

Kortikosteroide verkürzen signifikant das Überleben von Patienten mit Glioblastomen nach Bestrahlung und Chemotherapie

Clemens Seidel¹ · Rolf-Dieter Kortmann¹

Online publiziert: 31. August 2017
© Springer-Verlag GmbH Deutschland 2017

Hintergrund der Arbeit. Glioblastome sind die häufigsten und aggressivsten intrazerebralen Tumoren. Die Standardtherapie besteht aus der Resektion, gefolgt von Strahlentherapie mit konkomitanter und adjuvanter Temozolomidtherapie. Kortikosteroide werden oft perioperativ zur Behandlung von Hirnödemen verwendet und dann auch häufig während der weiteren Therapien weitergegeben, insbesondere auch während der Strahlentherapie zur Prophylaxe bzw. Behandlung von Nebenwirkungen. Die Berichte über die Effekte von Kortikosteroiden, wie Dexamethason, auf Zellwachstum in Gliommodellen und auf das Überleben von Patienten erschienen widersprüchlich.

Methode. Zur Ermittlung des prognostischen Effekts von Kortikosteroiden erfolgte eine retrospektive Analyse von Patientenkohorten mit Glioblastomen. Begleitend wurden die Effekte von Dexamethason auf Tumorzellproliferation und -tod an einem spezifischen Glioblastom-Mausmodell untersucht und Gensignaturen bestimmt, die mit diesen Effekten assoziiert sind. Als Kontrolle wurde ein muriner Anti-VEGFA-Antikörper („vascular endothelial growth factor A“) zur Reduktion von Hirnödemen verwendet. Um den Zusammenhang von Dexamethasonexposition und Prognose zu klären, wurde eine dexamethasoninduzierte Gensignatur am Cancer-Genome-Atlas-Glioblastoma-Datensatz verifiziert.

Originalpublikation. Pitter KL, Tamagno I, Alikhyan K et al (2016) Corticosteroids compromise survival in glioblastoma. *Brain* 139:1458–1471

✉ Dr. med. Clemens Seidel
clemens.seidel@medizin.uni-leipzig.de

¹ Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie,
Stephanstraße 9a, 04103 Leipzig, Deutschland

Ergebnisse. Retrospektive klinische Analysen identifizierten den Kortikosteroidgebrauch während der Bestrahlung als unabhängigen Prädiktor für verkürztes Überleben in 3 unabhängigen Patientenkohorten. Eine dexamethasonassoziierte Gensignatur war am Datensatz des Cancer Genome Atlas Glioblastoma mit verkürztem Überleben korreliert. Bei gliomtragenden Mäusen reduzierte eine Vorbehandlung mit Dexamethason die Proliferationsrate, ohne die Lebensfähigkeit der Tumorzellen zu beeinflussen. Jedoch war nach einer Kombination mit Strahlentherapie das Überleben der mit Dexamethason behandelten Tiere vermindert. Im Gegensatz hierzu reduzierte ein Anti-VEGFA-Antikörper die Proliferationsrate und verstärkte den Tumorzelltod, ohne das Überleben nach Bestrahlung zu beeinflussen.

Schlussfolgerung der Autoren. Der Einsatz von Dexamethason beeinträchtigt die Effektivität der Therapie und das Überleben bei Patienten mit Glioblastomen. Antiproliferative Effekte des Dexamethasons wirken vermutlich protektiv gegenüber dem genotoxischen Stress durch Radiotherapie und Chemotherapie. Diese Untersuchung unterstreicht die Bedeutung und Identifikation anderer antiödematöser Substanzen wie z. B. von VEGF-Antagonisten.

Kommentar

Kortikosteroide haben aufgrund ihres ungünstigen Nebenwirkungsprofils ohnehin einen schlechten Ruf. Mit der hier vorgestellten Arbeit erscheint es darüber hinaus obsolet, sie bei Patienten mit Gliomen unkritisch einzusetzen. Insbesondere wird eine erwünschte Prophylaxe von Therapienebenwirkungen durch eine Einschränkung der Lebenserwartung zu teuer erkaufte. Die Autoren zeigen retrospektiv an

3 verschiedenen sehr großen Patientenkohorten wie Stupp-Studie ($n = 573$), Deutsches Gliomnetzwerk (GGN; $n = 832$), Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC; $n = 622$), dass die Einnahme von Kortikosteroiden zu Bestrahlungsbeginn in jeder Kohorte mit einer ungünstigeren Prognose assoziiert war. In der Stupp- und MSKCC-Kohorte wurden mehr als 70 % der Patienten bei Bestrahlungsbeginn mit Steroiden behandelt, in der GGN-Kohorte etwa 45 %. Die initial mit Steroiden behandelten Patienten lebten im Median 7,7 Monate (MSKCC; $p < 0,0001$), 5 Monate (Stupp; $p < 0,0001$) und 3,6 Monate (GGN; $p < 0,001$) kürzer als Patienten, die keine Kortikosteroide erhalten hatten. Signifikante Effekte persistierten auch in der multivariaten Analyse – unter Adjustierung für Resektionsstatus, RPA-Score („recursive partitioning analysis“)/WHO-Score (Weltgesundheitsorganisation), und Alter. Verschieden waren die Effekte in Subgruppen. In der Stupp-Kohorte wurden signifikant schlechtere Prognosen bei den allein mit Bestrahlung therapierten Patienten gesehen, während in der GGN-Kohorte insbesondere bei radiochemotherapierten Patienten eine verschlechterte Prognose nach Steroidgebrauch festgestellt wurde. In der Stupp-Kohorte war die schlechtere Prognose signifikant abhängig von der Steroiddosis. Der größte Unterschied der medianen Überlebenszeit wurde in der GGN-Kohorte nach Kompletterentfernung des Tumors und Radiochemotherapie gesehen ($n = 250$; 24,5 Monate ohne Steroide vs. 15,3 Monate mit Steroiden; $p = 0,006$). Anhand ihrer tierexperimentellen Ergebnisse vermuten die Autoren eine Hemmung der Tumorzellproliferation durch Kortikosteroide und hierdurch eine abnehmende Sensitivität für Radio- und Chemotherapie.

Insgesamt stehen die hier publizierten Ergebnisse im Einklang mit anderen Literaturmitteilungen [1, 2] und sind durch die geballten klinischen Daten und durch Querverbindungen zu Tierexperimenten und Gensignaturen glaubhaft und schlüssig. Vermutlich verschlechtern neben der antiproliferativen Wirkung auch andere Wirkungen von Dexamethason das Therapieansprechen und die Prognose der an einem Glioblastom erkrankten Patienten, z. B. Immunsuppression [2], Blutzuckererhöhung [3, 4], Reparaturinduktion [5, 6].

Fazit

Trotz Ermangelung einer prospektiven, randomisierten Studie ergibt sich eine erdrückende Datenlage gegen den Ein-

satz von Dexamethason bei Patienten mit Glioblastom. Die Ergebnisse sind nicht einfach wegzudiskutieren, da die Einbußen an Lebenserwartung in der Größenordnung von vielen Monaten liegen. Für uns Therapeuten ergeben sich folgende Konsequenzen:

1. Keine prophylaktische Gabe von Steroiden vor und während einer Radio- oder Radiochemotherapie von malignen Gliomen, insbesondere bei Patienten nach kompletter Tumorresektion und mit relativ guter Langzeitprognose.
2. Einsatz nur bei Symptomen, die eindeutig einem perifokalen Tumorödem zuzuschreiben sind und die die Lebensqualität erheblich beeinträchtigen bzw. lebensbedrohlich sind.
3. Wenn schon Steroide, dann so wenig und so kurz wie möglich, z. B. in „Nicht-Notfall-Situationen“ Start mit einer Dexamethasondosis von 1×4 mg statt 3×4 mg/Tag.

Clemens Seidel und Rolf-Dieter Kortmann, Leipzig

Interessenkonflikt C. Seidel und R.-D. Kortmann geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Shields LB, Shelton BJ, Shearer AJ et al (2015) Dexamethasone administration during definitive radiation and temozolomide renders a poor prognosis in a retrospective analysis of newly diagnosed glioblastoma patients. *Radiat Oncol* 10:222. <https://doi.org/10.1186/s13014-015-0527-0>
2. Wong ET, Lok E, Gautam S, Swanson KD (2015) Dexamethasone exerts profound immunologic interference on treatment efficacy for recurrent glioblastoma. *Br J Cancer* 113(2):232–241. <https://doi.org/10.1038/bjc.2015.238>
3. Tieu MT, Lovblom LE, McNamara MG et al (2015) Impact of glycemia on survival of glioblastoma patients treated with radiation and temozolomide. *J Neurooncol* 124:119–126. <https://doi.org/10.1007/s11060-015-1815-0>
4. Klement RJ, Champ CE (2017) Corticosteroids compromise survival in glioblastoma in part through their elevation of blood glucose levels. *Brain* 140(3):e16. <https://doi.org/10.1093/brain/aww324>
5. Ueda S, Mineta T, Nakahara Y et al (2004) Induction of the DNA repair gene O6-methylguanine-DNA methyltransferase by dexamethasone in glioblastomas. *J Neurosurg* 101(4):659–663
6. Weller M, Schmidt C, Roth W, Dichgans J (1997) Chemotherapy of human malignant glioma: prevention of efficacy by dexamethasone? *Neurology* 48(6):1704–1709

Überleben nach radikaler Dissektion oder Beobachtung beim malignen Melanom mit Pförtnerlymphknotenmetastasen

Werner Hohenberger¹

Online publiziert: 4. September 2017
© Springer-Verlag GmbH Deutschland 2017

Ziel der Arbeit Diese Studie sollte den prognostischen Einfluss der radikalen Lymphknotendissektion bei malignen Melanomen mit intermediärer Dicke (1,2–3,5 mm) und positiven Pförtnerlymphknoten überprüfen.

Methode und Patientengut In einer internationalen randomisierten Studie unter Einschluss von 1934 Patienten („intention to treat“; $n = 1755$ protokollgemäß behandelt) wurde im Fall positiver Pförtnerlymphknoten, die durch konventionelle histologische Untersuchung oder Multimer-Assay bestätigt wurden, eine radikale Lymphknotendissektion (LD) angeschlossen oder mittels Ultraschall nachbeobachtet. Hauptzielkriterium war das melanomspezifische Überleben („melanoma-specific survival“, MSS), sekundäre Endpunkte rezidivfreies Überleben („disease-free survival“, DFS) und die kumulative Rate von Metastasen („metastasis-free survival“, MFS) in „Nicht-Sentinel-Knoten“.

Ergebnisse Das MSS nach 3 Jahren war in den protokollgerecht behandelten Gruppen nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 43 Monaten mit $86 \pm 1,3\%$ bzw. $86 \pm 1,2\%$ identisch. Das DFS war in der Dissektionsgruppe mit $68 \pm 1,7\%$ gegenüber $63 \pm 1,7\%$ höher und ging mit einer erhöhten Rate an Metastasenfreiheit in der betroffenen Lymphknotenstation von $92 \pm 1,0\%$ gegenüber $77 \pm 1,5\%$

einher. Lymphödeme traten bei den Patienten nach Dissektion in 24,1 % der Fälle auf – gegenüber 6,3 % in der nur beobachteten Gruppe.

Schlussfolgerung der Autoren Die komplettierende Lymphknotendissektion erhöht die regionäre Tumorkontrolle, verbessert aber nicht das melanomspezifische Überleben.

Kommentar

Diese Studie setzt die Reihe der kürzlich publizierten Arbeiten zu der Frage fort, ob Patienten von der Nachdissektion profitieren, wenn bei der Pförtnerlymphknotenexzision („sentinel node biopsy“, SNB) Metastasen gefunden worden waren [1–3].

Die Einschlusskriterien waren nicht in allen Studien gleich, trotzdem kam es zu vergleichbaren Ergebnissen. In der deutschen Studie [3] wurden nur Patienten randomisiert, bei denen die Metastase im Pförtnerlymphknoten 1 mm oder weniger maß (Mikrometastasen). Diese Einschränkung wurde in den anderen Studien offenbar nicht gemacht. In der deutschen Studie profitierten die Patienten von der radikalen Nachdissektion bezüglich des Überlebens nicht (MFS nach 3 Jahren mit Dissektion 74,9 %, ohne Dissektion 77,0 %). Regionale Lymphknotenrezidive traten in der Beobachtungsgruppe doppelt so häufig auf (15 % vs. 8 %). Zu (fast) ähnlichen Ergebnissen kommen auch die anderen Studien: Das Überleben unterscheidet sich nicht – mit Ausnahme der tatsächlich protokollgerecht behandelten Patienten in der nunmehr publizierten Studie, allerdings nur mit einem Vorteil von 5 %. Die lokalen Lymphknotenrezidive sind bei den nicht nachdissezierten Patienten durchweg höher – mit einer Differenz zwischen

Originalpublikation Faries MB, Thompson JF, Cochran AJ, Andtbacka RH, Mozzillo N et al (2017) Completion dissection or observation for sentinel-node metastasis in melanoma. *N Engl J Med* 376:2211–2222

✉ Prof. em. Dr. med. Dr. h.c. Werner Hohenberger
werner.hohenberger@uk-erlangen.de

¹ Em. Ordinarius für Chirurgie, Universitätsklinik Erlangen, Krankenhausstraße 12, 91054 Erlangen, Deutschland

7 und 23 %; dabei war die absolute Rate in der jüngsten Studie nach 3 Jahren am höchsten.

Fazit

Welche Empfehlung kann man aus diesen Daten ableiten? Chirurgische Maßnahmen zielen auf lokalisierte Tumormanifestationen ab. Sie haben statistisch betrachtet (wenig) Einfluss auf das Überleben. Wenn es vergleichbar erfolgreiche Alternativen zur chirurgischen Therapie gibt, mit weniger Nebenwirkungen im weitesten Sinne, ist diesen der Vorzug zu geben. Dieses Prinzip hat sich in der Vergangenheit stets durchgesetzt. Ist in diesem Kontext vielleicht die Strahlentherapie eine alternative Option im Fall von nach-

gewiesenen Metastasen in den Pförtnerlymphknoten? Das sollte in entsprechenden Studien untersucht werden.

Werner Hohenberger, Erlangen

Interessenkonflikt W. Hohenberger gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, Mozzillo N et al (2014) Final trial report of sentinel-node biopsy versus nodal observation in melanoma. *N Engl J Med* 370:599–609
2. Lee DY, Lau BJ, Huynh KT, Flaherty DC et al (2016) Impact of completion lymph node dissection on patients with positive sentinel lymph node biopsy in melanoma. *J Am Coll Surg* 223:9–18
3. Leiter U, Stadler R, Mauch C, Hohenberger W et al (2016) Complete lymph node dissection versus no dissection in patients with sentinel lymph node biopsy positive melanoma (DeCOG-SLT): a multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 17:757–767

Kritischer Blick auf ipsilaterale Axillarezidive nach brusterhaltender Therapie und den protektiven Effekt einer Ganzbrustbestrahlung

Frederik Wenz¹ · Elena Sperk¹

Online publiziert: 8. September 2017
© Springer-Verlag GmbH Deutschland 2017

Hintergrund. Nachdem die Arbeitsgruppe um den leider inzwischen verstorbenen Umberto Veronesi aus dem Mailänder European Institute of Oncology (EIO) in der ELIOT-Studie („*electron intraoperative radiotherapy*“) über eine erhöhte Rate an ipsilateralen, axillären Rezidiven (1 % vs. 0,3 %) nach 5 Jahren im PBI-Arm („*partial breast irradiation*“) im Vergleich zum WBI-Arm („*whole breast irradiation*“) berichtet hatte, formulierten sie die Hypothese, dass möglicherweise die zumindest partielle Dosisabdeckung der Lymphknotenstationen durch die WBI entscheidenden Einfluss auf die Entwicklung eines axillären Rezidivs haben könnte.

Patienten und Methode. Zwischen 1997 und 2007 wurden 18.937 Patientinnen mit Brustkrebs am EIO operiert. Aus dieser beeindruckenden Zahl wurden 4129 Patientinnen mit kleinem Tumor (≤ 2 cm) und negativem Sentinel-Lymphknoten zur Analyse ausgewählt. Eine WBI erhielten 2939 Patientinnen und 1190 eine PBI, davon 371 in der ELIOT-Studie. Die Autoren führten dann eine Matched-Pair-Analyse (Op.-Jahr, Alter, Tumorgröße, Multifokalität) durch.

Originalpublikation Gentilini O, Botteri E, Ladeinor et al (2017) Ipsilateral axillary recurrence after breast conservative surgery: the protective effect of whole breast radiotherapy. *Radiother Oncol* 122:37–44

✉ Prof. Dr. Frederik Wenz
frederik.wenz@medma.uni-heidelberg.de

Dr. med. Elena Sperk
elena.sperk@medma.uni-heidelberg.de

¹ Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Medizinische Fakultät Mannheim, Universität Heidelberg, Universitätsmedizin Mannheim, Theodor-Kutzer-Ufer 1–3, 68167 Mannheim, Deutschland

Ergebnis. Nach einem medianen Follow-up von 8,3 Jahren wurde eine 10-Jahres-Rezidivrate in der Axilla mit oder ohne Lokalrezidiv von 4 % (PBI) vs. 1,3 % (WBI) errechnet.

Schlussfolgerung der Autoren. Die WBI schützt vor ipsilateralen, axillären Rezidiven.

Kommentar

Die Autoren formulieren eine interessante und vordergründig naheliegende Hypothese, die sie durch eine retrospektive Datenanalyse versuchen zu unterstützen. Allerdings gilt es zu bedenken, dass man Hypothesen prinzipiell nur falsifizieren kann, der Teufel wie üblich im Detail steckt und prospektive Daten wertvoller sind als retrospektive.

Betrachtet man das Zahlenmaterial etwas genauer, als es im Abstract angegeben ist, dann fällt auf, dass tatsächlich isolierte axilläre Rezidive bei 2,5 % (PBI) vs. 0,8 % (WBI) beobachtet wurden. Wie viele Lokalrezidive in den jeweiligen Gruppen aufgetaucht sind, wird nicht angegeben, nur die Gesamtzahl von $n = 37$. In einer retrospektiven Analyse kann es für das beschriebene Phänomen der vermeintlich höheren regionalen Rezidivrate nach PBI eine ganze Reihe an Gründen geben. Bei genauerer Betrachtung der Patientencharakteristika fällt beispielsweise die insgesamt deutliche Imbalance der beiden Gruppen auf, obwohl das analysierte Patientengut aus einem riesigen Kollektiv selektioniert wurde (>4000 aus >18.000 Patientinnen). Ergänzend erwähnen die Autoren, dass Patientinnen in der WBI-Gruppe signifikant jünger waren, was nicht zwingend ein Nachteil, sondern im Hinblick auf die regionale Kontrolle (WBI besser als PBI) und das Überleben (nicht unterschiedlich) eher ein Vorteil sein kann, da gerade ältere

Patientinnen – wie in der ausgewählten PBI-Gruppe vorliegend – bis zu 30 % die verordnete endokrine Therapie nicht befolgen und auch häufiger indizierte Chemotherapien nicht antreten. Dem Leser bleibt verborgen, warum signifikant weniger systemische Therapien in der PBI-Gruppe appliziert wurden und auch, wie der Nachsorgeturnus in den Gruppen gewesen ist. Die Systemtherapie, als auch die nachhaltige Betreuung, spielen jedoch eine wesentliche Rolle bei der Kontrolle von Rezidiven und dem Gesamtüberleben und könnten im WBI-Arm aufgrund der signifikant jüngeren und häufiger chemotherapierten Patientinnen intensiver gewesen sein.

Die problematische Selektion am EIO zur PBI wird von den Autoren selbst thematisiert: Nur 25 % der Patientinnen in der ELIOT-Studie [1] fallen in die ASTRO-Kategorie (American Society for Radiation Oncology) „suitable“ (geeignet zur PBI), und das ist auch in diesem Kollektiv evident. Unter anderem waren 20 % der Patientinnen noch prämenopausal, jeweils knapp 9 % hatten eine peritumorale vaskuläre Invasion oder waren rezeptornegativ. Gar 12,5 % hatten eine extensive intraduktale Komponente, und 3 % waren multifokal. Es zeigte sich auch in der univariaten Analyse, dass es sich nicht wirklich um Niedrigrisikopatientinnen handelte, da Grading, Ki67 > 14 %, peritumorale vaskuläre Invasion und die Her2neu-Überexpression neben der Radiotherapie signifikante negative Faktoren waren und die Tumorgroße und die Multifokalität (trotz der geringen Anzahl an positiven Patientinnen) einen Trend zum schlechteren Ergebnis hatten. In der multivariaten Analyse waren ebenso neben der Bestrahlung die Multifokalität und die nichtduktale Histologie ein signifikanter Faktor. Die Matched-Pair-Analyse ist bezüglich der ausgewählten Matching-Faktoren, des nicht angegebenen Propensity-Scores und der weiten Spannbreite für das Matching (z. B. Alter ± 5 Jahre) ebenfalls schwer nachzuvollziehen, da beispielsweise Multifokalität – eigentlich ein Ausschlusskriterium für die PBI – einer dieser Faktoren war. Weshalb die von den Autoren selbst betitelten „lessons learned“ zur Patientenselektion aus der ELIOT-Studie hier bei der Auswahl der Matching-Faktoren nicht zum Zuge kamen, um eine wirklich aktuell repräsentative geeignete PBI-Gruppe auszuwählen, bleibt offen. Selbst bei der genauen Lektüre des Manuskripts bleibt verborgen, wie die endgültige Patientenselektion für die Analyse zustande kommt: „... 25 patients could not be matched and were excluded ...“. Es wird nicht klar, warum gerade diese 371 Patientinnen aus über 1300 Patientinnen aus der ELIOT-Studie selektiert wurden. Es bleiben also bezüglich der Patientenselektion viele Fragen offen.

Schließlich fällt auf, dass die Autoren trotz des retrospektiven Charakters der Analyse überraschenderweise keine fehlenden oder unbekannteren Angaben in der Beschreibung des Patientenkollektivs machen und trotz der Rekru-

tierung der Patientinnen in den 1990er-Jahren bis 2007 für sämtliche Patientinnen gar Ki67 nachbestimmt haben.

Was sagen die anderen prospektiv randomisierten Studien zur PBI und die randomisierten Studien zum Weglassen der Radiotherapie über das Auftreten axillärer Rezidive? In den beiden Brachytherapie-PBI-Studien [2, 3] wird von 2,3 % regionalen Rezidiven nach PBI im Vergleich zu 0,8 % nach WBI innerhalb von 10 Jahren bzw. von 0,48 % lokoregionären Rezidiven (PBI) vs. 0,18 % (WBI) nach 5 Jahren berichtet. In der randomisierten Studie mit perkutaner PBI vs. WBI [4] wurden 1,5 % vs. 1,9 % lokoregionäre Rezidive nach 5 Jahren angegeben. Ebenfalls fand sich in der britischen IMPORT-LOW-Studie keine höhere axilläre Rezidivrate im Teilbrustbestrahlungsarm [5]. In der TARGIT-Studie [6, 7] waren etwa 16 % der Patientinnen nodalpositiv, wobei 135 nodalpositive Patientinnen keine zusätzliche EBRT („external beam radiotherapy“, externe Strahlentherapie) bekamen. Insgesamt wurden im gesamten Studienkollektiv von über 3400 Patientinnen nur 14 axilläre und supraclaviculäre Rezidive beobachtet ohne Unterschied zwischen den IORT- („intraoperative radiation therapy“) und EBRT-Armen.

In der CALBG-9343-Studie traten ganz ohne Bestrahlung (TAM, Tamoxifengabe) 10 % im Vergleich zu 2 % an lokoregionären Rezidiven mit Bestrahlung (TAM-RT) bei rezeptorpositiven Patientinnen über 70 Jahren ohne Einfluss auf das Gesamtüberleben („overall survival“) auf [8]. Es gab keine axillären Rezidive nach Axilladissektion in dieser Studie. Bei Patientinnen ohne Axilladissektion gab es keine Rezidive nach TAM-RT und 6 Rezidive in der Subgruppe von 200 Patientinnen mit alleiniger TAM-Therapie. Insgesamt wurden im Vergleich hierzu 27 In-Brust-Rezidive im TAM-Arm beobachtet. Fyles et al. [9] berichteten, dass in ihrem Kollektiv (>50 Jahre, nodalnativ) 2,5 % ohne RT vs. 0,5 % mit RT nach 5 Jahren ein axilläres Rezidiv entwickelten ohne Einfluss auf das Gesamtüberleben. In der PRIME-Studie [10] wird über 1,5 % vs. 0,5 % (n.s.) regionäre Rezidive ohne bzw. mit RT nach 5 Jahren ohne Einfluss auf das Gesamtüberleben berichtet. Aus der ABCSG-8A-Studie [11] und der BASO-Studie [12] lassen sich die axillären Rezidive nicht zuverlässig identifizieren. Da in der ACOSOG-Z0011-Studie eine inkonsistente Bestrahlung der Lymphknotenregionen erfolgte, sollten diese Resultate [13] ebenfalls nur eingeschränkt zur Diskussion für oder gegen die vorliegende Fragestellung genutzt werden. Jedoch lag hier die nodale Rezidivrate bei positivem Wächterlymphknoten ohne Axilladissektion bei 1,5 % nach 10 Jahren (vs. 0,5 %), obwohl man von knapp 30 % zusätzlich befallenen, nichtentfernten Lymphknoten im „Sentinel-only-Arm“ ausgehen muss. Auch hier wurde kein Unterschied im Gesamtüberleben publiziert. Das heißt, in den prospektiven Teilbrustbestrahlungsstudien sowie in den Studien ohne Bestrahlung nach brusterhaltender Operation gab es keine si-

gnifikanten Unterschiede bei den axillären Rezidiven und im Gesamtüberleben.

Zusammengefasst stellt sich anhand der vorliegenden Daten zunehmend die Frage, ob befallene Lymphknoten in Zeiten moderner Systemtherapie überhaupt noch von prognostischer Relevanz sind und ob die Vermeidung einiger weniger Lymphknotenrezidive durch *operative* Maßnahmen tatsächlich einen Einfluss auf das Gesamtüberleben haben. Die Rolle der *strahlentherapeutischen* Vermeidung von Lymphknotenrezidiven muss differenzierter betrachtet werden, insbesondere wenn man bedenkt, dass in der MA-20-Studie [14] und in der EORTC-Studie (European Organization for Research and Treatment of Cancer, [15]) die Bestrahlung der Lymphabflusswege zwar nicht das lokoregionäre Rezidivmuster beeinflusste, sondern sowohl das metastasenfremie Überleben als auch das Gesamtüberleben verbesserte. Somit hat der positive Einfluss der Lymphabflussbestrahlung auf das metastasenfremie und das Gesamtüberleben andere Gründe als die Vermeidung von axillären Rezidiven.

Fazit

Die diskutierte Studie aus Mailand bringt außer der Tatsache, dass in Zeiten der personalisierten (Radio-)Therapie die Patientenselektion der Schlüssel zum Erfolg ist und beim Vorliegen von Risikofaktoren keine Teilbrustbestrahlung angedacht werden sollte, keinen echten Erkenntnisgewinn. Die Studie zeigt genau die Risikofaktoren auf, die die aktuelle ASTRO-Empfehlung für die PBI ebenfalls einschließt und unterstreicht nochmals deren Relevanz. Viele Fragen, insbesondere zu den involvierten Mechanismen und zur Methode der Analyse, bleiben bezüglich der Kernaussage offen.

Frederik Wenz und Elena Sperk, Mannheim

Interessenkonflikt F. Wenz ist als Berater, Beirat und/oder Referent tätig für die Firmen Celgene GmbH, Roche Pharma AG, Eli Lilly and Company, Ipsen Pharma GmbH, erhält Reisekostenunterstützung und Forschungsförderung von den Firmen Carl Zeiss Meditec AG und Elekta AB, ist Mitglied im „speakers bureau“ der Carl Zeiss Meditec AG und hat Patente bezüglich der Carl Zeiss Meditec AG inne. E. Sperk erhielt Reisekostenunterstützung von der Fa. Carl Zeiss Meditec AG.

Literatur

- Veronesi U, Orecchia R, Maisonneuve P, Viale G, Rotmensz N, Sangalli C, Luini A, Veronesi P, Galimberti V, Zurrada S, Leonardi MC, Lazzari R, Cattani F, Gentilini O, Intra M, Caldarella P, Ballardini B (2013) Intraoperative radiotherapy versus external radiotherapy for early breast cancer (ELIOT): a randomised controlled equivalence trial. *Lancet Oncol* 14(13):1269–1277
- Polgár C, Fodor J, Major T, Sulyok Z, Kásler M (2013) Breast-conserving therapy with partial or whole breast irradiation: ten-year results of the Budapest randomized trial. *Radiother Oncol* 108(2):197–202
- Strnad V, Ott OJ, Hildebrandt G et al (2016) 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* 387(10015):229–238
- 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(4):451–463
- Coles CE, Griffin CL, Kirby AM et al (2017) Partial-breast radiotherapy after breast conservation surgery for patients with early breast cancer (UK IMPORT LOW trial): 5-year results from a multicentre, randomised, controlled, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet*. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31145-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31145-5)
- 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(9917):603–613
- 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
- Hughes KS, Schnaper LA, Bellon JR et al (2013) Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women age 70 years or older with early breast cancer: long-term follow-up of CALGB 9343. *J Clin Oncol* 31(19):2382–2387
- Fyles AW, McCready DR, Manchul LA et al (2004) Tamoxifen with or without breast irradiation in women 50 years of age or older with early breast cancer. *N Engl J Med* 351(10):963–970
- Kunkler IH, Williams LJ, Jack WJ, Cameron DA, Dixon JM, PRIME II investigators (2015) Breast-conserving surgery with or without irradiation in women aged 65 years or older with early breast cancer (PRIME II): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 16(3):266–273
- Pötter R, Gnant M, Kwasny W, Tausch C, Handl-Zeller L, Pakisch B, Taucher S, Hammer J, Luschin-Ebengreuth G, Schmid M, Sedlmayer F, Stierer M, Reiner G, Kapp K, Hofbauer F, Rottenfusser A, Pöstlberger S, Haider K, Draxler W, Jakesz R (2007) Lumpectomy Plus Tamoxifen or Anastrozole With or Without Whole Breast Irradiation in Women With Favorable Early Breast Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 68(2):334–340
- Blamey RW, Bates T, Chetty U, Duffy SW, Ellis IO, George D, Mallon E, Mitchell MJ, Monypenny I, Morgan DAL, Macmillan RD, Patnick J, Pinder SE (2013) Radiotherapy or tamoxifen after conserving surgery for breast cancers of excellent prognosis: British Association of Surgical Oncology (BASO) II trial. *European J Cancer* 49(10):2294–2302
- Giuliano AE, Ballman K, McCall L et al (2016) Locoregional recurrence after sentinel lymph node dissection with or without axillary dissection in patients with sentinel lymph node metastases: long-term follow-up from the American College of Surgeons Oncology Group (alliance) ACOSOG Z0011 randomized trial. *Ann Surg* 264(3):413–420
- Whelan TJ, Olivetto IA, Parulekar WR et al (2015) Regional nodal irradiation in early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 373(4):307–316
- Poortmans PM, Collette S, Kirkove C et al (2015) Internal mammary and medial supraclavicular irradiation in breast cancer. *N Engl J Med* 373(4):317–327

Hier steht eine Anzeige.

