

Radiotherapie der Lymphabflusswege bei Mammakarzinom: Zeit für eine Neubewertung

Radiotherapy of the lymphatic drainage pathways in breast carcinoma: time for a reassessment



Autoren

M. D. Piroth¹, M. L. Sautter-Bihl², R. Baumann⁴, W. Budach³, Jürgen Dunst⁴, P. Feyer⁵, R. Fietkau⁶, W. Haase⁷, W. Harms⁸, D. Krug⁹, F. Sedlmayer¹⁰, R. Souchon¹¹, F. Wenz¹², R. Sauer⁶

Breast Cancer Expert Panel of the German Society of Radiation Oncology (DEGRO)

Institute

- 1 Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Helios-Universitätsklinikum Wuppertal, Universität Witten/Herdecke
- 2 Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie, Städtisches Klinikum Karlsruhe
- 3 Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
- 4 Klinik für Strahlentherapie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein – Campus Kiel
- 5 Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Vivantes Klinikum Neukölln, Berlin
- 6 Strahlenklinik, Universitätsklinikum Erlangen
- 7 Ehemals Klinik für Strahlentherapie und Radiologische Onkologie, St.-Vincentius-Kliniken Karlsruhe
- 8 Radioonkologie, St. Clara Hospital, Basel, Schweiz
- 9 Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie, Universitätsklinikum Heidelberg
- 10 Abt. Für Radiotherapie und Radio-Onkologie, Landeskrankenhaus Salzburg, Paracelsus Universitätsklinikum, Salzburg, Austria
- 11 Ehemals Klinik für Radioonkologie, Universitätsklinikum Tübingen
- 12 Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Universitätsklinikum Mannheim

Schlüsselwörter

Brustkrebs, Radiotherapie, Regionäre Lymphabflussbestrahlung

Key words

breast cancer, radiotherapy, regional lymphatic radiotherapy

Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0043-105471> |
 Senologie 2017; 14: 92–98 © Georg Thieme Verlag KG
 Stuttgart · New York
 ISSN 1611-6453

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Jürgen Dunst
 Klinik für Strahlentherapie
 Christian-Albrechts-Universität zu Kiel/UKSH
 Arnold-Heller-Str. 3
 24105 Kiel
 Tel.: ++49/4 31/50 02 65 00
 Fax: ++49/4 31/50 02 65 04
juergen.dunst@uksh.de

ZUSAMMENFASSUNG

Hintergrund Die Therapie der regionalen Lymphknoten hat sich in den letzten Jahren dramatisch gewandelt. Auch bezüglich der Strahlentherapie hat sich die Evidenzlage wesentlich verbessert, und eine Neubewertung ist erforderlich.

Material und Ergebnisse Randomisierte Studien existieren zur Frage einer Axilla-OP versus Strahlentherapie (AMAROS), Verzicht auf Axilladisektion nach positivem SN bei geplanter Strahlentherapie (ACOSOG Z0011) sowie zur adjuvanten Radiotherapie der regionalen LK. ACOSOG Z0011 zeigt, dass ein Verzicht auf die Axilladisektion auch bei 1–2 positiven Sentinel-Lymphnoten möglich ist. Die Studien zur adjuvanten Radiotherapie der regionalen LK (EORTC-Studie, kanadische Studie, französische Studie) zeigen in der Metaanalyse einen signifikanten Überlebensvorteil durch die Strahlentherapie; eine dänische Kohortenstudie bestätigt dieses Ergebnis. Die Reduktion der brustkrebspezifischen Mortalität beruhte in diesen Studien zum Teil auf einem „systemischen“ Effekt der regionalen Radiotherapie mit einer Reduktion der Rate an Fernmetastasen.

Schlussfolgerungen Für die operative Therapie der Axilla gilt: „Weniger ist nicht schlechter.“ Für die Strahlentherapie der regionalen Lymphknoten gilt dagegen: „Mehr kann unter Umständen vorteilhaft sein.“ Eine eindeutige Erklärung für die

Diskrepanz dieser Befunde gibt es noch nicht. Ein immunologischer Effekt (durch immunogenen Zelltod nach Bestrahlung) wird diskutiert. Welche Patientinnen heutzutage von einer regionalen Bestrahlung profitieren, muss noch besser erforscht werden.

ABSTRACT

Background The treatment administered for regional lymph nodes has altered dramatically in recent years. The state of the evidence on radiotherapy has also substantially improved and a reassessment is required.

Materials and results Randomized studies are available on axillary surgery versus radiotherapy (AMAROS); on refraining from axillary dissection after a positive sentinel node (SN) when radiotherapy is planned (ACOSOG 20011); and on adjuvant radiotherapy of the regional lymph nodes (LNs). ACOSOG 20011 shows that refraining from axillary dissection is

possible even when there are one or two positive SNs. The meta-analysis of the studies on adjuvant radiotherapy for the regional LNs (EORTC, Canadian, and French studies) shows a significant survival benefit with radiotherapy, and a Danish-cohort study has confirmed this result. The reduction in breast cancer-specific mortality in these studies was partly based on a "systemic" effect of regional radiotherapy, with a reduction in the rate of distant metastases.

Conclusions The principle applying in surgical treatment of the axilla is "less is not worse." By contrast, the principle applying in radiotherapy of the regional lymph nodes is "more may be better in some circumstances." There is as yet no clear explanation for the discrepancy between these two findings. An immunological effect (through immunogenic cell death due to irradiation) has been discussed. Further research is needed on which patients are today capable of benefiting from regional radiotherapy.

Einleitung

Eine Radiotherapie der regionären Lymphabflusswege (RNI, „regional nodal irradiation“) bei Mammakarzinom war in den letzten Jahrzehnten Gegenstand von Kontroversen. Während in nahezu allen Studien zur Bestrahlung nach Mastektomie (PMRT, Postmastektomie-Radiotherapie) die gesamten regionären Lymphabflusswege, d. h. supraklavikuläre (SCN), axilläre (ALN) und Mammaria-interna-Lymphknoten (IMN), bestrahlt wurden, beschränkte sich die adjuvante Strahlentherapie (RT) nach einer brusterhaltenden Operation (BCS) häufig auf die Brustbestrahlung (WBI), während die RNI nicht routinemäßig eingeschlossen wurde. Die meisten Studien randomisierten eine adjuvante Bestrahlung gegen den Verzicht auf jegliche RT, nicht jedoch den Einsatz oder Verzicht auf eine zusätzliche RNI [1, 2]. Somit war es nicht möglich, den Effekt der RNI auf das Überleben quantitativ zu bewerten. Diese Lücke wurde durch einige randomisierte Studien aus jüngerer Zeit teilweise geschlossen – und aufgrund der entsprechenden Resultate möglicherweise eine Trendwende eingeleitet.

Die Einführung der Sentinel-Node-Biopsie (SNB) bewirkte einen Paradigmenwechsel in der Radikalität der axillären Chirurgie. Dadurch ergeben sich auch für die Radioonkologie neue Herausforderungen, z. B. die Frage, ob und in welchen Risikokonstellationen die Strahlentherapie der Axilla (ALN-RT) eine Alternative zur axillären Dissektion (ALND) darstellen kann. Neue randomisierte Daten [3] liefern Ansätze zu einer künftigen Individualisierung der betreffenden Therapiekonzepte.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, einen Überblick über aktuelle Daten zu geben und deren Implikationen für die Indikation zur RNI darzustellen.

RNI bei 1 – 3 positiven axillären Lymphknoten

Während die Indikation zur RNI bei ≥ 4 positiven axillären Lymphknoten unbestritten war, blieb sie bei Patientinnen mit 1 – 3 positiven Lymphknoten (pN1) oder pT3 pN0-Tumoren kontrovers [4 – 6]. Erstmals wurde diese Frage dezidiert in der Kanadischen Studie (NCIC-CTG MA20, Rekrutierungszeitraum 2000 bis 2007) [7] untersucht. 1832 Patientinnen wurden randomisiert, überwiegend mit 1 – 3 positiven axillären Lymphknoten (85 %) sowie 10 % mit negativen Lymphknoten bei hoher Risikokonstellation. Die Patientinnen wurden nach einer BCS und ALND entweder zu alleiniger WBI oder zu einer WBI mit zusätzlicher RNI randomisiert. Die RNI bestand aus einer Bestrahlung der SCN sowie der IMN. Rund 8 % der Frauen in beiden Armen erhielten zusätzlich eine axilläre Bestrahlung. Nach 10 Jahren betrug die lokoregionäre Kontrolle mit RNI 95,2 %, ohne eine solche 92,2 % ($p = 0,009$), die Rate an In-Brust-Rezidiven war erwartungsgemäß in beiden Gruppen vergleichbar (4,3 vs. 3,6 %), lymphonodale Rezidive traten hingegen nach RNI fünfmal seltener auf (2,5 % vs. 0,5 %). Insgesamt lag das rezidivfreie Überleben (DFS) nach RNI bei 82 % vs. nur 77,4 % im Kontrollarm ($p = 0,01$), ähnlich das metastasenfremde ÜL (MFS) bei 86,3 vs. 82,4 % ($p = 0,03$). Diese Unterschiede gehen über die Verbesserung der lokoregionären Tumorkontrolle hinaus. Somit scheint die Vermeidung lymphonodaler Rezidive eine Fernmetastasierung zu verhindern. Eine Verbesserung der Überlebenswahrscheinlichkeit durch eine zusätzliche RNI wurde nur bei Östrogenrezeptor-negativen ($n = 465$) Patientinnen beobachtet (10-Jahres-OAS 81,3 % vs. 73,9 %), im Gesamtkollektiv betrug das OAS hingegen mit und ohne RNI ca. 81,8 % vs. 82,8 %.

Die Europäische Studie [8] (EORTC 22922 – 10925, Rekrutierungszeitraum 1996 bis 2004) umfasste 4004 Patientinnen mit überwiegend pT1 – 2 Tumoren (95 %) und entweder positiven axillären LK (55,6 %) und/oder einem medialen Tumorsitz (44,5 %). Nach BCS (76 %) bzw. Mastektomie (23 %) erfolgte die Randomisierung entweder zur ausschließlichen WBI/PMRT oder zur zusätz-

► **Tab. 1** Zusammenfassung der Ergebnisse der Studien zur regionalen RT.

	ohne RT der reg. LK	mit RT der reg. LK	Signifikanz
Kanadische Studie NCIC-CTG MA20, N = 1832, 10-J-Daten [7]			
▪ lokoregionäre Tumorkontrolle	92,2%	95,2%	p = 0,009
▪ metastasenfrees Überleben	82,4%	86,3%	p = 0,03
▪ DFS	77,4%	82,0%	p = 0,01
▪ Overall survival	81,8%	82,8%	n.s.
Europäische Studie, EORTC 22922 – 10 925, N = 4004, 10-J-Daten [8]			
▪ regionale Rezidive	4,2%	2,7%	–
▪ metastasenfrees Überleben	75%	78%	p = 0,02
▪ DFS	69%	72%	p = 0,04
▪ Overall survival	80,7%	82,3%	p = 0,06
Französische Studie, N = 1334, 10-Jahres-Daten [18]			
▪ Overall survival	59,3%	62,5%	n.s.
Dänische Kohortenstudie, N = 3089, 8-Jahres-Daten [19]			
▪ Overall survival	72,2%	75,9%	p = 0,005

► **Tab. 2** Metaanalyse der randomisierten Studien zur prophylaktischen regionalen Radiotherapie [9].

Endpunkt	Hazard ratio	Signifikanz
Metastasenfrees Überleben	0,84 (95 %-CI: 0,75 – 0,95)	p = 0,002
Disease-free survival	0,86 (95 %-CI: 0,78 – 0,95)	p = 0,002
Overall survival	0,88 (95 %-CI: 0,78 – 0,99)	p = 0,034

lichen RNI. Nahezu alle Patientinnen wurden adjuvant systemisch behandelt. Nach 10 Jahren zeigte sich in der RNI-Gruppe eine signifikante Verbesserung des DFS (72% vs. 69%, p = 0,04) und des MFS (78% vs. 75%, p = 0,02). Auch im OAS zeichnete sich ein Trend zugunsten der RNI ab (82,3% vs. 80,7%; p = 0,06). Die Rate der lymphonodalen Rezidive lag bei 2,7% vs. 4,2% zugunsten der RNI. Somit scheint auch hier die lymphonodale Tumorkontrolle einen Einfluss auf die Metastasierung zu haben. Die Ergebnisse sind in ► **Tab. 1** zusammengefasst.

In einer Metaanalyse dieser Daten [9] waren sämtliche Überlebensvorteile signifikant (► **Tab. 2**). Bezüglich des OAS ergab sich eine Hazard ratio (HR) von 0,88 (95 %-CI: 0,78 – 0,99; p = 0,034), bzgl. des DFS eine HR von 0,86 (95 %-CI: 0,78 – 0,95). Der größte Effekt zeigte sich im MFS (HR 0,84; 95 %-CI: 0,75 – 0,94; p = 0,002), was mutmaßlich die Hypothese von Hellmann [10] unterstützt, durch eine RT würden „Metastasen an der Quelle gestoppt“.

RT der Mammaria-interna-Region (IMN)

Daten aus umfangreichen chirurgischen Kollektiven hatten in den 1960er Jahren eine hohe Rate an IMN-Metastasen bei medialem

Tumorsitz und axillärem Befall gezeigt [11]. Ähnliches bestätigte eine 2008 publizierte chinesische Studie mit 1679 Patientinnen, bei denen zusätzlich zur erweiterten Mastektomie eine Dissektion der IMN durchgeführt wurde und bei Risikofaktoren (medialer Sitz, ≥ 4 pos. axill. LK, T3, Alter < 35 Jahre) in mehr als 20% IMN-Metastasen pathologisch nachgewiesen wurden [12]. Anders als nach diesen Daten zu erwarten, werden bei Mammakarzinomen allerdings selten (nur in ca. 1%) klinisch manifeste IMN-Rezidive beobachtet [13]. Eine hypothetische Erklärung für diese Diskrepanz ist die unbeabsichtigte Mitbestrahlung der IMN bei intendierter „alleiniger“ RT der Brust oder Thoraxwand mit den früher üblichen „Tangentialfeldern“. Da außerdem eine systematische Bildgebung der IMN nicht Teil der Routinenachsorge ist, bleiben Metastasen in diesem Bereich mitunter klinisch unerkannt, insbesondere wenn zwischenzeitlich eine Fernmetastasierung in den Vordergrund der klinischen Symptomatik rückt [14]. So verwundert es nicht, dass im letzten Jahrzehnt die Indikation zur IMN-RT stark eingeschränkt wurde, zumal in älteren Studien eine erhöhte kardiovaskuläre Toxizität [15, 16] beschrieben worden war. Diese ist allerdings mit modernen Techniken weitgehend vermeidbar, da die Dosis am Herzen minimiert werden kann [17].

Nur zwei prospektive Studien untersuchten dezidiert den Effekt der IMN-RT. Die bislang einzige randomisierte französische

Studie [18] umfasste 1334 Patientinnen, die nach Mastektomie entweder positive axilläre LK (75 %) oder einen zentralen/medialen Tumorsitz (25 %) aufwiesen. Die PMRT schloss immer die SCN ein. Gegenstand der Randomisierung war die zusätzliche IMN-RT. Es zeigte sich nach 10 Jahren kein Überlebensvorteil (62,5 % vs. 59,3 %) durch die IMN-RT, bei lymphonodal negativen Patientinnen sogar ein Trend zur verminderten Überlebenswahrscheinlichkeit. Hingegen wiesen lymphonodal positive Patientinnen einen nicht signifikanten Überlebensvorteil auf. Die Autoren räumen ein, dass die Studie möglicherweise nicht genügend gepowert war, um signifikante Effekte zu zeigen. Es wurde keine vermehrte Kardiotoxizität beobachtet.

Im Gegensatz dazu zeigte eine neuere prospektive dänische Studie einen signifikanten Vorteil durch eine zusätzliche IMN-RT [19]. In diese populationsbasierte Kohortenstudie wurden 3089 lymphonodal positive Patientinnen (2003 – 2007) eingeschlossen, von denen 1492 Frauen mit rechtsseitigem Tumor eine Mitbestrahlung der IMN erhielten, während 1597 Frauen mit linksseitigem Tumor (zur Vermeidung potenzieller Kardiotoxizität) ohne IMN bestrahlt wurden. In allen Fällen wurden eine ALND und eine adjuvante Systemtherapie durchgeführt. Tumorcharakteristika und Risikofaktoren waren in den beiden Kollektiven vergleichbar. Das 8-Jahres-OAS lag bei 75,9 % mit IMN-RT vs. 72,2 % ohne eine solche, wurde also um 3,7 % verbessert ($p = 0,005$). Die Sterblichkeit an ischämischen Herzerkrankungen war in beiden Gruppen gleich. Der positive Effekt der IMN-RT war am deutlichsten, wenn ein hohes Risiko für eine IMN-Metastasierung bestand: So zeigte eine Subgruppenanalyse von Patientinnen mit medialem/zentralem Sitz und/oder ≥ 4 befallenen Lymphknoten ein um 7,4 % verbessertes 8-Jahres-OAS (72,2 % vs. 64,8 %, $p = 0,001$). Diese Studie ist zwar nicht randomisiert, zeichnet sich jedoch durch ihr prospektives Design, die Homogenität der Kollektive und den kurzen Zeitraum von vier Jahren aus, in denen sämtliche Patientinnen mit Mammakarzinom in den nationalen Tumorzentren einheitlich behandelt wurden.

Um die in früheren Studien gesehene erhöhte Herztoxizität bei Mitbestrahlung der IMN zu vermeiden, sollte neben der Anwendung moderner Techniken entsprechend den aktuellen Studien die Zielvolumenausdehnung kraniokaudal auf den 1. bis 3. Interkostalraum begrenzt werden [7, 8].

Bewertung der Studienlage

Bei der Diskussion dieser Studien muss man darauf hinweisen, dass die systemische Therapie dem damaligen Standard entsprach; die adjuvante Chemotherapie erfolgte in allen Studien mit anthrazyklin- und taxanhaltigen Regimen, die adjuvante endokrine Therapie überwiegend mit Tamoxifen. Aromatasehemmer und Trastuzumab waren während der Rekrutierung überwiegend noch nicht zugelassen; in der dänischen Kohortenstudie wurden Aromatasehemmer ab 2004 eingesetzt. Dass die Ergebnisse bei intensiverer und „moderner“ Systemtherapie grundsätzlich anders ausgefallen wären, ist also nicht auszuschließen, aber andererseits unwahrscheinlich. Im Allgemeinen ist der relative Effekt der Strahlentherapie umso größer, je besser wirksam die Systemtherapie ist.

Besonders beachtenswert ist die Tatsache, dass eine signifikante kardiale Toxizität durch die regionale Bestrahlung in den beiden aktuellen Studien ausgeschlossen wurde bei einem medianen Follow-up von 10,9 Jahren in der EORTC-Studie und 9,5 Jahren in MA-20-Studie. Da ein nachteiliger Effekt der Strahlentherapie in der letzten Metaanalyse bei den älteren Studien bereits nach relativ kurzer Nachbeobachtungszeit nachweisbar war, ist eine relevante kardiale Toxizität im weiteren Verlauf sehr unwahrscheinlich [15].

Das wichtigste Ergebnis der Studien ist zweifellos die Tatsache, dass der Effekt der regionalen Bestrahlung auf das metastasenfreie Überleben mindestens so groß oder sogar größer war als der Effekt auf die lokoregionäre Rezidivrate. Ein solcher „systemischer Effekt der Radiotherapie“ wurde bisher beim Mammakarzinom nicht beobachtet, aber er gilt neuerdings als durchaus plausibel. Strahlentherapie kann nämlich einen immunogenen Zelltod erzeugen und dadurch „abscopale“ Effekte (Remissionen außerhalb des Zielvolumens der Strahlentherapie) auslösen. Dies ist Gegenstand aktueller klinischer Forschung. Wenn es einen solchen immunologischen Effekt gibt, wird er vermutlich vor allem bei Patientinnen mit geringem „Restrisiko“, also nach (optimaler) systemischer Therapie, vorhanden sein.

Vorgehen bei positivem Sentinel-Lymphknoten: Nihil oder Strahl statt Stahl?

Die SNB hat sich als Standard durchgesetzt und bei klinisch negativem Befund die ALND verdrängt. Basierend auf den Daten einer randomisierten Studie der American College of Surgeons Oncology Group (ACOSOG) lassen verschiedene Leitlinien darüber hinaus auch bei 1 – 2 befallenen LK den Verzicht sowohl auf eine ALND als auch auf eine ALN-RT bei Patientinnen mit günstigem Risikoprofil zu [4 – 6].

In der Z0011-Studie [20] der ACOSOG wurden 891 Patientinnen mit T1- (70 %) bis T2-Tumoren (30 %) und positivem Hormonrezeptorstatus randomisiert, nachdem histologisch in der SNB befallene axilläre LK (in ca. 90 % 1 – 2 befallene LK, 45 % Mikrometastasen) nachgewiesen worden waren. Im experimentellen Arm wurde auf die ALND verzichtet, im Kontrollarm erfolgte diese in herkömmlicher Weise. Alle Frauen sollten protokollgemäß eine Bestrahlung der gesamten Brust erhalten. Nach 5 Jahren zeigten sich keine Unterschiede bezüglich DFS, OAS und der Lokalrezidivrate. Die Autoren schlussfolgerten, dass bei Patienten mit „limited SLN metastatic breast cancer with breast conservation and systemic therapy“ eine ALND die Prognose nicht verbessert, also keinen therapeutischen Effekt hat. Allerdings weist diese Studie erhebliche methodische Schwächen auf: Die Rekrutierung wurde vorzeitig abgebrochen; insgesamt waren 103 Patientinnen nicht auswertbar. Entgegen der ausdrücklichen Protokollvorgabe wurde bei ca. 15 % eine zusätzliche RNI durchgeführt [21, 22].

Hinsichtlich der Prognose bei SN-Befall zeichnet sich eine gegensätzliche Tendenz in einer Subgruppenanalyse der NSABP-B-32 Studie [23] ab: Darin wiesen 15 % der initial als histopathologisch negativ befundenen LK in einer histologischen Zusatzuntersuchung okkulte LK-Metastasen auf. Diese Patientinnen hatten

nach 5 Jahren ein zwar gering, jedoch signifikant vermindertes DFS (2,8 %) und OAS (1,2 %).

Die Effektivität der ALN-RT im Vergleich zu einer ALND wurde in der AMAROS-Studie (EORTC 10 981 – 22 023) randomisiert prospektiv untersucht [3]. Es wurden 1425 Patientinnen mit positivem SN randomisiert (ALND: n = 744; ALN-RT: n = 681). Die axilläre 5-Jahres-Rezidivrate war in beiden Armen unerwartet niedrig mit 0,43 % nach ALND und 1,19 % nach ALN-RT (n.s.). Der geplante Nicht-Inferioritäts-Test war damit nicht ausreichend gepowert. Bei Vergleichbarkeit der axillären Tumorausdehnung in beiden Kollektiven ist davon auszugehen, dass bei etwa einem Drittel der axillär bestrahlten Patientinnen nach der SNB weitere Metastasen in der Axilla vorlagen. Da die axilläre Rezidivrate nach 5 Jahren jedoch nur 1,19 % betrug, kann gefolgert werden, dass diese durch die RT effektiv eliminiert wurden. Auch im DFS und OAS zeigte sich kein Unterschied. Lymphödeme wurden hingegen signifikant häufiger nach ALND beschrieben: mit 28 % nach 5 Jahren, im Vergleich zu 14 % nach ALN-RT ($p < 0,0001$).

Die Frage, ob Patientinnen mit klinisch unauffälliger Axilla (cN0) eine axilläre Therapie benötigen und, wenn ja, welche, ist also derzeit kaum zu beantworten. Die o. g. Studien belegen, dass eine komplettierende ALND bei 1 – 2 positiven SN keinen therapeutischen Vorteil erbringt. Dies konnten Li et al. jüngst auch durch eine Metaanalyse von 12 Studien mit insgesamt 130 575 Patienten bestätigen [24]. Die komplettierende ALND war gegenüber der alleinigen SNB ohne therapeutischen Nutzen. Die Autoren schränken aber die Aussage auf Patientinnen mit 1 – 3 positiven SN ein aufgrund einer insuffizienten Datenlage bzgl. Patientinnen mit mehr positiven SN bzw. Patientinnen außerhalb der ACOSOG-Z0011-Kriterien

Vorgehen bei mindestens 3 positiven SN:

Der Frage, ob eine komplettierende ALND auch bei ≥ 3 positiven LK verzichtbar ist, gingen Bonneau et al. nach. Daten von insgesamt 9521 Patientinnen, die zwischen 2003 und 2008 behandelt wurden und deren prognostische Charakteristika den Einschlusskriterien der ACOSOG-Z0011-Studie entsprachen, wurden aus der SEER-Datenbasis extrahiert. In dieser Analyse zeigte sich, dass auch bei mindestens 3 befallenen SN kein prognostischer Benefit durch eine komplettierende AD erreicht wird [25].

Über Jahrzehnte war die Zahl der befallenen Lymphknoten der wichtigste Parameter hinsichtlich der Entscheidung über eine adjuvante Systemtherapie. In den letzten Jahren ist dieser Parameter aber zunehmend durch Bestimmung intrinsischer molekularer Biomarker und die Verwendung von Multigen Assays abgelöst worden, so dass auch diesbezüglich die komplette ALND in diagnostischer Intention verzichtbar geworden ist [2 – 28].

Im Einzelfall und auch nur indirekt können zur Abschätzung des Risikos weiterer LK-Metastasen nach SN-Positivität Nomogramme hilfreich sein. Das Modell von Katz et al. [29], das bei positivem SN die Wahrscheinlichkeit eines Nachweises von ≥ 4 positiven LK nach komplettierender AD errechnet, berücksichtigt zahlreiche etablierte Risikofaktoren (u. a. Zahl pos. SN, Tumorgroße, Extranodalbefall, Größe des positiven SN, Histologie).

Die klinisch negative Axilla

Der Verzicht auf eine Axilladisektion setzt, entsprechend der dargestellten Datenlage, eine klinisch negative Axilla voraus. Nach Vorgabe der ACOSOG-Z0011-Studie reichte ein negativer Tastbefund aus, um eine klinisch negative Axilla zu konstatieren. Mittlerweile hat sich die Sonografie der Axilla etabliert, die in einer Metaanalyse von 16 Studien zwar eine mäßige und stark schwankende Sensitivität (49 %–87 %), jedoch eine höhere Spezifität (56 %–97 %) zeigte [30]. Eine Präzisierung des diagnostischen und therapeutischen Prozederes bei cN0 wird durch die derzeit laufende INSEMA-Studie erwartet. Zwei weitere prospektiv randomisierte Studien (NCT 02 466 737 und NCT 02 167 490) untersuchen ebenfalls, ob bei sonografisch negativer Axilla sogar auf eine SNB verzichtet werden kann. [31, 32].

Komplette Einbeziehung der Axilla bei ausgedehntem LK-Befall

Nach aktueller Datenlage erscheint nach erfolgter kompletter Axilladisektion auch bei Nachweis eines ausgedehnten Befalls (pN3) eine Ausweitung der RNI auf die komplette Axilla, außer bei Resttumor, nicht begründet [5, 6, 33].

Bestrahlungsplanung und -technik bei RNI

Eine CT-basierte 3D-Bestrahlungsplanung ist Standard [33 – 35]. Konturierungsanleitungen für die Brust bzw. Brustwand sowie für die einzelnen LK-Stationen [36 – 38] sind für die Definition des Bestrahlungsvolumens hilfreich. Wichtig sind die Konturierung der Risikoorgane (v. a. Herz, idealerweise mit Teilvolumina wie linke Koronararterie, Lunge, Plexus) und die Dokumentation der jeweiligen Strahlendosis an diesen Strukturen. Durch neuere Techniken wie die intensitäts- oder volumenmodulierte Bestrahlung (IMRT, VMAT) kann die Dosisverteilung optimiert und die Strahlenbelastung der gesunden Organe deutlich vermindert werden [17, 39]. Bei linksseitigem Tumorsitz kann durch atemgetriggerte RT- bzw. Atemgating-Techniken [40] und spezielle Lagerungshilfen [41] die Distanz zwischen Zielvolumen und Herz vergrößert und damit die Dosis verringert werden.

Die Strahlendosis beträgt üblicherweise 50 – 50,4 Gy in Einzeldosen von 1,8 – 2 Gy. Derzeit wird die akzelerierte Hypofraktionierung (HF) (40 – 42,5 Gy in Einzeldosen von 2,60 – 2,66 Gy in einer Behandlungszeit von etwa 3 Wochen) nicht für Patientinnen als Fraktionierung der ersten Wahl empfohlen, die eine RNI erhalten, da höhere Einzeldosen das Risiko von Spätfolgen wie kardialer Toxizität oder Plexopathie erhöhen können [42, 43] und die Daten aus den randomisierten HF-Studien diesbezüglich noch unzureichend sind [44, 45]. Insbesondere ist das Risiko für Lymphödeme nach Hypofraktionierung unklar und wird zurzeit in einer dänischen Studie untersucht.

Konsequenzen für die tägliche Praxis

Die in den letzten Jahren publizierten Studien haben erstmals den Stellenwert der Lymphknotenbestrahlungen als Einzelmaßnahme untersucht; bis dato gab es nur indirekte Vergleiche zwischen

Studien mit lokaler Bestrahlung (Brust, Brustwand) und Studien mit lokaler plus regionaler Bestrahlung. Das wichtigste Ergebnis der aktuellen Studien zur Lymphknotenbestrahlung lautet: „Mehr Bestrahlung kann unter Umständen vorteilhaft sein.“ Damit besteht eine eindeutige Diskrepanz zur operativen Therapie der axillären LK, für die ein Überlebensvorteil durch „mehr OP“ nie gezeigt wurde. Als mögliche Erklärung wird ein immunologischer Effekt (durch immunogenen Zelltod nach Bestrahlung) diskutiert. Die Übertragung dieser Ergebnisse in die tägliche Praxis und in Leitlinien ist aber schwierig. Dass eine regionale Bestrahlung auch heutzutage für bestimmte Patientengruppen vorteilhaft ist, ist sehr wahrscheinlich. Welche Patientinnen bei moderneren Systemtherapien von einer regionalen Bestrahlung profitieren, muss aber noch besser erforscht werden. Dass die Lymphknotenbestrahlung nachteilig ist, ist dagegen sehr unwahrscheinlich.

Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- [1] McGale P, Taylor C, EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group) et al. 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* 2014; 383: 2127–2135
- [2] Darby S, McGale P, Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10801 women in 17 randomised trials. *Lancet* 2011; 378: 1707–1716
- [3] Donker M, van Tienhoven G, Straver ME et al. 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* 2014; 15: 1303–1310
- [4] Gradishar WJ, Anderson BO, Balassanian R et al. Invasive breast cancer version 12016, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Cancer Netw* 2016; 14: 324–354
- [5] Kreienberg R, Office des Leitlinienprogramms Onkologie (eds.). Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms: Langversion 3.0, Aktualisierung 2012, AWMF-Register-Nummer: 032-045OL. Germering/Munich: Zuckschwerdt. 2012
- [6] Arbeitsgemeinschaft für gynäkologische Onkologie. Kommission Mamma. Diagnostik und Therapie von Patientinnen mit primärem und metastasiertem Brustkrebs. Available from: 2016 http://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/Maerz2016/de/Alle_aktuellen_Empfehlungen_2016.pdf
- [7] Whelan TJ, Olivetto IA, Parulekar WR et al. Regional nodal irradiation in early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 2015; 373: 307–316
- [8] Poortmans PM, Collette S, Kirkove C et al. Internal mammary and medial supraclavicular irradiation in breast cancer. *N Engl J Med* 2015; 373: 317–327
- [9] Budach W, Bölke E, Kammers K et al. Adjuvant radiation therapy of regional lymph nodes in breast cancer – a meta-analysis of randomized trials – an update. *Radiat Oncol* 2015; 10: 258
- [10] Hellman S. Stopping metastases at their source. *N Engl J Med* 1997; 337: 996–997
- [11] Handley RS. Carcinoma of the breast. *Ann R Coll Surg Engl* 1975; 57: 59–66
- [12] Huang O, Wang L, Shen K et al. Breast cancer subpopulation with high risk of internal mammary lymph nodes metastasis: analysis of 2269 Chinese breast cancer patients treated with extended radical mastectomy. *Breast Cancer Res Treat* 2008; 107: 379–387
- [13] Goyal S, Buchholz T, Haffty B. Breast cancer: early stage. In: Halperin EC, Wazer DE, Perez CA, et al., (eds.) *Perez and Brady's principles and practice of radiation oncology*. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2013: 1044–1139
- [14] Budach W, Kammers K, Boelke E et al. Adjuvant radiotherapy of regional lymph nodes in breast cancer – a meta-analysis of randomized trials. *Radiat Oncol* 2013; 8: 267
- [15] Darby SC, Ewertz M, McGale P et al. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. *N Engl J Med* 2013; 368: 987–998
- [16] Clarke M, Collins R, Darby S et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 366: 2087–2106
- [17] Zhao H, He M, Cheng G et al. A comparative dosimetric study of left sided breast cancer after breast-conserving surgery treated with VMAT and IMRT. *Radiat Oncol* 2015; 10: 231
- [18] Hennequin C, Bossard N, Servagi-Vernat S et al. Ten-year survival results of a randomized trial of irradiation of internal mammary nodes after mastectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013; 86: 860–866
- [19] Thorsen LBJ, Offersen BV, Danø H et al. DBCG-IMN: a population-based cohort study on the effect of internal mammary node irradiation in early node-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2016; 34: 314–320
- [20] Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *JAMA* 2011; 305: 569–575
- [21] Jaggi R, Chadha M, Moni J et al. Radiation field design in the ACOSOG Z0011 (Alliance) Trial. *J Clin Oncol* 2014; 32: 3600–3606
- [22] Sautter-Bihl ML, Sedlmayer F, Budach W et al. How nescience may obscure evidence. *Strahlenther Onkol* 2014; 190: 861–863
- [23] Weaver DL, Ashikaga T, Krag DN et al. Effect of occult metastases on survival in node-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2011; 364: 412–421
- [24] Li CZ, Zhang P, Li RW et al. Axillary lymph node dissection versus sentinel lymph node biopsy alone for early breast cancer with sentinel node metastasis: A meta-analysis. *Eur J Surg Oncol* 2015; 41: 958–966
- [25] Bonneau C, Hequet D, Estevez JP et al. Impact of axillary dissection in women with invasive breast cancer who do not fit the Z0011 ACOSOG trial because of three or more metastatic sentinel lymph nodes. *Eur J Surg Oncol* 2015; 41: 998–1004
- [26] Gnant M, Thomssen C, Harbeck N. St. Gallen/Vienna 2015: a brief summary of the consensus discussion. *Breast Care (Basel)* 2015; 10: 124–130
- [27] Jatoi I, Benson JR, Toi M. De-escalation of axillary surgery in early breast cancer. *Lancet Oncol* 2016; 17: e430–e441
- [28] Wen J, Ye F, He X et al. Development and validation of a prognostic nomogram based on the log odds of positive lymph nodes (LODDS) for breast cancer. *Oncotarget* 2016; 7: 21046–21053
- [29] Katz A, Smith BL, Golshan M et al. Nomogram for the prediction of having four or more involved nodes for sentinel lymph node-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2093–2098
- [30] Alvarez S, Añorbe E, Alcorta P et al. Role of sonography in the diagnosis of axillary lymph node metastases in breast cancer: a systematic review. *Am J Roentgenol* 2006; 186: 1342–1348
- [31] Gentilini O, Veronesi U. Abandoning sentinel lymph node biopsy in early breast cancer? A new trial in progress at the European Institute of Oncology of Milan (SOUND: Sentinel node vs Observation after axillary UltraSOUND). *Breast* 2012; 21: 678–681

- [32] Reimer T, Hartmann S, Stachs A et al. Local treatment of the axilla in early breast cancer: concepts from the national surgical adjuvant breast and bowel project B-04 to the planned intergroup sentinel mamma trial. *Breast Care (Basel)* 2014; 9: 87–95
- [33] Sautter-Bihl ML, Sedlmayer F, Budach W et al. DEGRO practical guidelines: radiotherapy of breast cancer III – radiotherapy of the lymphatic pathways. *Strahlenther Onkol* 2014; 190: 342–351
- [34] Wenz F, Sperk E, Budach W et al. DEGRO practical guidelines for radiotherapy of breast cancer IV: radiotherapy following mastectomy for invasive breast cancer. *Strahlenther Onkol* 2014; 190: 705–714
- [35] Sedlmayer F, Sautter-Bihl ML, Budach W et al. DEGRO practical guidelines: radiotherapy of breast cancer I: radiotherapy following breast conserving therapy for invasive breast cancer. *Strahlenther Onkol* 2013; 189: 825–833
- [36] Dijkema IM, Hofman P, Raaijmakers CPJ et al. Loco-regional conformal radiotherapy of the breast: delineation of the regional lymph node clinical target volumes in treatment position. *Radiother Oncol* 2004; 71: 287–295
- [37] Atean I, Pointreau Y, Ouldamer L et al. A simplified CT-based definition of the supraclavicular and infraclavicular nodal volumes in breast cancer. *Cancer Radiother* 2013; 17: 39–43
- [38] Nielsen MH, Berg M, Pedersen AN et al. Delineation of target volumes and organs at risk in adjuvant radiotherapy of early breast cancer: national guidelines and contouring atlas by the Danish Breast Cancer Cooperative Group. *Acta Oncol* 2013; 52: 703–710
- [39] Jöst V, Kretschmer M, Sabatino M et al. Heart dose reduction in breast cancer treatment with simultaneous integrated boost: Comparison of treatment planning and dosimetry for a novel hybrid technique and 3D-CRT. *Strahlenther Onkol* 2015; 191: 734–741
- [40] Hepp R, Ammerpohl M, Morgenstern C et al. Deep inspiration breath-hold (DIBH) radiotherapy in left-sided breast cancer: Dosimetrical comparison and clinical feasibility in 20 patients. *Strahlenther Onkol* 2015; 191: 710–716
- [41] Piroth MD, Petz D, Pinkawa M et al. Usefulness of a thermoplastic breast bra for breast cancer radiotherapy: A prospective analysis. *Strahlenther Onkol* 2016; 192: 609–616
- [42] Andrantschke N, Maurer J, Molls M et al. Late radiation-induced heart disease after radiotherapy. Clinical importance, radiobiological mechanisms and strategies of prevention. *Radiother Oncol* 2011; 100: 160–166
- [43] Gałecki J, Hicer-Grzenkowicz J, Grudziń-Kowalska M et al. Radiation-induced brachial plexopathy and hypofractionated regimens in adjuvant irradiation of patients with breast cancer—a review. *Acta Oncol* 2006; 45: 280–284
- [44] Haviland JS, Owen JR, Dewar JA et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) trials of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: 10-year follow-up results of two randomised controlled trials. *Lancet Oncol* 2013; 14: 1086–1094
- [45] Whelan TJ, Pignol JP, Levine MN et al. Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer. *N Engl J Med* 2010; 362: 513–520