

Akzelerierte Teilbrustbestrahlung mit interstitieller Multikatheter-Brachytherapie

Eine valide Therapieoption für Mammakarzinompatientinnen mit niedrigem Risikoprofil?

David Krug

Online publiziert: 5. Dezember 2015
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2015

Hintergrund Die interstitielle Multikatheter-Brachytherapie (MK-BRT) ist eine seit langem erprobte und vielseitige hochkonformale Bestrahlungstechnik. Zum Einsatz kam sie bisher vor allem zur Boost-Applikation im Rahmen der brusterhaltenden Therapie (BET) des Mammakarzinoms oder für Rebestrahlungen bei In-Brust-Rezidiven. Zahlreiche Phase-II- und eine randomisierte Phase-III-Studie belegten bereits ihre Durchführbarkeit, Effektivität und geringe Toxizität. In der hier kommentierten Studie ging es um die Frage, ob eine Teilbrustbestrahlung (PBRT) mit Hilfe der MK-BRT bei Patientinnen mit einem Mammakarzinom niedrigen Risikoprofils die Ganzbrustbestrahlung (WBRT) ersetzen kann.

Material und Methode In der randomisierten Phase-III-Studie der GEC-ESTRO-Gruppe wurden von 2004 bis 2009 1184 Patientinnen mit einem Mammakarzinom niedrigen Risikoprofils oder einem DCIS nach brusterhaltender Operation entweder einer Teilbrustbestrahlung mit MK-BRT oder einer perkutanen WBRT der operierten Brust mit anschließendem Boost des Tumorbetts zugeführt. Einschlusskrite-

rien waren ein Alter >40 Jahre, ein DCIS oder invasives Karzinom ≤ 3 cm, ein tumorfreier Absetzungsrand von mindestens 2 mm (beim invasiven Karzinom) bzw. 5 mm (beim DCIS oder invasiv-lobulären Karzinomen) sowie die Abwesenheit einer lymphovaskulären Invasion (L0 V0) und von Lymphknotenmetastasen (pN0 bzw. pNmi). Bei Patientinnen mit DCIS musste es sich um Tumoren mit niedrigem oder intermediärem Risiko gemäß des Van-Nuys-Prognoseindex handeln. Die Ausschlusskriterien waren Multifokalität, Hautinfiltration, Morbus Paget und das Vorhandensein einer extensiven intraduktalen Komponente. Die MK-BRT konnte im HDR-Verfahren mit 8×4 bzw. $7 \times 4,3$ Gy an 4 Tagen oder als PDR-Therapie mit stündlichen Pulsen von 0,6–0,8 Gy bis zu einer Gesamtdosis von 50 Gy erfolgen. Das Zielvolumen beinhaltete das Tumorbett mit einem Sicherheitssaum von mindestens 2 cm unter Berücksichtigung der Absetzungsänder. Die perkutane Radiotherapie wurde mit 50–50,4 Gy in 25–28 Fraktionen und einem sequentiellen Boost von 5×2 Gy verabreicht. Es handelte sich um eine Nichtunterlegenheitsstudie; die Schwelle wurde hier bei einer Differenz von 3% in Bezug auf die Lokalrezidivrate, die gleichzeitig den primären Endpunkt darstellte, angelegt. Die Daten wurden nach der tatsächlich erhaltenen Therapie („per protocol“ oder „as treated“) ausgewertet und präsentiert. Das mediane Follow-up lag bei 6,6 Jahren.

Ergebnisse Insgesamt handelte es sich bei den Patientinnen um ein Niedrig-Risiko-Kollektiv. Das mediane Alter betrug 62 Jahre. Die Mehrheit der Frauen hatte ein Karzinom <2 cm mit positivem Östrogen- und/oder Progesteronrezeptorstatus. Ein DCIS lag bei nur 60 Frauen vor. Rund 90% der Patientinnen erhielten eine adjuvante Systemtherapie, meist bestehend aus einer alleinigen endokrinen Therapie; nur etwa 10% erhielten eine adjuvante Chemotherapie. Die kumulative Lokalrezidivrate betrug 5 Jahre nach der

Originalpublikation Strnad V, Ott OJ, Hildebrandt G et al (2015) 5-year results of accelerated partial breast irradiation using sole interstitial multicatheter brachytherapy versus whole-breast irradiation with boost after breast-conserving surgery for low-risk invasive and in-situ carcinoma of the female breast: a randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet* [Epub ahead of print]

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

perkutanen Radiotherapie 0,92%, nach MK-BRT 1,44%. Die Nichtunterlegenheit konnte damit belegt werden. Auch bezüglich regionärer Rezidive, kontralateraler Karzinome und Sekundärmalignomen bestanden keine signifikanten Unterschiede. Das brustkrebspezifische Überleben war mit >95% nach 5 Jahren in beiden Gruppen exzellent. Die kutane und subkutane Spättoxizität war nach MK-BRT insgesamt geringer. Ein signifikanter Unterschied zugunsten der MK-BRT zeigte sich aber nur für Schmerzen der Grade 2–3 im Bereich der behandelten Brust. Grad-4-Toxizitäten traten nicht auf. Ergebnisse zur Kosmetik wurden nicht berichtet.

Schlussfolgerung der Autoren Effektivität und Sicherheit der MK-BRT sind bestätigt. Die MK-BRT ist eine valide Therapieoption für Patientinnen mit Mammakarzinomen niedrigen Risikoprofils.

Kommentar

Kaum eine Thematik hat in den letzten Jahren eine ähnlich kontroverse Diskussion in der strahlentherapeutischen Community hervorgerufen wie die Teilbrustbestrahlung. Bedingt war das vor allem durch die hitzig geführte Debatte um die intraoperative Radiotherapie (IORT) und die TARGET-A-Studie, die zwar formell eine Nichtunterlegenheit der IORT mit 50-kV-Photonen (mit risikoadaptierter perkutaner Radiotherapie) gegenüber der perkutanen Ganzbrustbestrahlung gezeigt hatte [1], aber vielfach aufgrund der ungeklärten Radiobiologie, der kurzen Nachbeobachtung des Gesamtkollektivs und des statistischen Designs kritisiert wurde [2]. Auch die italienische ELIOT-Studie ergab trotz einer signifikant höheren Lokalrezidivrate im IORT-Arm formell eine Äquivalenz der Elektronen-IORT mit der perkutanen Ganzbrustbestrahlung [3]. Dies wurde statistisch durch die großzügig gewählte Äquivalenzschwelle ermöglicht und wahrscheinlich durch die vergleichsweise wenig restriktiven Einschlusskriterien bedingt. Für die perkutane Teilbrustbestrahlung per se stehen die Langzeitergebnisse der großen randomisierten Studien (RAPID, NSABP B-39/TOG 0413, IMPORT LOW) noch aus, allerdings waren zumindest erste Zwischenanalysen für Kosmetik und Toxizität, z. B. in der RAPID-Studie, negativ [4]. Möglicherweise lassen sich hier aber mit Hilfe der IMRT bessere kosmetische Ergebnisse erzielen; erste Daten zur Effektivität und Toxizität wurden kürzlich aus Italien publiziert [5].

Etwas in Vergessenheit geraten war währenddessen, dass mit der MK-BRT eine seit Langem bewährte und vielseitige Technik zur Verfügung steht, für die im Vergleich zu den anderen genannten Verfahren der Teilbrustbestrahlung die größte kumulative Erfahrung vorliegt. Vor allem die

ungarische randomisierte Phase-III-Studie zeigte mit einem Follow-up von 10 Jahren vergleichbare Ergebnisse der Teilbrustbestrahlung mit Hilfe der MK-BRT (nur eine Minderheit der Frauen hatte eine perkutane Teilbrustbestrahlung mit Elektronen) und der perkutanen WBRT mit 5–6% Lokalrezidiven und gleichzeitig besserem kosmetischem Outcome im Brachytherapie-Arm [6]. Die Erfahrungen mit der Teilbrustbestrahlung bei DCIS sind hingegen unabhängig von der eingesetzten Technik gering und beschränken sich aktuell auf monozentrische, retrospektive Serien [7].

Anlass zur Kritik an der GEC-ESTRO-Arbeit gibt es kaum. Die Studie wurde kritisch und verantwortungsvoll geplant und sorgfältig durchgeführt. Insbesondere werden auch die statistischen Hintergründe in der Appendix ausführlich dargestellt. Nichtsdestotrotz sollte an dieser Stelle auf die Limitationen und Besonderheiten von Nichtunterlegenheitsstudien verwiesen werden [8, 9]. Wegen des Wechsels aufgrund individueller Patientenwünsche zwischen den beiden Behandlungsarmen werden die Daten als Per-Protocol-Analyse präsentiert. Im Anhang findet sich allerdings auch eine Intention-to-treat-Auswertung, die ebenfalls die Nichtunterlegenheit belegt. Aufgrund der geringen Anzahl an Rezidiven ist eine detaillierte multivariate Subgruppenauswertung aktuell nicht möglich.

Fazit

Die MK-BRT ist bei entsprechender Patientenselektion und sorgfältiger Planung und Durchführung eine ernstzunehmende Therapiealternative für Patientinnen mit Mammakarzinomen niedrigen Risikoprofils. Ein neuer Standard wird durch die hier vorgestellte GEC-ESTRO allerdings wohl nicht definiert. Beachtet werden sollten aber auch hier das weitere Follow-up sowie die angekündigten Auswertungen zu Kosmetik, Lebensqualität und Toxizität. Übrigens belegen die in der GEC-ESTRO-Studie präsentierten Rezidivraten nach adjuvanter Ganzbrustbestrahlung mit Boost [10] gemeinsam mit den Ergebnissen aus den Standardarmen anderer prospektiv randomisierter Studien der letzten Jahre eindrucksvoll, dass sich die 5-Jahres-Lokalrezidivrate heutzutage bei entsprechender Patientenselektion im Bereich von <2% bewegt und damit die Messlatte für jede Änderung der klinischen Praxis hoch liegt.

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

- Vaidya JS, Wenz F, Bulsara M et al (2014) Risk-adapted targeted intraoperative radiotherapy versus whole-breast radiotherapy for breast cancer: 5-year results for local control and overall survival from the TARGIT-A randomised trial. *Lancet* 383:603–613
- Zietman A (2015) Letters regarding the TARGIT-a trial: the editor's introduction. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 92:951–952
- Veronesi U, Orecchia 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
- Olivotto IA, Whelan TH, Parpia S et al (2013) Interim cosmetic and toxicity results from RAPID: a randomized trial of accelerated partial breast irradiation using three-dimensional conformal external beam radiation therapy. *J Clin Oncol* 31:4038–4045
- Livi L, Meattini I, Marrazzo L et al (2015) Accelerated partial breast irradiation using intensity-modulated radiotherapy versus whole breast irradiation: 5-year survival analysis of a phase 3 randomised controlled trial. *Eur J Cancer* 51:451–463
- Polgár C, Fodor J, Major T et al (2013) Breast-conserving therapy with partial or whole breast irradiation: ten-year results of the Budapest randomized trial. *Radiother Oncol* 108:197–202
- Vicini F, Shah C, Ben Wilkinson J et al (2013) Should ductal carcinoma in situ [DCIS] be removed from the ASTRO consensus panel cautionary for off-protocol use of accelerated partial breast irradiation [APBI]? A pooled analysis of outcomes for 300 patients, with DCIS treated with APBI. *Ann Surg Oncol* 20:1275–1281
- Burotto M, Prasad V, Fojo T (2015) Non-inferiority trials: why oncologists must remain wary. *Lancet Oncol* 16:364–366
- Vaidya JS, Bulsara M, Wenz F et al (2015) Pride, prejudice, or science: attitudes towards the results of the TARGIT-A trial of targeted intraoperative radiation therapy for breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 92:491–497
- Strnad V, Ott OJ, Hildebrandt G et al (2015) 5-year results of accelerated partial breast irradiation using sole interstitial multicatheter brachytherapy versus whole-breast irradiation with boost after breast-conserving surgery for low-risk invasive and in-situ carcinoma of the female breast: a randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet*. doi:10.1016/S0140-6736(15)00471-7

Verbesserte Prognose für symptomfreie ältere Frauen mit einem durch Mammographie detektiertem Mammakarzinom?

Alexander Katalinic

Online publiziert: 7. Dezember 2015
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2015

Ziel der Arbeit Evaluation der Charakteristika und des Verlaufs von Mammakarzinomen bei Patientinnen, 75 Jahre und älter, deren Karzinome mit der Mammographie detektiert wurden, also einer Altersgruppe, die nicht in Effektivitätsstudien zum Mammographie-Screening eingeschlossen ist.

Material und Methoden Prospektive Kohortenstudie mit Patientinnen im Alter von 75 Jahren und älter mit primärem Mammakarzinom im Stadium 0–IV (von 1990–2011), identifiziert aus dem Patientenregister der Autoren ($n=1162$). Zum Zeitpunkt der Diagnose wurden Stadium, Behandlung und Detektionsmodus (durch Patientin, Arzt oder Mammographie) erhoben.

Ergebnisse Unter den mindestens 75-jährigen Patientinnen mit Brustkrebs nahm der Anteil an Tumoren, die mit Hilfe der Mammographie detektiert wurden (M×D), im Beobachtungszeitraum 1990 bis 2011 zu (von 49% auf 70%; $p<0,001$). M×D waren häufiger im Stadium I (62%), während diejenigen Tumoren, die von der Patientin oder dem Arzt entdeckt wurden (P×D) häufiger im Stadium II oder III waren (59%). Im Untersuchungszeitraum nahmen die Karzinome im Stadium II um 8% ab, die Karzinome

im Stadium 0 aber um 15% zu ($p<0,001$). Patientinnen mit invasivem Brustkrebs in der M×D-Gruppe wurden im Vergleich zur P×D-Gruppe seltener mastektomiert und seltener chemotherapiert ($p<0,001$). M×D-Patientinnen mit invasivem Brustkrebs erfreuten sich eines signifikant besseren krankheitsspezifischen 5-Jahres-Überlebens (97 vs. 87%).

Schlussfolgerung der Autoren Da bei älteren Patientinnen die durch Mammographie detektierten Mammakarzinome in einem früheren Stadium erkannt wurden, eine weniger intensive Therapie benötigten und ihre Trägerinnen ein besseres krankheitsspezifisches Überleben aufwiesen (verglichen mit den durch die Patientinnen selbst oder die Ärzte zuerst diagnostizierten Karzinome), lassen sich die Vorteile der Mammographie, wie sie bei jüngeren Frauen beobachtet werden, auch auf ältere Frauen (≥ 75 Jahre) übertragen.

Kommentar

Malmgren et al. legen eine qualitativ hochwertige Registerstudie vor, in der Frauen im Alter von 75 Jahren und älter mit Mammakarzinom anhand des Detektionsmodus in zwei Gruppen unterschieden und anschließend hinsichtlich Tumorcharakteristika und Prognose untersucht wurden. In der einen Gruppe befanden sich symptomlose Frauen, bei denen Brustkrebs mittels einer Routinemammographie entdeckt wurde (M×D), in der anderen Gruppe führten die von den Patientinnen oder dem Arzt festgestellten Symptome zur Brustkrebsdiagnose (P×D). Erwartungsgemäß, ja schon fast zwangswise, fanden sich in der P×D-Gruppe mehr fortgeschrittene Karzinome, die dann häufiger der Mastektomie und Chemotherapie bedurften. Als Folge der ungünstigeren Stadienverteilung ergab sich für die Patientinnen der P×D-Gruppe auch zwangsläufig

Originalpublikation Malmgren JA, Parikh J, Alwood MK, Kaplan HG (2014) Improved prognosis of women aged 75 and older with mammography-detected breast cancer. *Radiology* 273:686–694

Prof. Dr. A. Katalinic (✉)
Institut für Sozialmedizin und Epidemiologie,
Universität zu Lübeck,
Ratzeburger Allee 160,
23562 Lübeck, Deutschland
E-Mail: alexander.katalinic@uksh.de

ein schlechteres krankheitsspezifisches Überleben. Die besseren Überlebenschancen der M×D-Patientinnen interpretierten die Autoren daraufhin als Effektivitätsnachweis der Früherkennungsmammographie.

Der deskriptive Vergleich des Überlebens von Gruppen von Erkrankten, detektiert durch Früherkennung oder Symptome, ist sicherlich interessant, aber zur sicheren Bewertung der Effektivität einer Früherkennungsuntersuchung nur bedingt geeignet [1]. Wir müssen uns darüber im Klaren sein, dass eine verbesserte Überlebenszeit möglicherweise ein trügerischer Beweis für die Effektivität einer Früherkennungsuntersuchung ist. In der Literatur sind Biases (Verzerrungen) in der Evaluation von Früherkennungsmaßnahmen beschrieben, aufgrund derer trotz günstigerer Stadien und besserem Überleben keine Mortalitätsreduktion zu beobachten ist. Zu nennen sind hier der „Lead Time Bias“ (Vorverlegung des Diagnosezeitpunkts mit artifizieller Verlängerung der Überlebenszeit ohne echten Lebenszeitgewinn) und der „Length Time Bias“ (Entdeckung von langsam wachsenden Tumoren mit einer a priori günstigeren Überlebenszeit). Diese beiden Bias-Formen führen zu scheinbar längerem Überleben, ohne dass dabei die Sterblichkeit sinkt. Diese Bias-Formen werden in der Arbeit nur unzureichend berücksichtigt und diskutiert. Die eigentlich wichtige Fragestellung nach der Reduktion der krankheitsspezifischen Mortalität wird aber nicht thematisiert, nämlich: Ist die Brustkrebssterblichkeit in einer Gruppe von asymptomatischen Frauen ≥ 75 Jahre, die sich einer Mammographie unterzogen, niedriger als in einer vergleichbaren Gruppe ohne Mammographie?

Leider werden in der Arbeit auch weitere mögliche Verzerrungsmöglichkeiten nicht diskutiert. Beispielsweise ist bei der Gruppe der M×D-Frauen eine positive Selbstselektion (Self Selection Bias) nicht auszuschließen. Frauen, die eine Früherkennungsmammographie bekamen, könnten einen höheren Sozialstatus und weniger Komorbidität haben, früher an einem regulären Mammographie-Screening teilgenommen haben oder einen günstigeren Lebensstil und eine bessere Compliance bei der Therapie aufweisen. Damit würde die Zugehörigkeit zur M×D-Gruppe a priori mit einer verbesserten Prognose einhergehen. Diese Verzerrungsmöglichkeiten sollten zumindest einmal diskutiert werden, auch in der wissenschaftlichen Community.

Jetzt könnte man auch noch mit den günstigeren Tumorstadien in der M×D-Gruppe argumentieren. Eine solche alleinige Betrachtung von Prozentzahlen kann aber in die Irre führen. Man stelle sich vor, nach Einführung eines Screenings stiege die Zahl der günstigen Stadien, die Zahl von fortgeschrittenen Stadien in einer Population bliebe aber konstant. Was passiert dann? Die Prozentzahl für die ungünstigen Stadien geht zurück, obwohl ihre absolute Zahl konstant ist. Der prozentuale Rückgang ist damit nur scheinbar positiv zu werten.

Letzter Punkt, und direkt mit dem vorangehenden verbunden, ist die Nichtberücksichtigung der Überdiagnoseproblematik. Unter Überdiagnosen sind Tumoren zu verstehen, die ohne Früherkennung unerkannt geblieben und auch zu Lebzeiten nicht symptomatisch geworden wären. Die Autoren geben beispielsweise für eine 80-jährige Frau eine Lebenserwartung von 9 Jahren an. Wird nun bei einer 80-Jährigen ein kleiner Tumor oder ein DCIS entdeckt, ist die Wahrscheinlichkeit zu berücksichtigen, dass dieser in der verbleibenden Lebensspanne nie Beschwerden verursacht hätte bzw. lebenslimitierend geworden wäre. Angesichts eines Anteils von 19% für DCIS und 62% für invasive Karzinome im Stadium I (Tumor < 2 cm, keine Lymphknoten- oder Fernmetastasen) ist davon auszugehen, dass sich unter den M×D ein relevanter Anteil an Überdiagnosen verbirgt, die zwangsläufig wieder zu einer „künstlichen“ Erhöhung des Überlebens in dieser Gruppe führen. Überdiagnosen sind daher bei der Interpretation von Ergebnissen unbedingt mit zu berücksichtigen.

Fazit

Zusammenfassend ist die Frage, ob die systematische Mammographie bei asymptomatischen Frauen ≥ 75 Jahre tatsächlich die Mortalität verringert, mit dem gewählten Studiendesign der Publikation nicht zu beantworten. Wollte man diese Frage mit guter Evidenz beantworten, müsste eine bevölkerungsbezogene, randomisierte, kontrollierte Studie durchgeführt werden. Insofern ist das Ergebnis der hier diskutierten Studie nur als Hinweis zu deuten, der weiter mit hoher Evidenz abzusichern ist. Die WHO sieht zwar eine positive Evidenz für die Altersgruppe zwischen 70 und 74 Jahren, doch ob diese in das ältere Alterssegment übertragbar ist, bleibt unklar [2].

Dennoch scheint die Empfehlung der S3-Leitlinie zur Brustkrebsfrüherkennung, dass sich nämlich Frauen ab dem 70. Lebensjahr unter Berücksichtigung des persönlichen Risikoprofils, des Gesundheitszustands und der Lebenserwartung regelmäßigen Mammographien unterziehen sollten, gerechtfertigt [3], insbesondere wenn die betreffende Frau vor dem 70. Lebensjahr regelmäßig am Mammographie-Screening teilnahm. Die Gefahr von Überdiagnosen mit Mammographie dürfte dann durch das bereits erfolgte „Wegfischen“ von Befunden in den Vorjahren gering sein. Bei symptomlosen Frauen ab dem 75. Lebensjahr, die bislang nicht an einer Brustkrebsfrüherkennung teilgenommen haben, sollte auf eine Früherkennungsmammographie eher verzichtet werden. Hier ist mit mehr Schaden (insbesondere Überdiagnosen) als mit Nutzen zu rechnen. Dies sollte solange gelten, bis durch hochqualitative Studien ein günstiges Nutzen-Schaden-Verhältnis gezeigt wird.

Alexander Katalinic, Lübeck

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt A. Katalinic gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren.

2. Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, Benbrahim-Tallaa L, Bouvard V, Bianchini F et al (2015) Breast-cancer screening—viewpoint of the IARC Working Group. *N Engl J Med* 372:2353–2358
3. Albert U (Hrsg) (2008) Stufe-3-Leitlinie Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland, 1. Aktualisierung 2008. München, Zuckschwerdt Verlag

Literatur

1. IARC (2002) Breast Cancer Screening – IARC handbook of cancer prevention, Bd. 7. Lyon, IARC Press

Keine Verbesserung des progressionsfreien Überlebens von Patienten mit lokal fortgeschrittenem NSCLC durch konsolidierende Chemotherapie nach simultaner Radiochemotherapie

Nadja Ebert · Michael Baumann

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

Hintergrund. Ziel dieser randomisierten Phase-III-Studie war es, die Effektivität einer konsolidierenden Chemotherapie (CC) mit Docetaxel und Cisplatin (DP) nach simultaner Radiochemotherapie (RCT) mit denselben Zytostatika bei lokal fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinomen (LA-NSCLC) zu ermitteln.

Patienten und Methode. Die Patienten wurden entweder zur alleinigen CCRT (Beobachtungsarm) oder zu RCT gefolgt von einer CC (Konsolidierungsarm) randomisiert. Die RCT wurde mit Docetaxel (20 mg/m²) und Cisplatin (20 mg/m²) einmal wöchentlich für 6 Wochen simultan zur Strahlentherapie mit einer Gesamtdosis von 66 Gy in 33 Fraktionen appliziert. Im Konsolidierungsarm erhielten die Patienten weitere 3 Zyklen DP (jeweils 34 mg/m² an Tag 1 und 8, alle 3 Wochen). Primärer Endpunkt war eine Verbesserung des progressionsfreien Überlebens (PFS) um 40% im Vergleich zum Beobachtungsarm.

Ergebnisse. Von Oktober 2005 bis April 2011 wurden 437 Patienten randomisiert. Nach Studieneinschluss erhielten 17 Patienten aufgrund einer Rücknahme der Ein-

verständniserklärung oder Nichterfüllung der Einschlusskriterien keine RCT. Damit verblieben 420 Patienten für die Analyse (211 für den Beobachtungsarm; 229 für den Konsolidierungsarm). Die Patientencharakteristika waren in beiden Armen vergleichbar. Im Konsolidierungsarm erhielten 143 Patienten (68%) die CC, von diesen komplettierten 88 (62%) die geplanten 3 Zyklen. Das mediane PFS betrug 8,1 Monate im Beobachtungsarm und 9,1 Monate im Konsolidierungsarm [Hazard Ratio (HR) 0,91; 95%-Vertrauensbereich (VB) 0,73–1,12; $p=0,36$]. Das mediane Gesamtüberleben lag jeweils bei 20,6 und 21,8 Monaten im Beobachtungs- bzw. Konsolidierungsarm (HR 0,91; 95%-VB 0,72–1,25; $p=0,44$).

Schlussfolgerung der Autoren. Eine konsolidierende Chemotherapie mit Docetaxel und Cisplatin nach simultaner Radiochemotherapie mit denselben Substanzen verlängert das progressionsfreie Überleben der Patienten mit lokal fortgeschrittenem NSCLC nicht. Die alleinige simultane Radiochemotherapie sollte der Therapiestandard bleiben.

Kommentar

Die Standardtherapie des inoperablen NSCLC im Stadium III ist die simultane oder sequentielle Chemo- und Radiotherapie. Dabei ist die simultane Radiochemotherapie der sequentiellen Chemo- und Radiotherapie durch ein signifikant längeres progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben überlegen [1–3]. Angesichts des trotzdem noch hohen systemischen Rezidivrisikos stellt sich die Frage, ob eine zusätzliche, konsolidierende Chemotherapie diese Situation verbessert. Darauf deuten einige frühere klinische Studien, wie zum Beispiel die Phase-II-Studie von Belani et al. hin [4]. Die vorliegende, hier kommentierte, randomisierte Studie, in die 437 Patienten

Originalpublikation Ahn JS, Ahn YC, Kim JH et al (2015) Multinational randomized phase III trial with or without consolidation chemotherapy using docetaxel and cisplatin after concurrent chemoradiation in inoperable stage III non-small-cell lung cancer. KCSG-LU05-04. *J Clin Oncol* 33:2660–2666

Dr. med. N. Ebert (✉) · Prof. Dr. M. Baumann
Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie,
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Technische Universität
Dresden,
Fetscherstraße 74,
01307 Dresden, Deutschland
E-Mail: Nadja.Ebert@uniklinikum-dresden.de

aus Südkorea und der Volksrepublik China eingebracht und die Daten von 420 Personen ausgewertet wurden, ist eine der bislang größten Studien zu dieser Fragestellung. Die Ergebnisse zeigen nun aber keinen Vorteil durch eine konsolidierende Chemotherapie nach RCT [5].

Einschlusskriterien und Staging-Untersuchungen der Studie entsprachen den internationalen Standards, ebenso das in der Studie applizierte Strahlentherapieeschema mit einer Gesamtdosis von 66 Gy in konventioneller Fraktionierung. Durch eine höhere Gesamtdosis konnte bisher in randomisierten Studien keine Verbesserung der lokalen Tumorkontrolle und des Überlebens erreicht werden [6]. Es wurden die ersten 46 Gy auf das CTV plus Sicherheitsabstände, die weiteren 20 Gy auf das GTV plus Sicherheitsabstände appliziert. Darüberhinausgehende Informationen zur Bestrahlungstechnik sind der Publikation nicht zu entnehmen. Ebenso entsprechen die in der Studie eingesetzten Chemotherapeutika und ihre Dosierung aktuellen Leitlinien. Mit 20 mg/m² liegt die Cisplatin-Dosis innerhalb der empfohlenen Bandbreite von 6 mg/m² täglich bis zu 100 mg/m² im Abstand mehrerer Wochen [3]. In einer Metaanalyse von 9 randomisierten Studien mit individuellen Patientendaten konnte kein signifikanter Unterschied zwischen diesen Applikationsprotokollen und Dosierungen gefunden werden [7].

Im Vergleich zu den kumulativen Cisplatin-Dosen bei der RCT von Kopf-Hals- oder Zervixkarzinomen, die durchschnittlich 200 mg/m² betragen [8, 9], ist die in der Studie von Ahn et al. erreichte Dosis von max. 120 mg/m² über die 6-wöchige Bestrahlungszeit allerdings deutlich geringer. Auch im Vergleich mit Studien zum NSCLC liegt die von Ahn et al. verwendete kumulative Dosis im unteren Bereich [3, 7, 10, 11]. Allerdings wurde hier Docetaxel als Kombinationspartner für Cisplatin eingesetzt. In einer früheren Untersuchung wurde bei der simultanen RCT Docetaxel in einer Dosis von 20 mg/m² appliziert [12]. Im Rahmen der konsolidierenden Chemotherapie erfolgte eine Dosissteigerung auf 75 mg/m², jedoch wurde diese zumeist nur als Monotherapie verabreicht [10–12]. Im Vergleich dazu ist die von Ahn et al. verwendete Dosis für die konsolidierende Chemotherapie mit 35 mg/m² erheblich geringer, allerdings in Kombination mit Cisplatin. In einer Studie zur konsolidierenden Chemotherapie nach primärer RCT an Kopf-Hals-Tumoren wurden Dosen von 75 mg/m² für Cisplatin und Docetaxel verwendet. Dabei kam es zu hohen Toxizitäten [13]. Zusammenfassend gibt es zur RCT mit Cisplatin und Docetaxel sowie anschließender konsolidierender Chemotherapie bislang nur sehr wenige und noch dazu sehr heterogene Daten. Die guten Ergebnisse der RCT in der Studie von Ahn et al. mit einem medianen Überleben von 20 Monaten und einer 5-Jahres-Überlebensrate von etwa 20% sprechen allerdings für eine insgesamt gute Wirksamkeit und Qualität der in der Studie durchgeführten Behandlung.

Beim Design einer konsolidierenden Chemotherapie besteht ebenso weitgehende Uneinheitlichkeit [3, 7, 8]. Das größte Risiko im Vergleich zur alleinigen Radiochemotherapie ist hierbei die zusätzliche Toxizität [4, 5]. Oftmals können deshalb nicht alle geplanten Zyklen appliziert werden. So erhielten in der hier kommentierten Studie von Ahn et al. nur 42% der Patienten alle drei konsolidierenden Chemotherapiezyklen und bei 32% konnte die konsolidierende Chemotherapie überhaupt nicht durchgeführt werden. Des Weiteren verstarben 2,9% der Patienten im Therapiearm mit konsolidierender Chemotherapie behandlungsbedingt, in der Kontrollgruppe aber keiner [5].

Die Tatsache, dass nur eine relativ kleine Gruppe von Patienten die komplette konsolidierende Chemotherapie erhielt, könnte als Erklärung für das negative Ergebnis der Studie herangezogen werden, wenn man davon ausgeht, dass nur Patienten mit der kompletten Chemotherapie von einer konsolidierenden Chemotherapie profitieren. Dagegen spricht allerdings, dass auch in der vergleichbaren Phase-III-Studie der Housier Oncology Group, bei der 80% der Patienten die geplanten 3 Zyklen einer konsolidierenden Chemotherapie mit Docetaxel als Monotherapie erhielten, kein Vorteil gegenüber einer alleinigen RCT erzielt werden konnte. Diese Studie wurde übrigens vorzeitig beendet, weil aufgrund einer Interimsanalyse nach 147 rekrutierten Patienten nicht mehr zu erwarten war, dass sich das Behandlungsergebnis im experimentellen Arm noch verbessern würde, wenn man die Studie weiterführt [11]. Auch eine japanische Analyse gepoolter Literaturdaten aus dem Jahr 2013 erbrachte keinen signifikanten Überlebensvorteil durch eine konsolidierende Chemotherapie [14]. Alle bisherigen Untersuchungen, einschließlich der aktuellen Studie, verliefen somit bezüglich der konsolidierenden systemischen Chemotherapie nach RCT negativ [5, 11, 14].

Fazit

Derzeit gibt es keine Evidenz dafür, dass eine konsolidierende Chemotherapie nach Radiochemotherapie lokal fortgeschrittener NSCLC die Behandlungsergebnisse bezüglich eines progressionsfreien Überlebens bzw. Gesamtüberlebens verbessern könnte. Ganz im Gegenteil: Es müssen erhebliche und zum Teil unbeherrschbare Toxizitäten erwartet werden. Die Beobachtung, dass bei operierten lokal fortgeschrittenen NSCLC eine postoperative Chemotherapie u. U das Überleben verbessert [15], kann nicht auf die radioonkologische Situation übertragen werden. Therapeutischer Standard bei Vorliegen eines inoperablen, lokal fortgeschrittenen und in kurativer Intention zu behandelnden NSCLC bleibt die alleinige simultane Radiochemotherapie.

Nadja Ebert und Michael Baumann, Dresden

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt N. Ebert und M. Baumann geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

- Zatloukal P, Petruzella L, Zemanova M, Havel L, Janku F, Judas L, Kubik A, Krepela E, Fiala P, Pecan L (2004) Concurrent versus sequential chemoradiotherapy with cisplatin and vinorelbine in locally advanced non-small cell lung cancer: a randomized study. *Lung Cancer* 46:87–98
- Curran WJ, Paulus R, Langer CJ, Komaki R, Lee JS, Hauser S, Movsas B, Wasserman T, Rosenthal SA, Gore E, Machtay M, Sause W, Cox JD (2011) Sequential vs concurrent chemoradiation for stage III non-small cell lung cancer: randomized phase iii trial RTOG 9410. *J Natl Cancer Inst* 103:1452–1460
- Auperin A, Le Pechoux C, Rolland E, Curran WJ, Furuse K, Fournel P, Belderbos J, Clamon G, Ulutin HC, Paulus R, Yamanaka T, Bozonnet M-C, Uitterhoeve A, Wang X, Stewart L, Arriagada R, Burdett S, Pignon J-P (2010) Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 28:2181–2190
- Belani CP, Choy H, Bonomi P, Scott C, Travis P, Haluschak J, Curran WJ (2005) combined chemoradiotherapy regimens of paclitaxel and carboplatin for locally advanced non-small-cell lung cancer: a randomized phase II locally advanced multi-modality protocol. *J Clin Oncol* 23:5883–5891
- Ahn JS, Ahn YC, Kim J-H, Lee CG, Cho EK, Lee KC, Chen M, Kim D-W, Kim H-K, Min YJ, Kang J-H, Choi J-H, Kim S-W, Zhu G, Wu Y-L, Kim SR, Lee KH, Song HS, Choi Y-L, Sun J-M, Jung S-H, Ahn M-J, Park K (2015) Multinational randomized phase III trial with or without consolidation chemotherapy using docetaxel and cisplatin after concurrent chemoradiation in inoperable stage III non-small-cell lung cancer: KCSG-LU05-04. *J Clin Oncol* 33:2660–2666
- Bradley JD, Paulus R, Komaki R, Masters G, Blumenschein G, Schild S, Bogart J, Hu C, Forster K, Magliocco A, Kavadi V, Garces YI, Narayan S, Iyengar P, Robinson C, Wynn RB, Koprowski C, Meng J, Beitler J, Gaur R, Curran WJ, Choy H (2015) Standard-dose versus high-dose conformal radiotherapy with concurrent and consolidation carboplatin plus paclitaxel with or without cetuximab for patients with stage IIIA or IIIB non-small-cell lung cancer (RTOG 0617): a randomised, two-by-two factorial phase 3 study. *Lancet Oncol* 16:187–199
- Auperin A, Le Pechoux C, Pignon JP, Koning C, Jeremic B, Clamon G, Einhorn L, Ball D, Trovo MG, Groen HJM, Bonner JA, Le Chevalier T, Arriagada R (2006) Concomitant radio-chemotherapy based on platin compounds in patients with locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): a meta-analysis of individual data from 1764 patients. *Ann Oncol* 17:473–483
- Pignon J-P, le Maître A, Bourhis J (V) Meta-analyses of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 69:S112–S114
- Chemoradiotherapy for Cervical Cancer Meta-Analysis Collaboration (2008) Reducing uncertainties about the effects of chemoradiotherapy for cervical cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 18 randomized trials. *J Clin Oncol* 26:5802–5812
- Gandara DR, Chansky K, Albain KS, Leigh BR, Gaspar LE, Lara PN, Burris H, Gumerlock P, Kuebler JP, Bearden JD, Crowley J, Livingston R (2003) Consolidation docetaxel after concurrent chemoradiotherapy in stage IIIB non-small-cell lung cancer: phase II Southwest Oncology Group Study S9504. *J Clin Oncol* 21:2004–2010
- Hanna N, Neubauer M, Yiannoutsos C, McGarry R, Arseneau J, Ansari R, Reynolds C, Govindan R, Melnyk A, Fisher W, Richards D, Bruetman D, Anderson T, Chowhan N, Nattam S, Mantravadi P, Johnson C, Breen T, White A, Einhorn L (2008) Phase III study of cisplatin, etoposide, and concurrent chest radiation with or without consolidation docetaxel in patients with inoperable stage III non-small-cell lung cancer: the Hoosier Oncology Group and U.S. Oncology. *J Clin Oncol* 26:5755–5760
- Jain AK, Hughes RS, Sandler AB, Dowlati A, Schwartzberg LS, Dobbs T, Schlabach L, Wu J, Muldowney NJ, Choy H (2009) A phase II study of concurrent chemoradiation with weekly docetaxel, carboplatin, and radiation therapy followed by consolidation chemotherapy with docetaxel and carboplatin for locally advanced inoperable non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Thorac Oncol* 4:722–727
- Lee KC, Lee SH, Lee Y, Park SH, Park J, Cho EK, Shin DB, Lee JH, Kim DY, Kim ST (2008) Prospective pilot study of consolidation chemotherapy with docetaxel and cisplatin after concurrent chemoradiotherapy for advanced head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 71:187–191
- Tsujino K, Kurata T, Yamamoto S, Kawaguchi T, Kubo A, Isa S, Hasegawa Y, Ou SH, Takada M, Ando M (2013) Is consolidation chemotherapy after concurrent chemo-radiotherapy beneficial for patients with locally advanced non-small-cell lung cancer? A pooled analysis of the literature. *J Thorac Oncol* 8:1181–1189
- NSCLC Meta-analyses Collaborative Group (2010) Adjuvant chemotherapy, with or without postoperative radiotherapy, in operable non-small-cell lung cancer: two meta-analyses of individual patient data. *Lancet* 375:1267–1277

Prognosebestimmung mit Genexpressionsanalysen

Konsequenzen für die Indikation zur Radiotherapie?

René Baumann · David Krug

Online publiziert: 8. Dezember 2015
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2015

Hintergrund Die Indikation zu einer adjuvanten Therapie beruht immer auf einer Risikoanalyse (Prognoseabschätzung) und der Kenntnis über die generelle Wirksamkeit der weiteren Therapie. Seit etlichen Jahren gibt es Bemühungen, die Indikation zur adjuvanten Therapie anhand von molekularen prognostischen und prädiktiven Faktoren noch besser zu präzisieren. Beim Mammakarzinom wird bereits die Unterscheidung in molekulare Subgruppen bzw. eine vereinfachte Einteilung in drei Gruppen (ER-positiv, HER-2-positiv, triple negativ) bei der Therapieentscheidung zur adjuvanten medikamentösen Therapie berücksichtigt. Weitere Verbesserungen im Bereich der hormonrezeptor-positiven Tumore werden durch Genexpressionsanalysen erwartet. Verschiedene Testsysteme sind im Einsatz [z. B. OncoType DX, EndoPredict (EP), Mammaprint, Prosigna] und werden voraussichtlich demnächst größere praktisch-klinische Bedeutung erlangen. In den aktuellen

AGO-Leitlinien wird eine Testung dann empfohlen, wenn anhand klassischer klinischer und tumorbiologischer Faktoren keine eindeutige Entscheidung zugunsten oder gegen eine adjuvante Chemotherapie möglich ist. Bisher gibt es wenige Daten zur Frage, ob diese Verfahren auch zur Bewertung des lokalen Rückfallrisikos geeignet sind und ob sie eine prädiktive Aussagekraft bezüglich des Nutzens einer Radiotherapie haben. Damit haben sich jetzt Fitzal und Mitarbeiter auseinandergesetzt [4].

Patientinnen und Methoden Analysiert wurde in dieser Studie eine Subgruppe von 1324 Patientinnen, die in der österreichischen ABCSG-8-Studie (Rekrutierung 1996–2004, $N=3713$) behandelt wurden. Die initiale Fragestellung dieser prospektiven randomisierten ABCSG-8-Studie bezog sich auf die antihormonelle Therapie (Tamoxifen, gefolgt von Anastrozol versus Tamoxifen allein) bei postmenopausalen, hormonrezeptor-positiven Brustkrebspatientinnen. Die Lokaltherapie war, wenn möglich, eine brusterhaltende Operation (BET): Tumorektomie plus SN-Biopsie, Axilladissektion bei positivem SN, adjuvante Radiotherapie (RT) der Brust als Standard. Bei Risikofaktoren war eine Mastektomie als lokale Therapie möglich bzw. empfohlen. Innerhalb der aktuellen Subgruppenanalyse befanden sich 138 brusterhaltend operierte Patientinnen, welche beim Vorliegen von Low-Risk-Tumoren (Durchmesser <3 cm, pN0, G1–2) gemäß einer weiteren Randomisierung keine Radiotherapie nach BET erhalten hatten. Die Gewebeproben (641 der Low-Risk-Gruppe und 683 der High-Risk-Gruppe) wurden in der aktuellen Studie mit dem EP-Test ausgewertet. Dieser RNA-basierte Test analysiert 11 prognoserelevante Gene. Das Ergebnis liefert eine Stratifizierung in eine Niedrig- und eine Hochrisikogruppe bezogen auf die Rezidivwahrscheinlichkeit. Unter Einbeziehung

Originalpublikation Fitzal F, Filipits M, Rudas M et al (2015) The genomic expression test EndoPredict is a prognostic tool for identifying risk of local recurrence in postmenopausal endocrine receptor-positive, her2neu-negative breast cancer patients randomised within the prospective ABCSG 8 trial. *Br J Cancer* 112:1405–1410

Dr. med. R. Baumann (✉)
Klinik für Strahlentherapie,
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel,
Feldstr. 21,
24105 Kiel, Deutschland
E-Mail: rene.pahl@uksh.de

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

klinischer Parameter kann zusätzlich ein sog. EPclin-Score gebildet werden.

Ergebnisse Insgesamt traten 35 Lokalrezidive nach einem Follow-up von 72,5 Monaten auf. Eine Mastektomie verbesserte selbst innerhalb der EP-Hochrisikogruppe die lokale Kontrolle gegenüber einer brusterhaltenden Operation mit adjuvanter Radiotherapie nicht. Es zeigten sich sogar mehr Rezidive nach Mastektomie, wobei der Unterschied allerdings nicht signifikant war ($p=0,357$). Im Vergleich traten 1,4% der Rezidive (0,2% bei „low risk“ und 2,5% bei „high risk“) nach BET mit anschließender RT gegenüber 2,7% Rezidiven (0,9% bei „low risk“ und 2,7% „high risk“) nach Mastektomie auf. Wurde hingegen nach BET auf eine Radiotherapie verzichtet, kam es bei 11,6% der Patientinnen zu einem Rezidiv. Nach der Stratifizierung in EP-Risikoprofile zeigten sich bei Verzicht auf eine adjuvante Radiotherapie in der Hochrisikogruppe 12% Rezidive im Vergleich zu der Niedrigrisikogruppe mit 11,1% Rezidiven. In der multivariaten Analyse wurden nur zwei Parameter als signifikant für das Lokalrezidivrisiko identifiziert, nämlich der Einsatz einer Radiotherapie und das Ergebnis des EP-Tests. Der EP-Test war in der Lage, eine Subgruppe mit niedrigem Lokalrezidivrisiko bei postmenopausalen Patientinnen zu erkennen. Die Trennschärfe des Tests war aber aufgrund der insgesamt niedrigen Risikokonstellation eher gering, das 5-Jahres-Überleben ohne Lokalrezidiv lag bei 98,6% („low risk“) bzw. 96,2% („high risk“). Festzuhalten blieb jedoch, dass die Radiotherapie in beiden Risikokollektiven hocheffektiv war: In der EP-Low-Risk-Gruppe sank die Lokalrezidivrate von 11,1% auf 0,2% ($p<0,001$) und im High-Risk-Arm von 12,0% auf 2,5%.

Schlussfolgerung der Autoren Mit dem Genexpressions-test EndoPredict können Patientinnen mit niedrigem lokalem Rückfallrisiko identifiziert werden. Allerdings wurde auch in diesem sehr günstigen Kollektiv die Rate an Lokalrezidiven durch die Nachbestrahlung signifikant reduziert. Es fand sich keine Patientengruppe, bei der auf eine Radiotherapie verzichtet werden konnte.

Kommentar

Mit den molekularen Analysen von Perou et al. [8] zur Jahrtausendwende wurde eine Einteilung von Mammakarzinomen in genetische Tumorsubtypen möglich. Der Stellenwert dieser Einteilung gewann über die Jahre an Relevanz. Genexpressionsanalysen sind derzeit auf internationalen Kongressen ein wichtiges und intensiv diskutiertes Thema. Etliche Fragen sind aber noch offen, z. B. die Vergleichbarkeit der verschiedenen Testsysteme. Doch ist zu erwarten, dass diese Verfahren vermehrt Eingang in die klinische

Routinediagnostik finden werden. Zurzeit versucht man, mit diesen Tests zu ermitteln, welche Gruppe von Patientinnen keine Chemotherapie benötigt. Insbesondere geht es um solche der Low-Risk-Gruppe (nodal negativ, hormonrezeptor-positiv), innerhalb derer durch das Testergebnis eine kleine Gruppe mit erhöhtem Metastasierungsrisiko (und daraus abgeleiteter Indikation zur Chemotherapie) identifiziert werden kann [1–3]. Hormonrezeptor-positive Tumoren, die einen Anteil von ca. 80% aller Mammakarzinome ausmachen, können durch Multigenanalysen noch genauer unterschieden werden. Betrachtet man beispielsweise den Oncotype-DX-Test, so lassen sich Gruppen mit einem Rezidivrisiko zwischen <5% bis hin zu 16% nach 10 Jahren identifizieren. Das Testergebnis kann damit in Grenzsituationen eine günstige Prognose bestätigen und die Entscheidung gegen eine zusätzliche Chemotherapie erleichtern.

Genetische Tests sind im Allgemeinen jedoch nur für prognostische Aussagen zum Metastasierungsrisiko validiert, teilweise auch nur für 5 Jahre, also ohne Bewertung einer späten Metastasierung. Auch stehen Ergebnisse zum prädiktiven Wert verschiedener Testverfahren für den Nutzen einer adjuvanten Chemotherapie in verschiedenen Risikogruppen noch aus. Hier ist der Abschluss der prospektiven Studien TAILORx, RxPONDER und MINDACT abzuwarten. Ob solche Genexpressionstests auch für die Entscheidung zu einer adjuvanten Radiotherapie hilfreich sind, kann zurzeit nicht beantwortet werden. Zunächst ist nämlich zu klären, ob diese Verfahren überhaupt Informationen zum lokalen Rückfallrisiko geben und nicht nur zum Fernmetastasierungsrisiko.

Dass es Patientinnen mit niedrigem Lokalrezidivrisiko gibt, ist unstrittig [6]. Das betrifft vor allem postmenopausale Patientinnen mit kleinen nodal negativen und hormonrezeptor-positiven Tumoren (häufig identisch mit der von Perou et al. definierten Luminal-A-Subgruppe). Ob ein Genexpressionstest hier zusätzliche Informationen liefert, ist strittig. Daten aus den NSABP-Studien sprechen eher dagegen. Mamounas und Mitarbeiter haben kürzlich bei Patientinnen aus den NSABP-14- und -20-Studien den Oncotype-DX-Test mit der Analyse von 21 Genen bei prä- und postmenopausalen Brustkrebspatientinnen eingesetzt. Bei postmenopausalen Patientinnen, die mit BET und RT behandelt worden waren, konnte der Test keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Lokalrezidivrisikos in der Radiotherapiegruppe identifizieren [6]. Und in der hier kommentierten österreichischen Studie wurden ausschließlich postmenopausale Patientinnen untersucht. Der EP-Test konnte dabei Untergruppen mit unterschiedlichem Lokalrezidivrisiko bei Patientinnen >50 Jahre aufzeigen [4]. Allerdings war auch bei diesen Patientinnen mit niedrigem Risikoprofil nach EP eine RT hocheffektiv und mit einer Mastektomie in beiden Risikoprofilen gleichwertig. Durch die RT wurde so eine fast 100%ige lokale Kontrolle

erreicht! Die wichtigste Aussage der Autoren ist deshalb: EndoPredict ist nicht in der Lage, eine Patientengruppe zu identifizieren, bei der auf eine Radiotherapie verzichtet werden kann. Auch die retrospektive Auswertung einer kanadischen Studie zum Bestrahlungsverzicht hat kürzlich diese Aussage mithilfe eines Panels von fünf immunhistochemischen Parametern bestätigt [5].

Bei Betrachtung der Postmastektomie-Radiotherapie (PMRT) sieht die Datenlage anders aus. Ergebnisse der dänischen Studien deuten darauf hin, dass man mit „molekularen“ Prognosefaktoren sehr wohl Untergruppen definieren kann, welche nicht von einer PMRT profitieren [9]. Das betraf die Untergruppe der HER-2-positiven Tumoren. Hier muss man jedoch kritisch hinterfragen, ob diese Daten aus der Prä-Trastuzumab-Ära auch heute noch gelten. Übrigens war auch in den dänischen PMRT-Studien der Benefit durch die Radiotherapie gerade bei günstigen Gruppen besonders hoch. Weitere Erkenntnisse wird möglicherweise u. a. die derzeit rekrutierende, prospektive einarmige LUMINA-Studie liefern [7], welche Patientinnen ≥ 55 Jahre mit den günstigen Luminal-A-Tumoren im Stadium pT1N0 nach BET untersucht, die alleinig endokrin weiter behandelt werden.

Fazit

Genexpressionstests können die Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie erleichtern und geben zusätzliche Informationen über die Wahrscheinlichkeit von Lokalrezidiven. Bei der Entscheidung für oder gegen eine Radiotherapie sind sie allerdings wenig hilfreich. Insbesondere erlauben sie nicht, Patientinnen zu identifizieren, die nicht von einer Radiotherapie profitieren.

René Baumann, Kiel, und David Krug, Heidelberg

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt R. Baumann und D. Krug geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

1. Dubsy P, Brase JC, Jakesz R et al (2013) The EndoPredict score provides prognostic information on late distant metastases in ERp/HER2- breast cancer patients. *Br J Cancer* 109:2959–2964
2. Dubsy P, Filipits M, Jakesz R et al (2013) EndoPredict improves the prognostic classification derived from common clinical guidelines in ER-positive, HER2-negative early breast cancer. *Ann Oncol* 24:640–647
3. Filipits M, Rudas M, Jakesz R et al (2011) A new molecular predictor of distant recurrence in ER-positive, HER2-negative breast cancer adds independent information to conventional clinical risk factors. *Clin Cancer Res* 18:6012–6020
4. Fitzal F, Filipits M, Rudas M et al (2015) The genomic expression test EndoPredict is a prognostic tool for identifying risk of local recurrence in postmenopausal endocrine receptor-positive, her2neu-negative breast cancer patients randomised within the prospective ABCSG 8 trial. *Br J Cancer* 112:1405–1410
5. Liu FF, Shi W, Done SJ et al (2015) Identification of a low-risk luminal A breast cancer cohort that may not benefit from breast radiotherapy. *J Clin Oncol* 33:2035–2040
6. Mamounas EP, Tang G, Fisher B et al (2010) Association between the 21-gene recurrence score assay and risk of locoregional recurrence in node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer: results from NSABP B-14 and NSABP B-20. *J Clin Oncol* 28:1677–1683
7. Ontario Clinical Oncology Group (OCOG) A Prospective Cohort Study Evaluating Risk of Local Recurrence Following Breast Conserving Surgery and Endocrine Therapy in Low Risk Luminal A Breast Cancer (LUMINA); ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01791829
8. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, Pollack JR, Ross DT, Johnsen H, Akslen LA, Fluge O, Pergamenschikov A, Williams C, Zhu SX, Lonning PE, Borresen-Dale AL, Brown PO, Botstein D (2000) Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 406:747–752
9. Tramm T, Kyndi M, Myrhe S et al (2014) Relationship between the prognostic and predictive value of the intrinsic subtypes and a validated gene profile predictive of loco-regional control and benefit from post-mastectomy radiotherapy in patients with high-risk breast cancer. *Acta Oncol* 53:1337–1346