

Update

Intraoperative Bestrahlung bei der Primäroperation des Mammakarzinoms

Nach brusterhaltender Operation stellt die adjuvante Ganzbrustbestrahlung einen integralen Bestandteil der Behandlung des Mammakarzinoms dar, um eventuelle, in der Restbrust verbliebene Tumorzellverbände zu eliminieren.



Après la chirurgie conservatrice du sein, l'irradiation adjuvante totale du sein fait partie intégrante du traitement du cancer du sein pour éliminer d'éventuels groupes de cellules tumorales résiduels dans le sein opéré.

Da lokale Rezidive häufig im Bereich des ehemaligen Primärtumoreals auftreten, ergeben sich daraus zwei radiotherapeutische Ansätze:

Zum einen kann versucht werden, zusätzlich zur Ganzbrustdosis mit einer sogenannten Boost-Dosis im ehemaligen Primärtumoreal die Lokalrezidivrate weiter zu senken, zum anderen kann die Notwendigkeit einer Ganzbrustbestrahlung in Frage gestellt werden, wenn eine alleinige Teilbrustbestrahlung zur Elimination mikroskopischer Tumorzellverbände, welche sich überwiegend in der Nähe des Primärtumors aufhalten, ausreichen würde. Ersteres (Ganzbrustbestrahlung gefolgt von Teilbrustbestrahlung – Boost) hat sich vor allem nach Veröffentlichung der EORTC-Boost-Studie etabliert, und die 20-Jahres-Daten wurden vor kurzem publiziert (1). Bezüglich des zweiten Therapieansatzes wurde/wird in randomisierten Studien die Wertigkeit der alleinigen Teilbrustbestrahlung der ehemaligen Primärtumoregion (PBI – partial breast irradiation) im Vergleich zur Ganzbrustbestrahlung überprüft.

Eine PBI (sowohl als Boost als auch als alleinige Teilbrust-RT) kann mit mehreren durchaus sehr unterschiedlichen Bestrahlungstechniken erfolgen. Aus Patientinnensicht wäre eine Applikation der RT bereits während der Operation, d.h. intraoperativ, besonders attraktiv (Verkürzung der Radiotherapiedauer). Aus radioonkologischer Sicht bietet eine intraoperative Radiotherapie (IORT), welche entweder mit Photonen (im kV Bereich) oder Elektronen (im MV Bereich) durchgeführt wird, zudem den Vorteil der direkten Visualisierung der Wundhöhle. Gerade in Zeiten, in denen vermehrt onkoplastische Operationsmethoden zum Einsatz kommen, kann eine IORT vor der Onkoplastie sowohl die Präzision der Teilbrustbestrahlung erhöhen, als auch das zu bestrahlende Gebiet möglichst klein halten. Allerdings verfügen derzeit noch wenige Radiotherapieinstitute über die Option der IORT.

Nachfolgend sollen relevante Daten der IORT für beide Therapieansätze kurz vorgestellt werden.

IORT-Boost gefolgt von einer Ganzbrustbestrahlung

Für einen IORT-Boost (50 kV Photonen oder MV Elektronen) fehlen Phase-III Daten.



PD Dr. med. Günther Gruber
Zürich

IORT-Boost mit 50kV

Nennenswert sind vor allem die Ergebnisse aus zwei Kohortenstudien (2,3). Zwischen 1998 und 2005 wurden multizentrisch insgesamt 299 Patientinnen mittels 20Gy IORT Boost gefolgt von fraktionierten 45 bis 50Gy Ganzbrustdosis behandelt. Nach einer medianen Nachbeobachtung von 5 Jahren traten insgesamt acht In-Brust-Rezidive auf (5J-Lokalrezidivrate nach Kaplan-Meier: 1.73%) (2). Fast identisch wurden 197 Patientinnen in Mannheim von 2002 bis 2008 radiotherapiert (3). Bei einer medianen Nachbeobachtung von 37 Monaten traten insgesamt sechs In-Brust-Rezidive auf (5J-Lokalrezidivrate nach Kaplan-Meier: 3%) (3). Infolge dieser vielversprechenden Ergebnisse wurde eine randomisierte Phase-III Studie (TARGIT-B) konzipiert, welche einen IORT-Boost (20Gy; 50kV) mit einem herkömmlichen externen Boost vergleicht.

IORT-Boost mit Elektronen (IOERT)

Gepoolte Daten der International Society of Intraoperative Radiotherapy (ISIORT) bei 1109 unselektionierten Patientinnen lieferten ebenfalls exzellente Ergebnisse (4): Nach einer medianen Nachbeobachtung von gut 6 Jahren traten lediglich 16 In-Brust-Rezidive auf, was zu einer In-Brust-Tumorkontrollrate von 99.2% führte. Dabei wurde ein IOERT-Boost mit median 10 Gy appliziert, gefolgt von einer fraktionierten Ganzbrustdosis von 50–54 Gy. Befürworter des IOERT-Boosts sehen in diesen Daten sogar einen leichten Vorteil im Vergleich zum IORT-Boost mit 50 kV (siehe oben) und führen dabei eine verbesserte räumliche Dosisabdeckung durch die Elektronen ins Feld. Laufende Studien kombinieren den IOERT-Boost mit einer hypofraktionierten Ganzbrustbestrahlung (z.B. HIOB trial 10 Gy IOERT gefolgt von 15 x 2.7 Gy Ganzbrustdosis mit bisher ausgezeichneten Ergebnissen hinsichtlich Tumorkontrolle, Nebenwirkungen und Kosmetik (5)). In einem retrospektiven Vergleich liefert der IOERT-Boost im Vergleich zu einem herkömmlichen externen Boost eine höhere lokale Tumorkontrollrate (5), dies gilt trendmässig auch für Patientinnen nach einer neoadjuvanten Chemotherapie (6).

IORT als alleinige Teilbrustbestrahlung

Zwei Phase-III Studien (mit 50 kV: TARGIT-A trial; mit MV-Elektronen: ELIOT) bei selektionierten Patientinnen wurden vor kurzem publiziert (7,8).

Alleinige IORT mit 50 kV

Im TARGIT-A trial (7) wurden zwischen 3/2000 und 6/2012 insgesamt 3451 Patientinnen in 33 Zentren randomisiert. Die Tumore waren häufig klein (pT1: 87%), gut oder mässig differenziert (G1/G2: 85%), nodal negativ (pN0: 84%) oder Östrogenrezeptor (ER)-positiv (ER: 93%). 1721 wurden intraoperativ bestrahlt, 1730 erhielten eine externe perkutane Ganzbrust-RT (EBRT) mit zusätzlichem Boost (Kontrollarm). Erwähnenswert ist, dass die Anwendung von 50 kV Photonen aufgrund des steilen Dosisabfalls (in 1 cm Entfernung nur noch 1/3 bis 1/4 Restdosis im Vergleich zur Applikatoroberfläche) eine ergänzende EBRT erlaubt. Bei 239 von 1721 Patientinnen (15%) wurde aufgrund von histopathologisch ungünstigen Parametern postoperativ zusätzlich eine EBRT durchgeführt. Auch erlaubte das Protokoll, die IORT entweder während der Tumorentfernung, d.h. vor definitiver Histologie (prepathology stratum, n = 1140) durchzuführen, oder aber erst nach Bestätigung des Fehlens histopathologisch „schlechter“ Kriterien (postpathology stratum, n = 581). Bei letzterem wurde die Wundhöhle zur Durchführung der IORT nochmals eröffnet. Die Nachbeobachtung war mit median 29 Monaten noch kurz, zumindest 1222 Patientinnen hatten aber median eine Nachbeobachtungszeit von 5 Jahren. Die Lokalrezidivrate betrug für den IORT Arm 3,3% versus 1,3% für den Kontrollarm (p = 0,042). Etwas verwirrend ist, dass der Unterschied vor allem bei Patientinnen mit „bestätigter Niedrigrisikokonstellation“ im Postpathology-Stratum vorhanden war (IORT: 5,4% vs. EBRT: 1,7%). Das Gesamtüberleben war hingegen tendenziell leicht besser mit IORT (96,1% vs. 94,7%; p = 0,099). Dies beruhte auf einer signifikant niedrigeren Inzidenz von Nicht-Brustkrebs-bedingten Todesfällen mit IORT. Die absoluten Fallzahlen waren gering (kardiovaskulär 2 Pat. vs. 11 Pat.; Zweitmalignome 8 Pat. vs. 16 Pat.) und das zeitliche Auftreten unerwartet früh, sodass die weitere Nachbeobachtung zeigen muss, ob dieser Unterschied wirklich Bestand hat.

Alleinige IORT mit Elektronen

Der ELIOT trial (8) erfolgte monozentrisch im European Institute of Oncology in Mailand. Insgesamt wurden 1305 Patientinnen im Zeitraum 11/2000 bis 12/2007 randomisiert, 651 mit IORT und 654 mit EBRT (50 Gy fraktionierte Ganzbrust-RT + 10 Gy Boost). Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 5,8 Jahre. Die Selektion von Patientinnen war ähnlich dem TARGIT trial (86% pT1; 79% G1/G2; 73% nodal negativ; 91% ER-positiv). Was den molekularen Subtyp anbelangt, waren 38% Luminal A; 52% Luminal B, 3% Her2-positive (nicht luminal) und 6% triple-negativ. Das 5-Jahres-Gesamtüberleben war in beiden Behandlungsarmen mit fast 97% identisch, die loko-regionäre Tumorrezidivrate signifikant schlechter für den IORT-Arm (5,4% vs. 0,8%; p < 0,001). 199 Patientinnen mit zumindest einem Risikokriterium (Tumorgrosse > 2 cm, 4 oder mehr positive axilläre Lymphknoten (LK), G3-Differenzierung, Triple-Negativität), hatten ein 5-Jahres-In-Brust-Rezidivrisiko von 11,3% im versus 1,5% bei 452 Patientinnen, bei denen diese ungünstigen Kriterien fehlten (p < 0,0001).

Ein DEGRO Expertenpanel kam vor kurzem zu folgenden Schlussfolgerungen (9): Die optimalen Selektionskriterien für die alleinige Teilbrustbestrahlung sind nach wie vor nicht genau definiert. Die lokalen Rezidivraten sind etwas höher für die alleinige PBI. Der Einsatz der alleinigen PBI ausserhalb einer klinischen

Studie wurde kontrovers beurteilt, letztlich aber als eine Option betrachtet für Patientinnen mit folgenden Voraussetzungen: Alter > 70 J., Tumorgrosse < 2 cm, invasive duktale Histologie, negative axilläre LK, R0, fehlende extensive intraduktale Komponente und Luminal A Subtyp (ER und PR+; G1-2; Her2 negativ). Regelmässige Nachbeobachtung und Dokumentation des Verlaufs müssen zudem gewährleistet sein.

PD Dr. med. Günther Gruber

FMH Radioonkologie/Strahlentherapie

Institut für Radiotherapie, Klinik Hirslanden, 8032 Zürich

guenther.gruber@hirslanden.ch

Take-Home Message

- ◆ Eine Teilbrustbestrahlung (mit oder ohne nachfolgende Ganzbrustbestrahlung) kann auch intraoperativ (IORT) erfolgen. Zur Anwendung kommen in der Regel 50 kV Photonen (mit steilem Dosisabfall) oder Elektronen im Megavoltbereich
- ◆ Mögliche Vorteile der IORT sind vor allem die verkürzte RT Dauer, die Bestimmung des zu bestrahlenden Gebiets (Wundhöhle plus Sicherheitssaum) unter Sicht und eine RT zum schnellstmöglichen Zeitpunkt
- ◆ Für einen IORT Boost fehlen randomisierte Daten; retrospektive Analysen deuten auf eine verbesserte lokale Kontrolle im Vergleich zu einem herkömmlichen externen Boost hin. Eine Phase III Studie läuft (TARGIT B trial)
- ◆ Für die alleinige IORT bei selektionierten Patientinnen wurden vor kurzem 5-Jahresdaten aus zwei Studien publiziert. Dabei zeigen sich minim höhere Lokalrezidivraten für die IORT
- ◆ Eine längere Nachbeobachtungszeit ist nötig, um die Wertigkeit der IORT abschliessend beurteilen zu können

Message à retenir

- ◆ Une irradiation partielle du sein (avec ou sans irradiation totale du sein ultérieur) peut également avoir lieu de façon peropératoire (IORT). En général, 50 kV photons sont utilisés (avec une dose forte de chute) ou des électrons de haute énergie
- ◆ Des avantages possibles de la RT peropératoire sont principalement la durée de la radiothérapie raccourcie, la détermination de la zone à irradier (cavité de la plaie, plus marge de sécurité) sous vision directe et RT à la première occasion
- ◆ Pour un IORT boost des données randomisées manquent; des analyses rétrospectives suggèrent un contrôle local amélioré par rapport à un boost externe conventionnel. Un essai de phase-III est en cours (essai de TARGIT B)
- ◆ Pour l'IORT seule chez les patientes soigneusement sélectionnées des données de 5 ans de deux études ont été publiées récemment. Les patientes montraient des taux peu augmentés de récurrence locale pour l'IORT
- ◆ Un suivi plus long est nécessaire pour évaluer de façon concluante l'importance de l'IORT

Literatur:

1. Bartelink H et al. Whole-breast irradiation with or without a boost for patients treated with breast-conserving surgery for early breast cancer: 20-year follow-up of a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014 Dec 8. pii: S1470-2045(14)71156-8. doi: 10.1016/S1470-2045(14)71156-8. [Epub ahead of print]
2. Vaidya JS et al. Long-term results of targeted intraoperative radiotherapy (Targit) boost during breast-conserving surgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81(4):1091-7
3. Blank E et al. Single-center long-term follow-up after intraoperative radiotherapy as a boost during breast-conserving surgery using low-kilovoltage x-rays. *Ann Surg Oncol* 2010;17 Suppl 3:352-8
4. Fastner G et al. IORT with electrons as boost strategy during breast conserving therapy in limited stage breast cancer: long term results of an ISIORT pooled analysis. *Radiother Oncol* 2013;108(2):279-86
5. Sedlmayer F et al.: Boost IORT in Breast Cancer: Body of Evidence. *Int J Breast Cancer*. 2014;2014:472516. doi: 10.1155/2014/472516. Epub 2014 Sep 2.
6. Fastner G et al. IOERT as anticipated tumor bed boost during breast-conserving surgery after neoadjuvant chemotherapy in locally advanced breast cancer-Results of a case series after 5-year follow-up. *Int J Cancer* 2014;136(5):1193-201.
7. Vaidya JS et al. 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* 2013 Nov 8. doi:pii: S0140-6736(13)61950-9. 10.1016/S0140-6736(13)61950-9. Epub 2013 Nov 11
8. Veronesi U et al. Intraoperative radiotherapy versus external radiotherapy for early breast cancer (ELIOT): a randomised controlled equivalence trial. *Lancet Oncol* 2013;14(13):1269-77
9. Sedlmayer F et al. DEGRO practical guidelines: radiotherapy of breast cancer
I. Radiotherapy following breast conserving therapy for invasive breast cancer. *Strahlenther Onkol* 2013;189:825-33