



Bestrahlung der Lymphabflusswege bei Patientinnen mit frühem Mammakarzinom und 0–3 Lymphknotenmetastasen

Analyse der MA.20-Studie

David Krug

Online publiziert: 15. September 2015
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2015

Regional nodal irradiation in early-stage breast cancer with 0–3 positive nodes

Hintergrund Während inzwischen bei Patientinnen mit 4 und mehr befallenen Lymphknoten in der Achselhöhle im Analogieschluss zur Postmastektomiebestrahlung in allen Leitlinien eine Radiotherapie der Lymphabflusswege auch nach brusterhaltender Therapie empfohlen wird, war deren Stellenwert beim frühen Mammakarzinom mit Befall von 0–3 Lymphknoten lange unklar. Hier bringen die bisherigen Ergebnisse der MA.20-Studie, die kürzlich im *New England Journal of Medicine* publiziert wurden, Klarheit.

Material und Methode Im Zeitraum von 2000 bis 2007 wurden insgesamt 1832 Frauen nach brusterhaltender Operation randomisiert in die Radiotherapie der Brust mit oder ohne Erfassung der regionären Lymphabflusswege. Diese beinhaltete die supra- und infraklavikulären Lymphknotenstationen sowie die Lymphabflusswege entlang der A. mammaria interna im Bereich der ersten 3 Interkostalräume. Eingeschlossen wurden Patientinnen mit Lymphknotenbefall sowie solche ohne Lymphknotenbefall, sofern entweder ein T3-Stadium vorlag oder ein T2-Stadium mit inadäquater Lymphadenektomie und einem weiteren Risikofaktor [Östrogenrezeptor (ER) negativ, G3, lymphovas-

kuläre Invasion]. Ausschlusskriterien waren ein klinisches T4- und/oder N2/3-Stadium. Bei Patientinnen mit mehr als 3 befallenen Lymphknoten oder nach Entfernung von weniger als 10 axillären Lymphknoten wurde die Erfassung der kompletten Level I/II empfohlen. Die Bestrahlung der Mammaria-interna-Kette erfolgte entweder über eine erweiterte Tangente oder über ein ventrales Elektronenfeld. Etwa ein Drittel der Frauen erhielt eine Boost-Bestrahlung des Tumorbettes. Jede Patientin sollte gemäß Protokoll eine Systemtherapie erhalten: In etwa 90% der Frauen war dies eine Chemotherapie. Patientinnen mit Lymphknotenbefall mussten sich grundsätzlich einer Axilladisektion unterziehen haben, sonst war aber auch eine Sentinel-Node-Biopsie erlaubt. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug zum Zeitpunkt der Analyse 9,5 Jahre.

Ergebnisse Das 10-Jahres-Gesamtüberleben als primärer Endpunkt war in beiden Armen gleich: 82,8% im Experimental- und 81,8% im Kontrollarm. Allerdings zeigte sich in der Subgruppe der Frauen mit ER-negativen Tumoren eine grenzwertig signifikante Verbesserung der Überlebensrate von 73,9 auf 81,3% ($p=0,05$, Interaktionstest $p=0,08$) durch die Bestrahlung. Das krankheitsfreie Überleben wurde im Gesamtkollektiv durch die Lymphabflussbestrahlung mit 82,0 vs. 77,0% signifikant verbessert ($p=0,01$). Das 10-Jahres-Überleben ohne isoliertes lokoregionäres Rezidiv wurde von 92,2 auf 95,2% verbessert ($p=0,009$). Auch die Überlebensrate ohne Fernmetastasen war nach zusätzlicher Bestrahlung der Lymphabflusswege mit 86,3% der alleinigen Ganzbrustbestrahlung mit 82,4% signifikant überlegen ($p=0,03$). Bezüglich der Toxizität zeigte sich ein signifikanter, aber meist diskreter Anstieg der akuten und chronischen Hautreaktionen, der Pneumonitis- sowie der Lymphödeme. Schweregradige Ereignisse (Grad IV)

Originalarbeit Whelan TJ, Olivotto IA, Parulekar WR et al (2015) Regional nodal irradiation in early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 373:307–316

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

waren selten. Die kardiale Toxizität war nicht signifikant erhöht (0,9 vs. 0,4%).

Schlussfolgerung der Autoren Die Bestrahlung der Lymphabflusswege zusätzlich zur Ganzbrustbestrahlung verbessert bei Frauen mit nodal positivem oder nodal negativem Mammakarzinom mit Risikofaktoren das Gesamtüberleben zwar nicht, senkt aber die Rezidivraten. Die Risiko-Nutzen-Abwägung sollte individuell mit jeder Patientin getroffen werden.

Kommentar

Seitdem die Ergebnisse der Interimsanalysen der MA.20-Studie und der EORTC-Studie 22922-10925 in den Jahren 2011 bzw. 2013 auf internationalen Kongressen vorgestellt wurden, ist eine kontroverse und häufig emotional geführte Debatte um die Radiotherapie der Lymphabflusswege entbrannt. Insbesondere von gynäkologischer bzw. internistisch-onkologischer Seite besteht oft der Vorwurf, dass entgegen dem allgemeinen Trend der Individualisierung der Therapie und der Zurücknahme der operativen Maßnahmen (sowohl im Bereich der Brust als auch der Axilla) von Seiten der Strahlentherapeuten eine Therapieeskalation betrieben werde. Regelmäßig wird auch das Argument bemüht, dass die Erfolge der Strahlentherapie, beispielsweise in den dänischen und kanadischen Postmastektomie-Studien, wohl durch eine effektivere Systemtherapie marginalisiert würden.

In der MA.20-Studie zeigt nun die Radiotherapie der Lymphabflusswege bei brusterhaltend operierten Frauen einen signifikanten Vorteil nicht nur für die lokoregionäre Kontrolle, sondern auch bezüglich der Inzidenz von Fernmetastasen und des krankheitsfreien Überlebens [1]. Interessanterweise war die Senkung der Inzidenz von Fernmetastasen hier absolut gesehen größer als der Einfluss auf die lokoregionäre Kontrolle. Unbedingt erwähnt werden muss hier auch die Tatsache, dass entgegen älterer Studien jede Frau eine Systemtherapie erhielt, und zwar in rund 90% der Fälle sogar eine Chemotherapie. Dass diese nicht notwendigerweise dem heutigen Standard entsprach, liegt in der Natur der Sache, nämlich dem Rekrutierungszeitraum von 7 und der Nachbeobachtungszeit von 10 Jahren. Das gilt natürlich in gleichem Maße auch für die strahlentherapeutischen Techniken. Wichtig dabei ist darüber hinaus die Tatsache, dass die zusätzliche Toxizität moderat war und keine höhere Anzahl an kardialen Ereignissen oder Sekundärmalignomen auftrat.

Der größte Vorteil der Lymphabflussbestrahlung für das krankheitsfreie Überleben und auch das Gesamtüberleben fand sich für die Frauen mit ER- und/oder PR-negativen Tumoren. Dies impliziert einen Einfluss der Tumorbiolo-

gie. Der HER2/neu-Status wurde allerdings nicht erhoben. Einige retrospektive Studien legten nahe, dass das lokoregionäre Rezidivrisiko nach brusterhaltender Therapie sowohl für triple negative, als auch für HER2-positive Tumoren deutlich über dem der luminalen Tumorsubtypen liegt [2, 3]. Die dänischen Postmastektomie-Studien zeigten jedoch den größten Vorteil der Radiotherapie für die Hormonrezeptor-positiven Subgruppen [4]. Dies könnte möglicherweise durch Unterschiede in der Systemtherapie und im Risikoprofil bedingt sein. Allerdings ergab auch eine kanadische retrospektive Arbeit, dass Frauen mit triple negativen Tumoren im Stadium pT1/2 pN0 besonders von einer adjuvanten Radiotherapie profitieren könnten und nach brusterhaltender Therapie signifikant geringere Lokalrezidivraten aufwiesen als mastektomierte Frauen [5].

Unklar bleibt zunächst noch, wie groß der Beitrag der Radiotherapie der Mammaria-interna-Lymphabflusswege zum positiven Einfluss der Radiotherapie ist. Anders als in der EORTC 22922-10925-Studie war nämlich in der MA20-Studie bei den nodal negativen Patientinnen nicht der mediale Tumorsitz, sondern das T-Stadium und die inadäquate Lymphadenektomie für den Einschluss in das Protokoll ausschlaggebend. Und die Subgruppenanalysen geben hier nur bedingt Aufschluss. Für das krankheitsfreie Überleben fanden sich zwar numerisch bessere Hazard-Ratios für nodal negative Patientinnen und den medialen Tumorsitz, allerdings mit weiten Konfidenzintervallen und negativem Interaktionstest. Die einzige Studie, die allein die Radiotherapie der Mammaria-interna-Lymphabflusswege randomisierte und nicht die Radiotherapie der kompletten Lymphabflusswege inkl. der supra-/infraklavikulären Region, war die französische Studie von Hennequin et al. an 1334 mastektomierten Frauen [6]. Diese zeigte weder einen Vorteil für das Gesamt- noch für das krankheitsfreie Überleben, wurde aber aus heutiger Sicht sicherlich nicht mit der ausreichenden statistischen Power geplant.

Im Editorial zu der kommentierten Publikation im selben Heft weisen Burstein und Morrow [7] darauf hin, dass vergleichbare Studien wie ACOSOG Z0011 [8] und AMAROS [9] deutlich geringere lokoregionäre Rezidivraten aufwiesen, obwohl hier alle Patientinnen befallene Lymphknoten hatten. Dies mag aus unserer Sicht dadurch zu erklären sein, dass beide Protokolle bei der Rekrutierung eine klinisch unauffällige Axilla forderten und deshalb 30–40% der Patientinnen nur Mikrometastasen <2 mm in den axillären Lymphknoten hatten. Auch bei weiteren Einflussgrößen, wie Grading, Hormonrezeptorstatus und Erhalt einer adjuvanten Chemotherapie, zeichnet sich für die MA.20-Studie ein ungünstigeres Risikoprofil ab. Außerdem ist natürlich zu berücksichtigen, dass bei ACOSOG Z0011 und AMAROS die Nachbeobachtungszeit mit etwa 6 Jahren deutlich unter der der MA.20-Studie lag.

Fazit

Ausweislich der 10-Jahres-Ergebnisse der MA.20-Studie verbessert die Radiotherapie der Lymphabflusswege bei Frauen mit Mammakarzinom nach brusterhaltender Therapie und intermediärem Risikoprofil nicht nur die lokoregionäre, sondern auch die distante Kontrolle sowie das krankheitsfreie Überleben bei moderat erhöhter Toxizität. Der größte Vorteil ist bei Frauen mit ER-negativen Tumoren zu erwarten. Inhalt weiterer Diskussionen werden die optimalen Selektionskriterien für die Radiotherapie der Lymphabflusswege bei nodal negativen Patientinnen sowie der Stellenwert der Behandlung der Lymphabflusswege entlang der A. mammaria interna bleiben.

David Krug, Heidelberg

Literatur

- Whelan TJ, Olivotto IA, Parulekar WR et al (2015) Regional nodal irradiation in early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 373:307–316
- Voduc KD, Cheang MC, Tyldesley S et al (2010) Breast cancer subtypes and the risk of local and regional relapse. *J Clin Oncol* 28:1684–1691
- Arvold ND, Taghian AG, Niemiierko A et al (2011) Age, breast cancer subtype approximation, and local recurrence after breast-conserving therapy. *J Clin Oncol* 29:3885–3891
- Kyndi M, Sørensen FB, Knudsen H et al (2008) Estrogen receptor, progesterone receptor, HER-2, and response to postmastectomy radiotherapy in high-risk breast cancer: the Danish Breast Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol* 26:1419–1426
- Abdulkarim BS, Cuartero J, Hanson J et al (2011) Increased risk of locoregional recurrence for women with T1-2N0 triple-negative breast cancer treated with modified radical mastectomy without adjuvant radiation therapy compared with breast-conserving therapy. *J Clin Oncol* 29:2852–2858
- Hennequin C, Bossard N, Servagi-Vernat S et al (2013) Ten-year survival results of a randomized trial of irradiation of internal mammary nodes after mastectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 86:860–866
- Burstein HJ, Morrow M (2015) Nodal Irradiation after breast-cancer surgery in the era of effective adjuvant therapy. *N Engl J Med* 373:379–381
- 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
- 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



Neuropathien des Plexus brachialis nach Brustkrebsbestrahlungen

Analyse der Häufigkeit, abhängig von Dosis und bestrahltem Volumen

Marc D. Piroth

Online publiziert: 14. September 2015
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2015

Ziel der Arbeit Identifikation von Volumen- und Dosisprädiktoren für das Entstehen von Parästhesien nach Mitbestrahlung des Plexus brachialis im Rahmen der Strahlentherapie des Mammakarzinoms.

Patientinnen und Methoden Nach einer Brustoperation einschließlich Axilladisektion erhielten die Frauen eine Strahlentherapie mit ($n=192$) oder ohne ($n=509$) Einschluss der supraklavikulären Lymphknoten (SCLN). Die Brustregion wurde mit einer Gesamtdosis von 50 Gy in Einzeldosen von 2 Gy behandelt, und 192 Patientinnen erhielten zusätzlich 46–50 Gy auf die SCLN-Region. Der Plexus brachialis wurde anhand einer dreidimensionalen Bestrahlungsplanungs-Computertomographie (CT) konturiert. Drei bis 8 Jahre nach Strahlentherapie beantworteten die Frauen einen Fragebogen bezüglich Parästhesien in der Hand. Das Auftreten wurde mit den bestrahlten Volumina und den berechneten Dosen korreliert.

Ergebnisse Nach Axilladisektion und Bestrahlung der SCLN berichteten 20 % der Frauen über Parästhesien gegenüber 13 % nach Axilladisektion ohne SCLN-Bestrahlung, resultierend in einem relativen Risiko (RR) von 1,47 [95 % Konfidenzintervall (CI) 1,02–2,11]. Nach Bestra-

hlung der SCLN mit einer $V_{40\text{Gy}} \geq 13,5 \text{ cm}^3$ wurden Parästhesien von 25 % der Frauen angegeben im Vergleich zu 13 % ohne Bestrahlung [RR 1,83 (95 % CI 1,13–2,95)]. Frauen, die eine Maximaldosis von $\geq 55,0 \text{ Gy}$ am Plexus brachialis erhielten, hatten eine 25 %ige Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer Parästhesie [RR 1,86 (95 % CI 0,68–5,07), n. s.].

Schlussfolgerung der Autoren Es besteht eine Korrelation zwischen größeren bestrahlten Volumina des Plexus brachialis und dem Auftreten von Parästhesien bei Frauen, die wegen Brustkrebs behandelt werden.

Kommentar

Die von Lundstedt et al. präsentierten Ergebnisse [1] sind interessant und von zunehmendem Interesse, da aufgrund der aktuellen Datenlage [2–6] die Indikationen zur Mitbestrahlung der SCLN zugenommen haben.

Die Rate der berichteten Parästhesien der oberen Extremität bzw. Hand von 20 % nach Axilladisektion (AD) und zusätzlicher Bestrahlung der SCLN (Supra-RT) bzw. sogar 25 %, wenn $\geq 13,5 \text{ cm}^3$ des Plexus brachialis $>40 \text{ Gy}$ erhielten, überrascht auf den ersten Blick durchaus, weil die verschriebene Gesamtdosis nur zwischen 46 und 50 Gy (ED 2 Gy/Tag) lag. Auch wenn das erlaubte Dosismaximum von bis zu 108 % der verschriebenen Dosis (entsprechend 54 Gy, ED 2,16 Gy) regelhaft den Plexus erfasst hätte, ist die beschriebene Plexopathierate im Vergleich zu den bekannten Literaturdaten doch sehr hoch. Allerdings zeigten auch 13 % der Patientinnen ohne eine Supra-RT Parästhesien. Trotzdem steht aber in der referierten Arbeit eine eindrucksvolle absolute Steigerung der Plexopathierate durch eine

Originalbeitrag Lundstedt D, Gustafsson M, Steineck G et al (2015) Radiation therapy to the plexus brachialis in breast cancer patients: analysis of paresthesia in relation to dose and volume. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 92(2):277–283

Priv.-Doz. Dr. med. M. D. Piroth (✉)
Klinik für Strahlentherapie und Radio-Onkologie,
HELIOS-Klinikum Wuppertal,
Heusnerstrasse 40,
42283 Wuppertal, Deutschland
E-Mail: marc.piroth@helios-kliniken.de

Supra-RT von 7% (bzw. 12%, wenn $\geq 13,5 \text{ cm}^3$ des Plexus $>40 \text{ Gy}$ erhielten) zu Buche. Wie ist das zu erklären?

Bisher ist auf Basis der Literaturdaten bei einer Dosis von 50 Gy und Einzeldosen von 2 Gy täglich von Plexopathieraten $<1\%$ auszugehen [7–11]. Diese Dosis entspricht entsprechend des Equivalent-Total-Dose-Formalismus (EQD) bei einem zugrunde gelegten α/β -Wert für Plexusneuropathie von 2 Gy einer EQD₂ von 50 Gy [12]. Wu et al. [9] berichteten beispielsweise bei 629 Mammakarzinom-Patientinnen, die zwischen 2001 und 2007 eine 3D-geplante Brustwand- und supra-/infraklavikuläre Bestrahlung mit 50 Gy (ED 2 Gy) erhalten hatten über eine Neuropathierate von 0,48%. Nach den Emami-Abschätzungen ist bei einer Exposition des Plexus mit 60 Gy in Normfraktionierung in 5% der Fälle nach 5 Jahren mit einer Plexopathie zu rechnen [13]. Das diese älteren Daten mit veralteten Techniken weiterhin Aktualität besitzen, zeigen Berechnungen von Bajrovic et al. [14]. Eine EQD₂ am Plexus von 59,8 Gy führte hier bei 3,9% der Frauen zu einer Plexopathie nach 5 Jahren.

Bei der Interpretation der Lundstedt-Daten im Vergleich mit der Literatur muss zunächst berücksichtigt werden, dass Plexopathien bzw. neuropathische Beschwerden in der oberen Extremitäten in ganz unterschiedlicher Art und Weise diagnostiziert werden (durch klinische Untersuchung, neurophysiologische Ableitungen, Fragebögen u. a.). Dies erschwert den Vergleich bzw. die Bewertung. Außerdem können außer der Bestrahlung auch verschiedene andere Faktoren neuropathische Symptome auslösen, deren zugrunde liegender Mechanismus komplex und noch nicht vollständig verstanden ist [15]. In der Gruppe um Lundstedt wurden die Befunde mit einem „self-reported questionnaire“ erhoben und basieren letztlich auf der subjektiven Bewertung durch die Patientinnen selbst und nicht auf objektiven, durch Fachpersonal erhobenen Befunden. Dies ist deshalb bedeutsam, da aufgrund der sehr hohen Mastektomie in der Supra-RT-Gruppe die betreffenden Patientinnen mit Sicherheit hinsichtlich Körperbild und Gesundheitsempfinden häufiger unzufrieden und besonders sensibel waren [16], was bei der Beantwortung des Fragebogens eine Rolle gespielt haben dürfte.

Kritisch anzumerken ist ferner, dass in der referierten Arbeit mehrere prädiktive Faktoren für Parästhesien in den verglichenen Gruppen ungleich verteilt waren. Beispielsweise hatten in der Supra-RT-Gruppe 75,5% der Patientinnen eine Mastektomie erhalten, verglichen mit 17,5% bei den Patientinnen ohne Supra-RT. Grundsätzlich führt die Mastektomie mit AD häufiger zu Schulter- und Armschmerzen als die brusterhaltende Vorgehensweise mit AD [17]. Auch Lymphödeme sind dann häufiger, welche ihrerseits neuropathische Symptomen verstärken können [11, 18]. Auch korreliert die Anzahl entfernter axillärer Lymphknoten mit der Häufigkeit postoperativer Neuropathien [19, 20]

– und die war signifikant größer in der Supra-RT-Gruppe (median 14 vs. 12).

Eine Chemotherapie erhielten 88,5% der Patientinnen der Supra-RT-Gruppe vs. 29,1% in der Gruppe ohne Supra-RT. Zwar wurden hier mit CMF und/oder FEC Regime verwendet, die in der Regel keine peripheren Neuropathien auslösen. Doch weist diese Beobachtung aus, dass die Frauen in der Supra-RT-Gruppe insgesamt fortgeschrittenere Tumorerkrankungen hatten.

Nun zur Frage der kritischen Dosis hinsichtlich Ausbildung einer Plexusneuropathie: Von Bestrahlungen im Kopf-Hals-Bereich ist bekannt, dass sich eine Neuropathie am Plexus brachialis erst nach deutlich höheren Dosen als 50 Gy ausbildet. Chen et al. [15] berichteten beispielsweise, dass sich bei keinem Patienten eine Neuropathie einstellte, der wegen eines Plattenepithelkarzinoms im HNO-Bereich bestrahlt worden war, sofern die Dosis am Plexus maximal 64,5 Gy betrug [18]. War sie höher (bis 69 Gy) wegen der Bestrahlung eines hochsitzenden Lungenkarzinoms, trat eine Plexopathie bei 11 von 85 Patienten (13%) auf [21]. Dass dabei eine Dosis-Volumen-Abhängigkeit besteht, ist bekannt und wird in der Planung berücksichtigt. Chen et al. berechneten anhand ihrer Daten von Kopf-Hals-Patienten eine $V_{70\text{Gy}}$ von 0%, 1–10% und $>10\%$ bei einem plexopathiefreien Überleben von 97, 79 und 70% nach 5 Jahren [18]. Auch unter Zugrundelegung dieser Daten sind die Berichte von Lundstedt et al. zur Dosis-Volumen-Abhängigkeit der Parästhesien, die sie bereits bei $V_{40\text{Gy}} \geq 11,4\text{--}13,4 \text{ cm}^3$ in 21,5% der Fälle angeben, schlecht einzuordnen. Nur die oben bereits angeführten Aspekte können hier weiterhelfen.

Auch wenn nach aktuellem Wissensstand eine Dosis am Plexus brachialis um die 50 Gy mit Einzeldosen von 2 Gy als sicher anzusehen ist, bleibt doch zu berücksichtigen, dass u. U. auch klinisch unauffällige Patientinnen bereits bei solchen Dosen Veränderungen im Bereich Plexus brachialis aufweisen können. Boyacian et al. [19] zeigten dies mit elektrophysiologischen Messungen nach 53,5 Gy, appliziert in 25 Fraktionen.

Fazit

Die Mitteilung von Lundstedt et al., dass bereits eine Dosis von 50 Gy bei Einzeldosen von 2 Gy täglich am Plexus brachialis zu signifikanten Parästhesien im Handbereich führen kann, ist ernst zu nehmen, darf aber nicht überbewertet werden. Dafür gibt es zu viele Imbalancen zwischen den verglichenen Gruppen bezüglich möglicher Einflussfaktoren auf die Entwicklung von Neuropathien.

Unter Berücksichtigung der sehr aktuellen Daten von Wu et al. mit Plexusneuropathieraten von 0,48% nach Supra-RT mit einer EQD₂ von 50 Gy sowie auch aufgrund unserer Erfahrungen mit Bestrahlungen im HNO- und oberen Lun-

genbereich mit z. T. deutlich höheren Plexusdosen erscheint eine Dosis von 50 Gy in Normfraktionierung bei Suprabe-strahlungen bei Mammakarzinompatientinnen weiterhin sicher.

Sinnvoll und empfehlenswert ist, bei der Bestrahlungs-planung den Plexus als Risikostruktur zu definieren und die Plexusdosis zu kennen, um mögliche „hot spots“ zu vermeiden.

Marc D. Piroth, Wuppertal

Literatur

- Lundstedt D, Gustafsson M, Steineck G, Sundberg A, Wilderang U, Holmberg E, Johansson KA, Karlsson P (2015) Radiation therapy to the plexus brachialis in breast cancer patients: analysis of paresthesia in relation to dose and volume. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 92:277–283
- Ebctcg, McGale P, Taylor C, Correa C, Cutter D, Duane F, Ewertz M, Gray R, Mannu G, Peto R 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
- Budach W, Kammers K, Boelke E, Matuschek C (2013) Adjuvant radiotherapy of regional lymph nodes in breast cancer – a meta-analysis of randomized trials. *Radiat Oncol* 8:267
- Sautter-Bihl ML, Sedlmayer F, Budach W, Dunst J, Feyer P, Fietkau R, Fussl C, Haase W, Harms W, Piroth MD et al (2014) DEGRO practical guidelines: radiotherapy of breast cancer III – radiotherapy of the lymphatic pathways. *Strahlenther Onkol* 190:342–351
- Poortmans PM, Collette S, Kirkove C, Van Limbergen E, Budach V, Struikmans H, Collette L, Fourquet A, Maingon P, Valli M et al (2015) Internal mammary and medial supraclavicular irradiation in breast cancer. *N Engl J Med* 373:317–327
- Whelan TJ, Olivetto IA, Parulekar WR, Ackerman I, Chua BH, Nabid A, Vallis KA, White JR, Rousseau P, Fortin A et al (2015) Regional nodal irradiation in early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 373:307–316
- Fowble BL, Solin LJ, Schultz DJ, Goodman RL (1991) Ten year results of conservative surgery and irradiation for stage I and II breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 21:269–277
- Pierce SM, Recht A, Lingos TI, Abner A, Vicini F, Silver B, Herzog A, Harris JR (1992) Long-term radiation complications following conservative surgery (CS) and radiation therapy (RT) in patients with early stage breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 23:915–923
- Powell S, Cooke J, Parsons C (1990) Radiation-induced brachial plexus injury: follow-up of two different fractionation schedules. *Radiother Oncol* 18:213–220
- Galecki J, Hicer-Grzenkiewicz J, Grudzien-Kowalska M, Michalska T, Zalucki W (2006) Radiation-induced brachial plexopathy and hypofractionated regimens in adjuvant irradiation of patients with breast cancer – a review. *Acta Oncol* 45:280–284
- Wu SG, Huang SJ, Zhou J, Sun JY, Guo H, Li FY, Lin Q, Lin HX, He ZY (2014) Dosimetric analysis of the brachial plexus among patients with breast cancer treated with post-mastectomy radiotherapy to the ipsilateral supraclavicular area: report of 3 cases of radiation-induced brachial plexus neuropathy. *Radiat Oncol* 9:292
- Friberg S, Ruden BI (2009) Hypofractionation in radiotherapy. An investigation of injured Swedish women, treated for cancer of the breast. *Acta Oncol* 48:822–831
- Emami B, Lyman J, Brown A, Coia L, Goitein M, Munzenrider JE, Shank B, Solin LJ, Wesson M (1991) Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 21:109–122
- Bajrovic A, Rades D, Fehlauer F, Tribius S, Hoeller U, Rudat V, Jung H, Alberti W (2004) Is there a life-long risk of brachial plexopathy after radiotherapy of supraclavicular lymph nodes in breast cancer patients? *Radiother Oncol* 71:297–301
- Delanian S, Lefaix JL, Pradat PF (2012) Radiation-induced neuropathy in cancer survivors. *Radiother Oncol* 105:273–282
- Arndt V, Stegmaier C, Ziegler H, Brenner H (2008) Quality of life over 5 years in women with breast cancer after breast-conserving therapy versus mastectomy: a population-based study. *J Cancer Res Clin Oncol* 134:1311–1318
- Nesvold IL, Dahl AA, Lokkevick E, Marit Mengshoel A, Fossa SD (2008) Arm and shoulder morbidity in breast cancer patients after breast-conserving therapy versus mastectomy. *Acta Oncol* 47:835–842
- Chen AM, Wang PC, Daly ME, Cui J, Hall WH, Vijayakumar S, Phillips TL, Farwell DG, Purdy JA (2014) Dose – volume modeling of brachial plexus-associated neuropathy after radiation therapy for head-and-neck cancer: findings from a prospective screening protocol. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 88:771–777
- Soares EW, Nagai HM, Bredt LC, da Cunha AD Jr, Andrade RJ, Soares GV (2014) Morbidity after conventional dissection of axillary lymph nodes in breast cancer patients. *World J Surg Oncol* 12:67
- Hack TF, Kwan WB, Thomas-Maclean RL, Towers A, Miedema B, Tilley A, Chateau D (2010) Predictors of arm morbidity following breast cancer surgery. *Psychooncology* 19:1205–1212
- Amini A, Yang J, Williamson R, McBurney ML, Erasmus J Jr, Allen PK, Karhade M, Komaki R, Liao Z, Gomez D et al (2012) Dose constraints to prevent radiation-induced brachial plexopathy in patients treated for lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 82:e391–e398



Fertilitätserhalt bei Brustkrebs durch Embryo-Kryokonservierung nach ovarieller Stimulation mit Letrozol und FSH

Matthias W. Beckmann · Sebastian Findelee

Online publiziert: 23. September 2015
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2015

Hintergrund. Trotz der wachsenden Bedeutung des Fertilitätserhalts bei Krebs – 810.000 Frauen erkrankten im Jahr 2014 in den USA an invasiven Malignomen – gibt es noch immer eine unvollständige Datenlage hinsichtlich fertilitätserhaltender Therapien bei Tumorerkrankungen [1]. Daher konzipierten Oktay und Mitarbeiter die erste prospektive Studie zur Erfolgskontrolle der Fertilitätsprotektion bei Brustkrebspatientinnen nach ovarieller Stimulation.

Patienten und Methode. In die prospektive Fall-Kontroll-Studie gingen 131 an Brustkrebs erkrankte Frauen ein, die zwischen 2001 und 2015 jeweils ab dem 2. Zyklustag eine hormonelle Stimulation mit Letrozol und dem follikelstimulierenden Hormon (FSH) erhielten. Das mittlere Alter zum Zeitpunkt des Embryotransfers betrug $41,5 \pm 4,3$ Jahre. Der Transfer erfolgte durchschnittlich 5,25 Jahre nach der Vitrifikation zur Embryo-Kryokonservierung. Verglichen wurde das Outcome der Behandlung mit den Daten von 5519 mit GnRH-Analoga („Gonadotropin-releasing hormon“) behandelten Frauen im Alter von 35–37 Jahren aus dem Register der amerikanischen Gesellschaft für assistierte Reproduktion.

Ergebnisse. Bei 33 der 131 Frauen erfolgte aufgrund eines akuten Kinderwunsches insgesamt 40-mal ein Embryo-

transfer, 18-mal bei der Patientin selbst und 22-mal bei einer anderen Frau (sog. „gestational carrier“ bzw. Leihmutter). Insgesamt 98 Patientinnen wünschten auch im weiteren Verlauf keinen Embryotransfer. Bei 18 Geburten wurden 25 Kinder geboren. Somit konnte der Kinderwunsch bei 18 der 33 Brustkrebspatientinnen (51,5%) erfüllt werden. Es konnte für die mit Letrozol und FSH stimulierten Frauen eine klinische Schwangerschaftsrate von 65% und eine Lebendgeburtenrate von 45% ermittelt werden (Lebendgeburtenrate im Register der amerikanischen Gesellschaft für assistierte Reproduktion 30,9%). Es traten bei den Kindern weder gehäuft Fehlbildungen noch chromosomale Aberrationen auf.

Schlussfolgerung der Autoren. Eine Embryo-Kryokonservierung nach ovarieller Stimulation mit Letrozol und FSH ist bei an Brustkrebs erkrankten Frauen mit zukünftigem Kinderwunsch sicher und ermöglicht vergleichbar viele – wenn nicht sogar mehr – Schwangerschaften im Vergleich mit nicht an Krebs erkrankten Patientinnen mit dringendem Kinderwunsch.

Kommentar

Trotz der wachsenden Bedeutung eines Fertilitätserhalts bei Krebspatientinnen ist die Datenlage hinsichtlich des Erfolgs der möglichen Maßnahmen, die den Fertilitätserhalt zum Ziel haben, noch unsicher. Daher konzipierten die Autoren eine erste prospektive Kontrollstudie bei Brustkrebspatientinnen. Nach ovarieller Stimulation mit dem nichtsteroidalen Aromatasehemmer Letrozol und dem Gonadotropin FSH sowie anschließender Kryokonservierung der in vitro fertilisierten Eizellen erfolgte der Embryonentransfer im Mittel nach 5,25 Jahren. Dabei handelt es sich um ein inno-

Originalpublikation Oktay K, Turan V, Bedoschi G et al. (2015) Fertility preservation success subsequent to concurrent aromatase inhibitor treatment and ovarian stimulation in women with breast cancer. *JCO* 33:2424–2429

Prof. Dr. M. W. Beckmann (✉) · Dr. S. Findelee
Universitäts-Frauenklinik Erlangen,
Universitätsstraße 21–23,
91054 Erlangen, Deutschland
E-Mail: Matthias.Beckmann@uk-erlangen.de

vatives Stimulationsprotokoll, bei dem östrogensensitive Tumoren mit Letrozol stimuliert werden. Dieser Ansatz kommt mittlerweile auch schon in einigen deutschen reproduktionsmedizinischen Zentren zum Einsatz [2–4]. Es sollte gezeigt werden, dass dieses Vorgehen, verglichen mit dem Kollektiv der Kinderwunschpatientinnen in den USA, weder für die Mutter noch für das Kind mit einem erhöhten Risiko verbunden ist. Dies gelang mit der Arbeit von Oktay et al. eindrücklich, jedenfalls bei jungen Frauen mit Brustkrebs. Kritisch zu betrachten ist der hohe Anteil der sog. „gestational carriers“. Als Grund hierfür gaben die Autoren eine laufende Behandlung mit Tamoxifen und die Angst der betroffenen Patientinnen vor einem Tumorrezidiv infolge der Schwangerschaft an.

*Matthias W. Beckmann und Sebastian Findekle,
Erlangen*

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt M.W. Beckmann und S. Findekle geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

1. Maltaris T, Beckmann MW, Dittrich R (2009) Review. Fertility preservation for young female cancer patients. *In vivo* 23:123–130
2. Azim AA, Costantini-Ferrando M, Oktay K (2008) Safety of fertility preservation by ovarian stimulation with letrozole and gonadotropins in patients with breast cancer: a prospective controlled study. *J Clin Oncol* 26:2630–2635
3. Oktay K, Hourvitz A, Sahin G et al (2006) Letrozole reduces estrogen and gonadotropin exposure in women with breast cancer undergoing ovarian stimulation before chemotherapy. *J Clin Endocrinol Metab* 91:3885–3890
4. Shapira M, Raanani H, Meirou D (2015) IVF for fertility preservation in breast cancer patients—efficacy and safety issues. *J Assist Reprod Genet.* doi:10.1007/s10815-015-0519-x