderlich sein; denn ein nicht detailkundiger Leser assoziiert mit IMRT eine Behandlung auf dem neuesten Stand der Technik. Würden nämlich selbst damit keine besseren kosmetischen Ergebnisse erzielt als hier dargestellt, so dürfte das Vorurteil bestärkt werden, dass die Bestrahlung auch mit modernsten Methoden häufig die Brust verunstaltet. Erfreulicherweise entspricht dies natürlich wirklich nicht der Realität: Die Fortschritte der letzten Jahre sowohl in der 3-D-Planung als auch in ausgewählten Fällen mit einer invers geplanten IMRT stellt heute sowohl die betroffenen Patientinnen als auch deren Ärzte mit überwiegend exzellenten kosmetischen Ergebnissen zufrieden [6].

Marie-Luise Sautter-Bihl, Karlsruhe, und
Felix Sedlmayer, Salzburg

Korrespondenzadresse

Prof. M.-L. Sautter-Bihl

Karlsruhe

marie-luise.sautter-bihl@klinikum-karlsruhe.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. M.-L. Sautter-Bihl und F. Sedlmayer geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. DEGRO/DGMP. Leitlinie zur Strahlentherapie mit fluenzmodulierten Feldern (IMRT). 2004
2. Hartford AC, Galvin JM, Beyer DC et al (2012) American College of Radiology (ACR) and American Society for Radiation Oncology (ASTRO) practice guideline for intensity-modulated radiation therapy (IMRT). *Am J Clin Oncol* 35:612–617
3. Kavanagh BD, Rabinovitch R, Mohideen N (2013) Improved cosmesis in early breast cancer using conformal radiotherapy. *J Clin Oncol* 31:4483–4484
4. Keller LMM, Sopka DM, Li T et al (2012) Five-year results of whole breast intensity modulated radiation therapy for the treatment of early stage breast cancer: the fox chase cancer center experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 84:881–887
5. Mukesh MB, Barnett GC, Wilkinson JS et al (2013) Randomized controlled trial of intensity-modulated radiotherapy for early breast cancer: 5-year results confirm superior overall cosmesis. *J Clin Oncol* 31:4488–4495

6. Munshi A, Kakkar S, Bhutani R et al (2009) Factors influencing cosmetic outcome in breast conservation. *Clin Oncol* 21:285–293
7. Sedlmayer F, Sautter-Bihl M-L, Dunst J (2013) DEGRO practical guidelines for radiotherapy of breast cancer – radiotherapy following Breast Conserving Therapy (BCT). *Strahlenther Onkol* (im Druck)
8. Smith BD, Pan I-W, Shih Y-CT et al (2011) Adoption of intensity-modulated radiation therapy for breast cancer in the United States. *J Natl Cancer Inst* 103:798–809
9. Laan HP van der, Hurkmans CW, Kuten A, Westenberg HA (2010) Current technological clinical practice in breast radiotherapy; results of a survey in EORTC-Radiation Oncology Group affiliated institutions. *Radiother Oncol* 94:280–285
10. Vrieling C, Collette L, Fourquet A et al (2000) The influence of patient, tumor and treatment factors on the cosmetic results after breast-conserving therapy in the EORTC „boost vs. no boost“ trial. *Radiother Oncol* 55:219–232

Strahlenther Onkol 2014 · 190:428–429
 DOI 10.1007/s00066-014-0558-8
 Online publiziert: 28. Februar 2014
 © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2014

M. Wilhelm
 Medizinische Klinik 5, Nürnberg

Kein zusätzlicher Vorteil durch gleichzeitige Gabe von Trastuzumab und Anthracycline

Originalbeitrag

Aman U, Buzdar AU, Vera J et al (2013) Fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide (FEC-75) followed by paclitaxel plus trastuzumab versus paclitaxel plus trastuzumab followed by FEC-75 plus trastuzumab as neoadjuvant treatment for patients with HER2-positive breast cancer (Z1041): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 14:1317–1325

Hintergrund. Eine neoadjuvante Chemotherapie mit Trastuzumab kann bei 30–65% der Patientinnen mit HER2-positivem Brustkrebs eine pathologisch komplette Remission erzielen. Die Autoren untersuchten in einer Phase-III-Studie den Effekt des Zeitpunkts der Trastuzumab-Gabe in Bezug auf die neoadjuvante Chemotherapie mit Anthracyclin und Taxan.

Methoden. Die randomisierte Studie wurde in 36 Zentren in den USA und Puerto Rico durchgeführt. Patientinnen mit operablem, HER2-positivem, invasivem Brustkrebs wurden nach Alter, Tumorgroße und Hormonrezeptorstatus stratifiziert und 1:1 in die beiden Arme randomisiert. Außer dem Sicherheitskomitee war die Studie weder für die Patientinnen noch für die Behandelnden verblindet. Patientinnen, die für die sequentielle Behandlung randomisiert waren, erhielten 500 mg/m² Fluorouracil, 75 mg/m² Epirubicin und 500 mg/m² Cyclophosphamid (FEC-75) am Tag 1 eines 3-wöchigen Zyklus für insgesamt 4 Zyklen, gefolgt von 80 mg/m² Paclitaxel und 2 mg/kg Trastuzumab (nach einer Anfangsdosis von 4 mg/kg) einmal wöchentlich für insgesamt 12 Wochen. Patientinnen im simul-

tanen Arm bekamen Paclitaxel und Trastuzumab einmal wöchentlich für 12 Wochen, gefolgt von 4 Zyklen FEC-75 (am Tag 1 eines jeden 3. Wochenzyklus) und einmal wöchentlich Trastuzumab in derselben Dosis wie die sequentielle Gruppe. Die Operation inklusive einer Axillenrevision wurde innerhalb von 6 Wochen nach Abschluss der neoadjuvanten Therapie durchgeführt. Das primäre Zielkriterium war der Anteil der Patientinnen, die in einer Intention-to-treat-Analyse eine pathologisch komplette Remission erreicht hatten. Die Studie ist unter ClinicalTrials.gov, Nummer NCT00513292 registriert.

Ergebnisse. In die Studie wurden 282 Frauen eingeschlossen, von 280 waren die Daten auswertbar. In der Sequenzgruppe erreichten 78/138 Patientinnen (56,5%; 95%-KI 47,8–64,9) eine pathologisch komplette Remission im Vergleich zu 77/142 (54,2%; 95%-KI 45,7–62,6) Patientinnen in der Gruppe mit gleichzeitiger Gabe (Differenz 2,3%; 95%-KI -9,3–13,9). Todesfälle, die auf die Behandlung zurückzuführen waren, traten nicht auf. Die häufigsten schwerwiegenderen Nebenwirkungen waren Neutropenie bei 35 (25,3%) von 138 Patientinnen in der Sequenzgruppe vs. 45 (31,78%) der 142 Patientinnen in der gleichzeitigen Gruppe. Fatigue trat bei 6 (4,3%) bzw. 12 Patientinnen (8,5%) auf. Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (EF) fiel unter einen lokal festgelegten unteren Grenzwert in der Woche 12 der Sequenztherapie in 1/130 Patientinnen (0,8%) und in 4/137 Patientinnen (2,9%) bei gleichzeitiger Gabe. In der Woche 24 sank die EF signifikant bei 9 (7,1%) bzw. 6 Patientinnen (4,6%) in den jeweiligen Gruppen unter den Grenzwert ab.

Schlussfolgerung der Autoren. Die gleichzeitige Gabe von Trastuzumab mit Anthracyclinen bringt keinen zusätzlichen Vorteil und ist deshalb nicht gerechtfertigt.

Kommentar

Eine neoadjuvante Chemotherapie kann zu einer Größenreduktion des Primärtumors und der beteiligten Lymphknoten führen und damit bei manchen Patientinnen erst eine brusterhaltende Operation ermöglichen. Zusätzlich erlaubt die Vorbehandlung durch die pathologische Analyse der Operationspräparate, die Wirkung einer spezifischen Chemotherapie zu überprüfen.

Buzdar et al. [2] zeigten bereits in einer randomisierten Studie, dass die Hinzunahme von Trastuzumab im Rahmen eines neoadjuvanten Konzepts den Anteil der Patientinnen, die eine pathologisch komplette Remission erzielten, signifikant erhöht (65% vs. 26%). In der aktuellen Publikation überprüfte jetzt dieselbe Gruppe, ob die Wirksamkeit der neoadjuvanten Therapie durch die gleichzeitige Gabe von Trastuzumab und Anthracyclin gesteigert werden kann, oder ob aufgrund von Nebenwirkungen, insbesondere Kardiotoxizität, nur eine sequentielle Gabe möglich ist [1]. Diese Frage ist durchaus relevant, da zumindest bei älteren Patientinnen das Risiko für eine durch Trastuzumab induzierte Kardiotoxizität bei wöchentlicher Gabe signifikant ansteigen scheint [3].

Die Studie zeigt nun, dass die gleichzeitige Gabe des Antikörpers mit dem Anthracyclin weder eine höhere Effektivität (gemessen an der Rate kompletter Remissionen) noch signifikant mehr

Kardiotoxizität hervorrief. Einschränkend muss man allerdings sagen, dass aufgrund der relativ kleinen Patientenzahlen geringe Unterschiede nicht aufgefallen wären und die Studie keine Informationen über Langzeiteffekte auf die kardielle Funktion liefern kann. Mindestens eine schwere Nebenwirkung vom Grad III–IV° trat bei 39,9% der Patientinnen in der Sequenzgruppe und bei 53,5% in der Simultangruppe auf. Am häufigsten waren dies Neutropenie und Fatigue, daneben auch Neuropathie und Anämie. Da in dieser Studie die Gabe von G-CSF oder sonstigen supportiven Maßnahmen nicht abgefragt wurde, sind diese Unterschiede schwer zu interpretieren.

Die Frage stellt sich allerdings, ob die in der Studie erarbeiteten Ergebnisse überhaupt noch relevant sind. Wir leben jetzt in einer Ära der 2-fachen HER2-Blockade: In der neoadjuvanten Situation wurden bereits Trastuzumab und Pertuzumab sowie Trastuzumab und Lapatinib miteinander kombiniert. In derselben Ausgabe von *Lancet Oncology* findet man eine randomisierte Studie, die zeigt, dass eine kombinierte, gegen HER2-gerichtete Therapie im Vergleich zu Trastuzumab allein eine numerisch höhere (62% vs. 53%) pathologisch komplette Remissionsrate erzielte, die allerdings statistisch nicht signifikant war [4]. In der TRYPHAENA-Studie war der Effekt einer dualen HER2-Blockade davon unabhängig, ob die begleitende Chemotherapie ein Anthracyclin enthielt oder nicht [5]. Insofern wird in absehbarer Zeit die Frage, ob man Trastuzumab gleichzeitig mit oder zeitlich versetzt zu Anthracyclinen geben kann, wenig relevant werden.

Martin Wilhelm, Nürnberg

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. M. Wilhelm
Medizinische Klinik 5
Prof.-Ernst-Nathan-Str. 1, 90419 Nürnberg
Martin.Wilhelm@klinikum-nuernberg.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. M. Wilhelm gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Aman U, Buzdar AU, Vera J et al (2013) Fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide (FEC-75) followed by paclitaxel plus trastuzumab versus paclitaxel plus trastuzumab followed by FEC-75 plus trastuzumab as neoadjuvant treatment for patients with HER2-positive breast cancer (Z1041): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 14:1317–1325
2. Buzdar AU, Ibrahim NK, Francis D et al (2005) Significantly higher pathologic complete remission rate after neo-adjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel and epirubicin chemotherapy: results of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor2-positive operable breast cancer. *J Clin Oncol* 23:3676–3685
3. Chavez-MacGregor M, Zhang N, Buchholz T et al (2013) Trastuzumab-related cardiotoxicity among older patients with breast cancer. *J Clin Oncol* 31:4222–4228
4. Robidoux A, Tang G, Rastogi P et al (2013) Lapatinib as a component of neoadjuvant therapy for HER2-positive operable breast cancer (NSABP protocol B-41): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 14:1183–1192
5. Schneeweiss A, Chia S, Hickish T et al (2013) Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA). *Ann Oncol* 24:2278–2284

Die in der Rubrik „Literatur kommentiert“ seit 2010 erschienenen Beiträge sind online verfügbar unter www.degro.org