

Präoperative Kurzzeitradiotherapie kombiniert mit volldosierter Langzeitchemotherapie beim lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinom

Das Beste aus zwei Welten?

Matthias Guckenberger

Online publiziert: 26. November 2014
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2014

Hintergrund Der Einsatz multimodaler Therapie beim lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinom reduziert die Lokalrezidivrate auf <10%, so dass heute vor allem die Fernmetastasierung das Überleben der Patienten limitiert. Es ist daher das Ziel aktueller Studienkonzepte, die systematische Therapiekomponente zu intensivieren, ohne durch eine gesteigerte Toxizität die Erfolge der Lokaltherapie – neoadjuvante Radiotherapie (RT) und TME – zu gefährden. Die aktuelle Studie kombiniert eine sequenzielle Kurzzeitbestrahlung und eine FOLFOX-Chemotherapie.

Methode In einer monozentrischen prospektiven Phase-II-Studie wurden 79 Patienten mit lokal fortgeschrittenem (cT3 oder cT4), histologisch gesichertem Rektumkarzinom mit einer Kurzzeit-RT mit 5x5 Gy und nach einem Intervall von maximal 12 Arbeitstagen zusätzlich mit 4 Zyklen FOLFOX behandelt [1]. Die operative Therapie war 13–18 Wochen nach Beginn der RT vorgesehen. Eine postoperative Chemotherapie war optional. Primärer Endpunkt der Studie war das Downsizing der T-Kategorie und sekundärer Endpunkt die Rate an gastrointestinaler Toxizität vom Grad ≥ 3 .

Ergebnisse Die präoperative FOLFOX-Chemotherapie konnte bei 95% der Patienten vollständig appliziert werden.

Insgesamt 76 von 79 Patienten wurden lokal am Rektumkarzinom operiert. Die R1-Resektionsrate betrug 5%. Ein T-Downstaging wurde bei 71% der Patienten erzielt. Bei 25% der Patienten konnte eine pathologisch komplette Remission (pCR) erreicht werden. Eine Toxizität der gastrointestinalen bzw. hämatologischen Kategorie vom Grad ≥ 3 erlitten 9% bzw. 27% der Patienten. Nach einer durchschnittlichen Nachbeobachtungszeit von 26 Monaten wurde bei 3 Patienten ein Lokalrezidiv beobachtet. Ein Patient verstarb an einer Darmperforation als Spättoxizität.

Schlussfolgerung der Autoren Das Tumoransprechen sowie die Verträglichkeit des Studienprotokolls erscheinen im Vergleich zur präoperativen simultanen Radiochemotherapie vielversprechend.

Kommentar

Nachdem in zwei randomisierten Studien keine Unterschiede der Ergebnisse nach präoperativer Kurzzeit-RT und 5-FU-basierter Langzeit-RCHT gefunden wurden [2, 3], stellt das aktuelle Protokoll eine konsequente Weiterentwicklung der Kurzzeitstrategie dar. Methodik, Verträglichkeit und Effektivität werden im Folgenden diskutiert.

In der Studie der Washington University wurden modernste Bestrahlungskonzepte angewendet, die bisher noch keinen Einfluss in die großen internationalen Multizenterstudien gefunden hatten. Alle Patienten wurden mit intensitätsmodulierter Strahlentherapie (IMRT) und mit einer durch Cone-Beam-CT geführten Strahlentherapie (IGRT) behandelt. Das Dosis- und Zielvolumen Konzept verwendete einen simultan integrierten Boost (SIB) mit einer Dosisdeeskalation auf 5x4 Gy im elektiven regionären Lymphabflussgebiet. Obwohl die Integration von

Originalbeitrag: Myerson RJ, Tan B, Hunt S et al (2014) Five fractions of radiation therapy followed by 4 cycles of FOLFOX chemotherapy as preoperative treatment for rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 88(4):829–836

Prof. Dr. M. Guckenberger, M.D. (✉)
Department of Radiation Oncology,
University Hospital Zurich (USZ),
Rämistrasse 100,
8091 Zürich, Schweiz
E-Mail: Matthias.Guckenberger@usz.ch

modernen Techniken zu begrüßen ist, muss die Reduktion der Bestrahlungsdosis im elektiven Bestrahlungsvolumen aufgrund der schlechten Sensitivität des nodalen Stagings kritisch hinterfragt werden [4]. Eine alternative Anwendung der SIB-Technik könnte die lokale Intensivierung der RT bei Patienten mit erhöhtem Lokalrezidivrisiko sein, z. B. bei der Tumorkategorie cT4 oder potentiell knappem oder positivem zirkumferenziellen Resektionsrand (CRM) [5].

Nach sequentieller Anwendung von Kurzzeit-RT und FOLFOX-Chemotherapie wurde bei 9% der Patienten eine akute gastrointestinale Toxizität vom Grad ≥ 3 beobachtet, was etwas weniger erscheint als nach FOLFOX-basierter präoperativer simultaner Langzeit-RT [6–8]. Eine Reduktion der FOLFOX-Dosis war allerdings bei 24% der Patienten notwendig, was mindestens den Erfahrungen der oben zitierten Studien mit simultaner Therapie entspricht. Zudem konnte ein Patient aufgrund einer Chemotherapie-induzierten Sepsis einer kurativen Therapie nicht mehr zugeführt werden. Bei einem weiteren Patienten wird beschrieben, dass er aufgrund einer „new medical condition“ ebenfalls nicht operiert werden konnte; ob dies nicht auch eine Folge der präoperativen Therapie war, bleibt zu diskutieren. Inwieweit die sequentielle Therapie daher tatsächlich relevant die Toxizität reduziert, bleibt mit der aktuellen Studie unbeantwortet. Gerade die oben beschriebenen modernen Bestrahlungstechniken könnten durch eine verbesserte Dünndarmschonung die Verträglichkeit einer Radiochemotherapie verbessern, simultan wie sequentiell appliziert [9].

Die Interpretation der onkologischen Ergebnisse wird durch eine fehlende Intention-to-Treat-Analyse erschwert: Drei Patienten, die nicht der Operation zugeführt werden konnten, wurden von der Analyse ausgeschlossen. Obwohl der primäre Endpunkt der Studie ein Downsizing der T-Kategorie war, wurde das klinische T-Stadium nur bei <50% der Patienten mittels MRT ermittelt; bei 12% der Patienten wurde das Tumorstadium ausschließlich mit der klinischen Untersuchung erhoben. Das beschriebene T-Downsizing muss daher mit Vorsicht interpretiert werden. Bereits in früheren Studien wurde nach Kurzzeit-RT und verzögerter Operation ein Downstaging beobachtet, eine pCR wurde allerdings nur in <10% der Patienten erzielt [10, 11]. In der aktuellen Studie wurde aber bei 25% der Patienten eine pCR beobachtet, was ähnlich den Erfolgen der präoperativen Langzeit-RT ist [8].

Fazit

Traditionelle Zielvolumen- und Dosiskonzepte müssen auf die Kompatibilität mit intensivierter Systemtherapie überprüft werden. Trotz methodischer Mängel stellt die Studie von Myerson et al. daher ein attraktives Konzept zur Kombination von präoperativer Kurzzeit-RT und volldosierter

FOLFOX-Chemotherapie dar, das aktuell bereits in einer Phase-III-Studie mit der konventionell fraktionierten Langzeit-RCHT verglichen wird [12].

Matthias Guckenberger, Zürich

Einhaltung ethischer Richtlinien

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

Literatur

1. Myerson RJ, Tan B, Hunt S, Olsen J, Birnbaum E, Fleshman J, Gao F, Hall L, Kodner I, Lockhart AC et al (2014) Five fractions of radiation therapy followed by 4 cycles of FOLFOX chemotherapy as preoperative treatment for rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 88:829–836
2. Bujko K, Nowacki MP, Nasierowska-Guttmejer A, Michalski W, Bebenek M, Kryj M (2006) Long-term results of a randomized trial comparing preoperative short-course radiotherapy with preoperative conventionally fractionated chemoradiation for rectal cancer. *Br J Surg* 93:1215–1223
3. Ngan SY, Burmeister B, Fisher RJ, Solomon M, Goldstein D, Joseph D, Ackland SP, Schache D, McClure B, McLachlan SA et al (2012) Randomized trial of short-course radiotherapy versus long-course chemoradiation comparing rates of local recurrence in patients with T3 rectal cancer: Trans-Tasman Radiation Oncology Group trial 01.04. *J Clin Oncol* 30:3827–3833
4. Evans J, Patel U, Brown G (2011) Rectal cancer: primary staging and assessment after chemoradiotherapy. *Semin Radiat Oncol* 21:169–177
5. Engels B, Platteaux N, Van den Begin R, Gevaert T, Sermeus A, Storme G, Verellen D, De Ridder M (2014) Preoperative intensity-modulated and image-guided radiotherapy with a simultaneous integrated boost in locally advanced rectal cancer: report on late toxicity and outcome. *Radiation Oncol* 110:155–159
6. Gerard JP, Azria D, Gourgou-Bourgade S, Martel-Laffay I, Hennequin C, Etienne PL, Vendrely V, Francois E, de La Roche G, Bouche O et al (2010) Comparison of two neoadjuvant chemoradiotherapy regimens for locally advanced rectal cancer: results of the phase III trial ACCORD 12/0405-Prodige 2. *J Clin Oncol* 28:1638–1644
7. Aschele C, Cionini L, Lonardi S, Pinto C, Cordio S, Rosati G, Artale S, Tagliagambe A, Ambrosini G, Rosetti P et al (2011) Primary tumor response to preoperative chemoradiation with or without oxaliplatin in locally advanced rectal cancer: pathologic results of the STAR-01 randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 29:2773–2780
8. Rodel C, Liersch T, Becker H, Fietkau R, Hohenberger W, Hothorn T, Graeven U, Arnold D, Lang-Welzenbach M, Raab HR et al (2012) Preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy with fluorouracil and oxaliplatin versus fluorouracil alone in locally advanced rectal cancer: initial results of the German CAO/ARO/AIO-04 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 13:679–687
9. Garofalo M, Moughan J, Hong T, Bendell J, Berger A, Lerma F, Lee R, Anne P, Sharma N, Crane C (2011) RTOG 0822: a phase II study of preoperative (PREOP) chemoradiotherapy (CRT) utilizing IMRT in combination with capecitabine (C) and oxaliplatin (O) for patients with locally advanced rectal cancer. *Int J Radiat Oncol* 81:3–4

10. Beppu N, Matsubara N, Noda M, Yamano T, Doi H, Kamikonya N, Yamanaka N, Yanagi H, Tomita N (2014) The timing of surgery after preoperative short-course S-1 chemoradiotherapy with delayed surgery for T3 lower rectal cancer. *Int J Colorectal Dis*. Epub 2014 Aug 28
11. Pettersson D, Holm T, Iversen H, Blomqvist L, Glimelius B, Martling A (2012) Preoperative short-course radiotherapy with delayed surgery in primary rectal cancer. *Br J Surg* 99:577–583
12. Nilsson PJ, van Etten B, Hospers GA, Pahlman L, van de Velde CJ, Beets-Tan RG, Blomqvist L, Beukema JC, Kapiteijn E, Marijnen CA et al (2013) Short-course radiotherapy followed by neoadjuvant chemotherapy in locally advanced rectal cancer—the RAPIDO trial. *BMC Cancer* 13:279

Langzeitergebnisse von Patienten mit muskelinvasiven Harnblasenkarzinomen nach multimodaler, organerhaltender Therapie

Analyse der RTOG-Studienprotokolle

Christian Weiss

Online publiziert: 4. Februar 2015
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2015

Hintergrund Mehrere prospektive Studien der Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) untersuchten blasererhaltende multimodale Therapiestrategien (CMT) für Patienten mit muskelinvasiven Harnblasenkarzinomen (MIBC). Die radikale Zystektomie war dabei reserviert für Patienten mit Rest- oder Rezidivtumoren. Nun wurden die Langzeitergebnisse aller in den verschiedenen Studien eingeschlossenen Patienten analysiert.

Patienten und Methode In fünf Phase-II-Studien (8802, 9506, 9706, 9906 und 0233) und einer Phase-III-Studie (8903) der RTOG wurden insgesamt 468 Patienten mit MIBC eingeschlossen. Das Gesamtüberleben (OS) wurde mit der Kaplan-Meier-Methode berechnet, während für das krankheitsspezifische Überleben, das muskelinvasive und nichtmuskelinvasive Lokalrezidiv (LF) und für die Fernmetastasierung (DM) die kumulative Inzidenz angegeben wurde.

Ergebnisse Das mediane Alter betrug 66 Jahre (Spanne 34–93 Jahre). Insgesamt hatten 61 % der Patienten cT2-, 35 % cT3- und 4 % cT4a-Tumoren. Eine komplette Remis-

sion nach CMT wurde in 69 % der Fälle erreicht. Die mediane Nachbeobachtungszeit für alle Patienten war 4,3 Jahre, bezogen auf die lebenden Patienten 7,8 Jahre ($n=205$). Die 5- und 10-Jahres-Gesamtüberlebensraten lagen bei 57 bzw. 36 % und die 5- bzw. 10-Jahres-Raten für das krankheitsspezifische Überleben bei 71 bzw. 65 %. Die 5- und 10-Jahres-Schätzungen ein muskelinvasives LF, ein nicht-muskelinvasives LF oder eine DM zu erleiden, lagen jeweils bei 13 bzw. 14 %, bei 31 bzw. 36 % und bei 31 bzw. 35 %.

Schlussfolgerungen der Autoren Diese Gesamtanalyse multizentrisch, prospektiv durchgeführter RTOG-Studien zum Blaserhalt nach CMT-Protokollen zeigt ein krankheitsspezifisches Überleben, welches mit den modernen Serien zur sofortigen Zystektomie vergleichbar ist. Mit der insgesamt geringen Inzidenz von Lokalrezidiven über einen langen Nachbeobachtungszeitraum kann die CMT als eine Alternative zur radikalen Zystektomie betrachtet werden, insbesondere für ältere Patienten, die sich nicht für eine radikale chirurgische Intervention eignen.

Kommentar

Obwohl heutzutage in Deutschland, aber auch international die radikale Zystektomie weiterhin an erster Stelle der eingesetzten Therapiemodalitäten bei Patienten mit muskelinvasivem Harnblasenkarzinom steht, gibt es doch seit über 20 Jahren Studiengruppen oder einzelne Institutionen, die kontinuierlich an der Optimierung interdisziplinärer, multimodaler Therapiekonzepte (CMT) arbeiten [1]. Hierbei ist das Ziel, eine funktionstüchtige Harnblase zu erhalten, ohne das onkologische Ergebnis für die Patienten zu gefährden. Im Rahmen der Weiterentwicklung dieser Konzepte wird zunächst die maximale transurethrale Resektion des Tumors

Originalbeitrag Mak RH, Hunt D, Shipley WU, et al. Long-term outcomes in patients with muscle-invasive bladder cancer after selective bladder-preserving combined-modality therapy: a pooled analysis of Radiation Therapy Oncology Group protocols 8802, 8903, 9506, 9706, 9906, and 0233. *J Clin Oncol* 32(34):3801–3809

PD Dr. C. Weiss (✉)
Klinik für Strahlentherapie und Onkologie, Johann-Wolfgang-Goethe-Universität,
Theodor-Stern-Kai 7,
Frankfurt/Main, Deutschland
E-Mail: christian.weiss@kgu.de

gefordert. Danach erfolgt eine Strahlentherapie in Kombination mit einer Chemotherapie. Die radikale Zystektomie ist dabei integraler Bestandteil des Behandlungskonzepts, bleibt aber auf Patienten mit Resttumor nach (Induktions-) Radiochemotherapie bzw. auf muskelinvasive Rezidive beschränkt.

Die hier kommentierte Arbeit fasst die Bemühungen der RTOG zur Optimierung dieses multimodalen Therapieansatzes zum Harnblasenerhalt zusammen [2]. Die gezeigten Daten zum Gesamt- und krankheitsspezifischen Überleben nach 5 als auch nach 10 Jahren lassen sich mit den Ergebnissen der größten publizierten Serien zur primären Zystektomie vergleichen [3–5] und spiegeln die Ergebnisse einzelner Institutionen, wie z. B. aus Boston [6, 7] oder Erlangen [8–10], sowie die Ergebnisse prospektiver, randomisierter Studien [11, 12] wieder. Des Weiteren bestätigt die Studie, dass mit dem Organerhalt ein erhöhtes Lokalrezidivrisiko von etwa 14 % für muskelinvasive und 36 % für nichtmuskelinvasive Karzinome nach 10 Jahren besteht, was die Empfehlung für eine lebenslange engmaschige Nachsorge begründet. Dennoch liegt die Rate an überlebenden Patienten mit intakter Harnblase bei 80 %. Ursächlich dafür ist die Möglichkeit, nichtmuskelinvasive Rezidive erneut konservativ mit einer transurethralen Resektion und ggf. Instillationstherapie zu behandeln [13, 14]. Insgesamt erhielten innerhalb der sechs Studien 100 Patienten eine radikale Zystektomie wegen eines Rest- (62 %) oder Rezidivtumors (36 %). Auch in dieser Gruppe ist das krankheitsspezifische Überleben mit 60 und 47 % nach 5 bzw. 10 Jahren mit den Resultaten primärer Zystektomieserien vergleichbar.

Welches der sechs verschiedenen Behandlungsregime nun das überlegene ist, kann mit diesem Studienvergleich nicht beantwortet werden. Die Daten unterstreichen aber die Bedeutung einer, wenn möglich, maximalen transurethralen Resektion des Tumors und die negativ prognostische Bedeutung einer bestehenden Harnstauung. Bezüglich der simultanen Radiochemotherapie favorisieren die Autoren die Cisplatinbasierte.

Die beiden wohl wichtigsten Erkenntnisse aus dieser Arbeit sind aber zum einen der Nachweis, dass komplexe, multimodale und interdisziplinäre Behandlungskonzepte mit dem Willen aller Beteiligten auch multizentrisch, d. h. flächendeckend durchzuführen sind. Zum anderen bestätigt eine Subgruppenanalyse, dass ältere Patienten (≥ 75 Jahre) die Therapie ähnlich gut wie jüngere Patienten (< 75 Jahre) vertragen und dabei gleiche Remissionsraten, ein gleiches krankheitsspezifisches Überleben sowie gleiche Raten zum Organerhalt aufweisen. Dies ist insbesondere vor dem Hintergrund einer kürzlich erschienenen Versorgungsstudie aus den Vereinigten Staaten von Bedeutung. Grundlage der Analyse bildete das nationale Krebsregister. Von 2004 bis 2008 wurden 28.691 Patienten mit der Diagnose eines mus-

kelinvasiven Harnblasenkarzinoms identifiziert. Nur 52,5 % der Patienten erhielten eine adäquate, potentiell kurative Therapie, die als radikale oder partielle Zystektomie (mit oder ohne zusätzliche Systemtherapie) oder Radiotherapie bzw. Radiochemotherapie > 50 Gy definiert wurde. Insbesondere ältere Patienten ab 70 Jahren erhielten signifikant seltener eine potentiell kurative Therapie [15]. Welch kuratives Potential eine Radiochemotherapie gerade für diese Patientengruppe aufweist, wurde auch durch die vielbeachtete Arbeit von James et al. eindrücklich belegt. Patienten mit einem medianen Alter von 72 Jahren erreichten durch eine sehr gut tolerable Radiochemotherapie mit 5FU und Mitomycin C ein 5-Jahres-Gesamtüberleben von 48 % [12].

Fazit

Auch wenn diese Daten nicht wirklich neu oder gar überraschend sind, untermauern sie doch den Wert und die Effektivität der multimodalen Therapie des Harnblasenkarzinoms. Sie bestätigen, dass ein flächendeckender Einsatz der interdisziplinären multimodalen Therapie möglich ist und als Alternative zur radikalen Zystektomie den Patienten vermittelt werden muss. Insbesondere für ältere Patienten, die keiner radikalen Chirurgie zugeführt werden können, stellt die multimodale Therapie den einzigen etablierten und prospektiv evaluierten kurativen Therapieansatz dar.

Christian Weiss, Frankfurt/Main

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt C. Weiss gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Rodel C, Weiss C, Sauer R (2006) Trimodality treatment and selective organ preservation for bladder cancer. *J Clin Oncol* 24:5536–5544
2. Mak RH, Hunt D, Shipley WU et al (2014) Long-term outcomes in patients with muscle-invasive bladder cancer after selective bladder-preserving combined-modality therapy: a pooled analysis of radiation therapy oncology group protocols 8802, 8903, 9506, 9706, 9906, and 0233. *J Clin Oncol* 32:3801–3809
3. Hautmann RE, de Petroni RC, Pfeiffer C et al (2012) Radical cystectomy for urothelial carcinoma of the bladder without neoadjuvant or adjuvant therapy: long-term results in 1100 patients. *Eur Urol* 61:1039–1047
4. Dalbagni G, Genega E, Hashibe M et al (2001) Cystectomy for bladder cancer: a contemporary series. *J Urol* 165:1111–1116
5. Stein JP, Lieskovsky G, Cote R et al (2001) Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients. *J Clin Oncol* 19:666–675

6. Efstathiou JA, Spiegel DY, Shipley WU et al (2012) Long-term outcomes of selective bladder preservation by combined-modality therapy for invasive bladder cancer: the MGH experience. *Eur Urol* 61:705–711
7. Shipley WU, Kaufman DS, Zehr E et al (2002) Selective bladder preservation by combined modality protocol treatment: long-term outcomes of 190 patients with invasive bladder cancer. *Urology* 60:62–67 (discussion 67–68)
8. Krause FS, Walter B, Ott OJ et al (2011) 15-year survival rates after transurethral resection and radiochemotherapy or radiation in bladder cancer treatment. *Anticancer Res* 31:985–990
9. Rodel C, Grabenbauer GG, Kuhn R et al (2002) Combined-modality treatment and selective organ preservation in invasive bladder cancer: long-term results. *J Clin Oncol* 20:3061–3071
10. Dunst J, Sauer R, Schrott KM et al (1994) Organ-sparing treatment of advanced bladder cancer: a 10-year experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 30:261–266
11. Hoskin PJ, Rojas AM, Bentzen SM et al (2010) Radiotherapy with concurrent carbogen and nicotinamide in bladder carcinoma. *J Clin Oncol* 28:4912–4918
12. James ND, Hussain SA, Hall E et al (2012) Radiotherapy with or without chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer. *N Engl J Med* 366:1477–1488
13. Weiss C, Wittlinger M, Engehausen DG et al (2008) Management of superficial recurrences in an irradiated bladder after combined-modality organ-preserving therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 70:1502–1506
14. Zietman AL, Grocela J, Zehr E et al (2001) Selective bladder conservation using transurethral resection, chemotherapy, and radiation: management and consequences of Ta, T1, and Tis recurrence within the retained bladder. *Urology* 58:380–385
15. Gray PJ, Fedewa SA, Shipley WU et al (2013) Use of potentially curative therapies for muscle-invasive bladder cancer in the United States: results from the national cancer data base. *Eur Urol* 63:823–829

Ist eine axilläre Lymphknotendisektion bei N1-Situation nach Sentinel-Lymphknoten-Biopsie und Mastektomie wegen Mammakarzinom nötig?

David Krug

Online publiziert: 10. Januar 2015
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2014

Hintergrund Für Patientinnen mit pN1-Situation nach Mastektomie und Sentinel-Lymphonodektomie (SLNE) stellt die sekundäre Axilladisektion die Standardtherapie dar. Allerdings konnte im Fall einer brusterhaltenden Therapie mit adjuvanter Radiotherapie gezeigt werden, dass ein Verzicht auf die Axilladisektion ohne Beeinträchtigung der Lokalrezidivrate oder des Überlebens möglich ist. Darüber hinaus erbrachte die AMAROS-Studie [6] vergleichbare Ergebnisse mit einer Radiotherapie der Axilla und der periklavikulären Lymphabflusswege im Vergleich zur Axilladisektion bei befallenen Sentinel-Lymphknoten.

Material und Methode Es handelt sich um eine unizentrische retrospektive Analyse der mastektomierten, nodalpositiven Mammakarzinompatientinnen zwischen 2002 und 2010. Ausschlusskriterien waren ein Alter von <18 Jahren, eine neoadjuvante Systemtherapie oder eine weitere Krebserkrankung von <5 Jahren vor Erstdiagnose der Brustkrebserkrankung. Details bezüglich Indikation zur Radiotherapie, Zielvolumendefinition oder Bestrahlungstechnik werden nicht genannt. Insgesamt wurden 214 Patientinnen identifiziert, von denen 106 eine SLNE erhielten. 103 wiesen einen pN1-Befund auf. Von diesen wurden etwa 62 % axillär dis-

seziert; dabei fanden sich bei 33 % weitere Lymphknotenmetastasen. Hiervon wurden 64 % zusätzlich nachbestrahlt. Allein nachbeobachtet wurden 22 % der Fälle, 16 % wurden nur axillär bestrahlt.

Ergebnisse Das 5-Jahres-Gesamtüberleben nach SLNE ohne eine weitere Lokaltherapie war mit 71 % signifikant schlechter als nach SLNE, gefolgt von einer sekundären Axilladisektion oder Bestrahlung, wobei zwischen den beiden letzteren Therapiemodalitäten mit 94 bzw. 100 % kein signifikanter Unterschied bestand. Insgesamt ereigneten sich nur zwei Lokalrezidive, beide in der Gruppe mit sekundärer Axilladisektion. Systemische Rezidive traten ebenfalls signifikant häufiger in der Gruppe ohne Nachbehandlung nach SLNE auf, und zwar in 17 % der Fälle, verglichen mit 8 und 0 % für die Patientinnen nach Axilladisektion und/oder Bestrahlung. In der multivariaten Analyse ergaben sich als Prädiktoren für das Gesamtüberleben eine HER2-Überexpression und für das rezidivfreie Überleben darüber hinaus das Alter und das Tumorgrading. Während die Kombination aus SLNE und sekundärer Axilladisektion verglichen mit der alleinigen SLNE signifikant mehr Schmerzen und Lymphödeme verursachte, war diese erhöhte Morbidität weder bei einer Nachbestrahlung nach SLNE noch nach Axilladisektion zur verzeichnen.

Schlussfolgerung Für Patientinnen mit pN1-Befund nach Mastektomie und SLNE liefern die sekundäre Axilladisektion und die Nachbestrahlung vergleichbare Ergebnisse bezüglich des Überlebens, wobei sich hinsichtlich der Morbidität Vorteile für die Radiotherapie ergeben. Folglich könnte die Radiotherapie bei den genannten Patientinnen die sekundäre Axilladisektion ersetzen.

Originalarbeit Fu Y, Chung D, Cao MA et al (2014) Is axillary lymph node dissection necessary after sentinel lymph node biopsy in patients with mastectomy and pathological N1 breast cancer? *Ann Surg Oncol* 21:4109–4123

Dr. D. Krug (✉)
Abteilung RadioOnkologie und Strahlentherapie,
UniversitätsKlinikum Heidelberg,
Im Neuenheimer Feld 400,
69120 Heidelberg, Deutschland
E-Mail: David.Krug@med.uni-heidelberg.de

Kommentar

Bei Frauen mit klinisch nodal-negativem Mammakarzinom hat die SLNE die routinemäßige Axilladisektion als Standard abgelöst. Mehrere Studien haben gezeigt, dass die systematische Axilladisektion hier keinen therapeutischen Vorteil erbringt [2], obwohl der prognostische Wert selbst von isolierten Tumorzellen und Mikrometastasen in den axillären Lymphknoten unbestritten ist [1].

Die ACOSOG Z0011-Studie untersuchte den Stellenwert der Axilladisektion bei Patientinnen mit 1–2 Sentinel-Lymphknoten-Metastasen im Rahmen einer brusterhaltenden Therapie. Nach einem medianen Follow-up von 6,3 Jahren zeigte sich infolge einer alleinigen SLNE kein Nachteil bei der axillären Rezidivrate oder beim Überleben [3]. Allerdings wurde die Studie aufgrund der geringen statistischen Power vielfach kritisiert. Zudem konnten Jagsi et al. [4] durch eine retrospektive Auswertung eines Subkollektivs der Studie zeigen, dass knapp 20% der Patientinnen entgegen der Protokollvorgaben eine Radiotherapie der supraklavikulären Lymphabflusswege erhalten hatten. Die Hälfte der Patientinnen mit verfügbaren Bestrahlungsplänen war mittels hoher Tangenten bestrahlt worden, die mit einer signifikant höheren Dosis in den Axilla-Leveln I und II einhergehen [5]. Obwohl diese Protokollverstöße in beiden Studienarmen in etwa gleich verteilt waren und die Autoren schlussfolgern, dass die wesentlichen Aussagen der Z0011-Studie hierdurch unbeeinträchtigt blieben, so stellt sich trotzdem die Frage, inwiefern die Radiotherapie zu den guten Ergebnissen der „alleinigen SLNE“ beigetragen hat. Trotzdem wird heutzutage mit Ausnahme der Mikrometastasierung bei nodal-positivem Mammakarzinom nach Mastektomie und SLNE immer noch die sekundäre Axilladisektion empfohlen.

Die AMAROS-Studie der EORTC untersuchte, ob bei klinisch nodal-negativen Patientinnen mit Metastasen im Wächterlymphknoten die Radiotherapie der Axilla und der supraklavikulären Lymphabflusswege statt einer Axilladisektion durchgeführt werden darf [6]. Knapp 20% der Patientinnen waren mastektomiert worden. In der kürzlich erschienenen Publikation zeigten sich für die lokoregionäre Radiotherapie vergleichbare Ergebnisse wie mit der Axilladisektion. Ähnlich wie in der Z0011-Studie war die axilläre Rezidivrate, die als primärer Endpunkt definiert worden war, wesentlich geringer als dies bei der Planung der Studie erwartet worden war, so dass eine Nichtunterlegenheit statistisch nicht gezeigt werden konnte. Bezüglich der Toxizität war die Strahlentherapie der Axilladisektion überlegen, was sich in einer Halbierung der Lymphödempate nach 5 Jahren niederschlug.

In der vorgestellten Arbeit wurden nun bei Patientinnen mit 1–3 Sentinel-Lymphknoten-Metastasen nach Mastekto-

mie die Ergebnisse der 3 Vorgehensweisen „keine weitere Lokalthherapie“, „sekundäre Axilladisektion“ und „Radiotherapie“ miteinander verglichen. Einschränkend müssen wir allerdings feststellen, dass es sich um eine retrospektive Analyse mit allen bekannten Fallstricken handelt, dass die Zuteilung der Patientinnen zu den 3 Behandlungsstrategien völlig unklar bleibt und dass obendrein das Patientinnenkollektiv für eine statistisch gesicherte Aussage doch recht klein ist. Damit ist ein Selektionsbias wahrscheinlich. Details zur Radiotherapie werden nicht genannt, weder zur Indikationsstellung, noch zur Dosierung oder zur Miterfassung der Axilla bzw. der supraklavikulären Lymphabflusswege. Weiterhin geben die Autoren, weder die Anzahl der befallenen Lymphknoten, noch der entfernten Lymphknoten an. Auch die Tatsache, dass etwa 10% der Patientinnen klinisch auffällige Lymphknoten hatten und trotzdem eine SLNE erhielten, bleibt unkommentiert. Auffallend ist das schlechte 5-Jahres-Überleben der weder nachoperierten noch bestrahlten Patientinnen mit 71%, was wiederum die Frage der Patientenselektion aufwirft.

Nichtsdestotrotz sind die Ergebnisse interessant, weil sie eine deutliche Senkung der Inzidenz von Fernmetastasen und eine Verbesserung des Gesamtüberlebens im bestrahlten Patientenkollektiv zeigen. Ähnliche Ergebnisse, nämlich eine Senkung der Inzidenz von Fernmetastasen und eine Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens trotz wesentlich geringerem Einfluss auf die Lokalrezidivrate, wurden durch die lokoregionäre Radiotherapie inklusive der Mammaria-interna-Lymphabflusswege auch in der MA.20- [7] und der EORTC-22922-10925-Studie [8] gezeigt, hier allerdings bei Patientinnen mit Axilladisektion und überwiegend brusterhaltender Operation. Das Ausmaß der absoluten Risikoreduktion bezüglich des rezidivfreien und des Gesamtüberlebens ist in der hier vorgestellten Arbeit größer. Interessanterweise konnte das auch in der jüngsten EBCTCG-Metaanalyse im Vergleich der Patientinnen mit Axillasampling vs. Axilladisektion bei mastektomierten Patientinnen beobachtet werden [9].

Fazit

Die hier vorgestellte Arbeit liefert gemeinsam mit der kürzlich publizierten AMAROS-Studie Argumente dafür, dass eine Axilladisektion bei Patientinnen in der pN1-Situation nach Mastektomie und SLNE durch eine Radiotherapie ersetzt werden kann, die den Vorteil einer deutlich geringeren Morbidität bietet.

David Krug, Heidelberg

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt D. Krug gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

- Weaver DL, Ashikaga T, Krag DN et al (2011) Effect of occult metastases on survival in node-negative breast cancer. *N Engl J Med* 364:412–421
- Galimberti V, Cole BF, Zurrada S et al (2013) Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel-node micro-metastases (IBCSG 23-01): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 14:297–305
- Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV et al (2011) Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *JAMA* 305:569–575
- Jagsi R, Chadha M, Moni J et al (2014) Radiation field design in the ACOSOG Z0011 (Alliance) trial. *J Clin Oncol* 32:3600–3606
- Belkacemi Y, Allab-Pan Q, Bigorie V et al (2013) The standard tangential fields used for breast irradiation do not allow optimal coverage and dose distribution in axillary levels I-II and the sentinel node area. *Ann Oncol* 24:2023–2028
- Donker M, van Tienhoven G, Straver ME et al (2014) Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 15:1303–1310
- Whelan TJ, Olivotto I, Ackerman I et al (2011) NCIC-CTG MA.20: an intergroup trial of regional nodal irradiation in early breast cancer. *J Clin Oncol* 29:80s (abstr LBA1003)
- Poortmans PSH, Kirkove C, Budach V et al (2013) Irradiation of the internal mammary and medial supraclavicular lymph nodes in stage I to III breast cancer: 10 years results of the EORTC radiation oncology and breast cancer groups phase III trial 22922/10925. *Eur J Cancer* 49: S1–2
- McGale P, Taylor C, Correa C et al (2014) Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. *Lancet* 383:2127–2135