

Bestrahlung des Mammakarzinoms während der Primärbehandlung

Bernd Gerber¹
Sabine Semrau²
Marie-Luise Sautter-Bihl³
Karl Axel Hartmann⁴
Rainer Fietkau²

Kein Konsens über optimalen Zeitpunkt der Radiatio

Zusammenfassung

Die Radiotherapie (RT) der Mamma nach brusterhaltender Therapie (BET) und der Brustwand nach modifiziert radikaler Mastektomie (MRM) resultiert in einer signifikant verminderten Lokalrezidivrate. Neuere Studien lassen sowohl für die Bestrahlung nach MRM als auch nach BET auf eine Verbesserung des rezidivfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens schließen. Die Radiatio nach MRM ist beim Befall von mehr als drei axillären Lymphknoten indiziert, aber auch beim Befall von ein bis drei Lymphknoten effektiv. Über den optimalen Zeitpunkt der Radiatio in der adjuvanten Therapie bei gleichzeitiger Indikation zur Chemotherapie besteht kein Konsens. Beginnt die Radiatio ohne vorherige Chemotherapie später als acht Wochen postoperativ, erhöht sich das Risiko eines Lokalrezidivs signifikant. Bei Patientinnen mit Chemotherapie wird die Radiatio meist erst nach Abschluss derselben empfohlen. Besteht ein hohes Risiko für ein Lokalrezidiv, sollte die Radiatio vor der Chemotherapie erfolgen oder eine simultane Radiochemotherapie erwogen werden. Die Indikation für eine postoperative Strahlentherapie nach präoperativer Chemotherapie sollte von dem initialen

Tumorstadium abhängen. Eine simultane Radiochemotherapie mit geeigneten Zytostatika scheint sowohl in der primären (lokal fortgeschrittene Tumoren) als auch adjuvanten Therapie effektiver als die sequenzielle Applikation. Es gibt keine Daten, die gegen eine simultane Gabe von Tamoxifen während einer Radiatio sprechen.

Schlüsselwörter: Mammakarzinom, Krebstherapie, Strahlentherapie, Zytostatikum, adjuvante Therapie

Summary

Timing of Postoperative Radiotherapy after Breast Cancer Surgery

Postoperative radiotherapy following breast conservation surgery and mastectomy results in a significant reduction of ipsilateral recurrences. There is evidence for improved disease-free survival and a higher breast cancer specific survival rate following radiotherapy of the breast as well as postmastectomy radiotherapy of the chest wall and regional nodal areas in patients with more than three involved axillary lymph nodes. Some data suggest an improved

outcome after postmastectomy radiotherapy even in patients with one to three involved lymph nodes. There is no consensus on the optimal time interval between systemic treatment and radiotherapy for patients with early-stage breast cancer. In patients without chemotherapy radiotherapy should be initiated within eight weeks after surgery. A longer interval is associated with significant increased local recurrence rates. In patients who receive adjuvant chemotherapy the general recommendation is to start radiotherapy after chemotherapy. However, patients with positive, close, or unknown microscopic margins appear to benefit from relatively early initiation of radiation therapy, whereas those with wider tumour-free margins do not. In case of preoperative chemotherapy the indication for postoperative radiotherapy depends on the initial tumour stage. Simultaneous radiochemotherapy with suitable cytotoxic substances may be more effective than the sequential application. Simultaneous tamoxifen does not appear to increase complication rates relative to the use of radiation therapy alone.

Key words: breast cancer, cancer therapy, radiotherapy, cytostatic drug, adjuvant therapy

Die Primärbehandlung von Brustkrebs erfolgt interdisziplinär und beinhaltet neben der Operation eine Bestrahlung, Chemo- und Hormontherapie sowie neuere Ansätze (Antikörper-, primäre Chemotherapie). Die Verfahren müssen zeitlich aufeinander abgestimmt sein. Das operative Konzept (beispielsweise Brusterhaltung, Ablatio, Rekonstruktion) sollte die Notwendigkeit einer Strahlentherapie möglichst prospektiv berücksichtigen. Mit der steigenden Rate brusterhaltender Operationen, zunehmender Sofortrekonstruktionen nach einer Mastektomie (26, 27) und vermehrter Anwendung systemischer Therapien wird die Frage nach der Therapiesequenz immer bedeutender. Zudem besteht ein Trend zu einem verspäteten Beginn der Strahlentherapie (32, 41).

Radiatio nach modifiziert radikaler Mastektomie

In der Metaanalyse der EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group) (18) fand sich bei Patientinnen, die sich einer modifiziert radikalen Mastektomie (MRM) unterzogen hatten, nach 20 Jahren eine signifikante Reduktion der Lokalrezidivrate nach Mastektomie und zu-

sätzlicher Radiatio um 19,7 Prozent ($p < 0,0001$). Der Effekt dieser Vorgehensweise auf das Gesamtüberleben war allerdings mit $1,2 \pm 0,3$ ($p < 0,06$) nur im Trend positiv.

In einer aktuellen Auswertung von 29 randomisierten, fünf retrospektiven Studien und sechs Metaanalysen mit 41 204 Patientinnen erwies sich, dass das brustkrebspezifische Überleben durch Bestrahlung signifikant verlängert wird (52).

Daten einer großen adjuvanten Metaanalyse zeigten für bestrahlte prämenopausale, nodalpositive Mammakarzinom-Patientinnen nach 15 Jahren eine Verbesserung des rezidivfreien Überlebens von 43 auf 52 Prozent und des Gesamtüberlebens von 48 auf 55 Prozent (36). ▷

¹ Frauenklinik, Klinikum Innenstadt (Direktor: Prof. Dr. med. Klaus Friese), Ludwig-Maximilians-Universität, München

² Klinik für Strahlentherapie (Direktor: Prof. Dr. med. Rainer Fietkau), Universität Rostock

³ Klinik für Strahlentherapie (Direktorin: Prof. Dr. med. Marie-Luise Sautter-Bihl), Städtisches Klinikum Karlsruhe

⁴ Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie (Chefarzt: Priv.-Doz. Dr. med. Karl Axel Hartmann), Marien-Hospital, Düsseldorf

Mit modernen Bestrahlungstechniken sind insbesondere die kardialen Nebenwirkungen deutlich seltener geworden, auch das Risiko der Entstehung von durch die Strahlentherapie induzierten Zweitmalignomen ist vernachlässigbar (38, 59).

Radiatio nach brusterhaltender Therapie

Gleiche Effekte lassen sich auch für die Radiatio nach brusterhaltender Therapie (BET) nachweisen. So wurden isolierte Lokalrezidive nach 20 Jahren um zwei Drittel vermindert und das brustkrebsspezifische Gesamtüberleben um 4,9 Prozentpunkte verbessert (55 Prozent versus 50,1 Prozent) (17). Es wurde jedoch nicht nur das Lokalrezidivrisiko durch die Bestrahlung vermindert, sondern auch das altersabhängige Gesamtüberleben wurde signifikant verbessert.

In einer kürzlich publizierten Metaanalyse von 15 Studien mit 9 422 Patientinnen wurde eine relative Reduktion der Mortalität um 8,6 Prozent durch eine adjuvante Bestrahlung errechnet (61). Bei einer 50-jährigen Patientin mit BET, die mit Tamoxifen behandelt wird, vermindert sich das Risiko, an Brustkrebs zu sterben von 5,29 Prozent (Tamoxifen allein) durch die zusätzliche Bestrahlung auf 2,43 Prozent; die relative Risikoreduktion beträgt somit 54 Prozent.

Auch bei einer 80-jährigen Patientin wird das Sterberisiko von 2,02 Prozent auf 1,17 Prozent (relative Risikoreduktion: 42 Prozent) verringert (46). Allerdings führte in den meisten Studien die Bestrahlung nach brusterhaltender Therapie nicht zu einer Verbesserung des Gesamtüberlebens (52), jedoch bestand ein Trend zugunsten der Bestrahlung.

Indikationen

Die Bestrahlung der Brust ist obligater Teil der brusterhaltenden Therapie (28). Selbst bei geringem Risiko für ein Lokalrezidiv nach BET fällt der Effekt einer Radiatio positiv aus. Bis-

her konnte keine Subgruppe definiert werden, bei der auf eine Bestrahlung nach BET verzichtet werden kann (42). Insbesondere jüngere Patientinnen könnten von einer Boost-Bestrahlung des Tumorbettes profitieren. So konnte die Lokalrezidivrate bei Frauen unter 40 Jahren fast halbiert werden (19,5 versus 10,2 Prozent), wenn zusätzlich zur Brustbestrahlung mit 50 Gy lokal ein Elektronen-Boost von 16 Gy (8 Fraktionen mit je 2 Gy) appliziert wurde (4).

Nach einer Mastektomie besteht hinsichtlich der Indikationen für eine Strahlentherapie der Thoraxwand in den folgenden Punkten Konsens (28, 43, 50):

- Tumorgröße > 5,0 cm,
- > 3 befallene axilläre Lymphknoten,
- keine R0-Resektion möglich.

Nach den Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Senologie (15, 53) gelten zudem als gesicherte Indikationen für eine Strahlentherapie der Thoraxwand und der Lymphabflusswege – Ausnahme operierte Axilla – nach Mastektomie:

- T2-Tumoren > 3 cm,
- multizentrisches Tumorwachstum,
- Befall der Pektoralisfaszie oder Sicherheitsabstand < 5 mm,
- Lymphangiosis carcinomatosa oder Gefäßeinbrüche,
- Alter < 35 Jahre.

Ungesicherte, aber mögliche Indikationen sind:

- Multifokalität,
- extensive intraduktale Komponente,
- Rezeptornegativität,
- Grading 3,
- diffuse Mikrokalzifikation,
- ein bis drei axilläre Lymphknotenmetastasen,
- mehrere, nicht in sano erfolgte Biopsien.

Neuere Daten lassen vermuten, dass besonders Patientinnen mit Tumoren < 5 cm und nur ein oder zwei befallenen axillären Lymphknoten von einer Bestrahlung der Thoraxwand nach MRM profitieren (3). In den USA besteht derzeit ein deutlicher Trend, generell bei Befall axillärer Lymphknoten die Thoraxwand zu bestrahlen (57).

Zeitpunkt der Bestrahlung

Die Strahlentherapie sollte bei nicht adjuvanter Chemotherapie behandelten Patientinnen innerhalb von acht Wochen nach der Operation begonnen werden.

Wenn die Radiatio bis zu diesem Zeitpunkt begonnen wird, ist keine signifikante Prognoseverschlechterung zu erwarten (*Grafik 1*). Auch hinsichtlich der Lokalrezidivrate fanden sich zwischen einem Beginn der Strahlentherapie innerhalb von vier oder erst in der vierten bis achten Woche postoperationem keine Unterschiede. (44).

Huang et al. (34) analysierten die gepoolten Daten von acht Studien, in denen der Beginn der Radiatio und das Lokalrezidivrisiko betrachtet wurden. Startet die Strahlentherapie nach BET oder auch MRM erst nach mehr als acht Wochen, erhöht sich das relative Risiko, ein Lokalrezidiv zu entwickeln, auf 1,62 (95-Prozent-Konfidenzintervall [CI] 1,21 bis 1,62).

Andere Untersucher berichten, dass sich das Rezidivrisiko fast verdoppelt (16). Die 5-Jahres-Lokalrezidivrate betragen 5,8 (Bestrahlung innerhalb von 8 Wochen nach Operation) versus 9,1 Prozent (> 8 Wochen). Whelan et al. publizierten eine Metaanalyse von 18 Studien mit 6 367 Patientinnen, die operiert, bestrahlt und systemisch therapiert wurden (64). Der Zeitpunkt der Radiotherapie erwies sich als signifikanter Parameter ($p = 0,05$): Bei Beginn innerhalb von sechs Monaten postoperativ lag das Risiko (Odds Ratio, OR) für die Mortalität bei 0,78 (95-Prozent-CI 0,69 bis 0,89), bei einem Intervall von mehr als sechs Monaten hingegen bei 1,14 (95-Prozent-CI 0,80 bis 1,62). Für das fernmetastasenfreie Überleben zeigte sich bei verzögerter Bestrahlung ebenfalls eine nicht signifikante Risikosteigerung (OR 1,22, CI 0,94 bis 1,59) (1, 2, 25).

In einer neueren Studie aus Yorkshire, England, mit mehr als 7 800 Patientinnen, zeigte sich bei einem Beginn der Radiatio später als neun Wochen nach einer brusterhaltenden Operation ein Trend zur Verschlechterung des Gesamtüberlebens, der ab der 20. Wo-

che Signifikanz (RR 1,49, 95-Prozent-CI 1,16 bis 1,92) erreichte (41). In der Betrachtung zum Zeitpunkt des Beginns der Radiatio muss aber auch die Bedeutung systemischer Therapien und die Resektion des Karzinoms im Gesunden eingehen (66).

Der Beginn einer Strahlentherapie innerhalb von acht Wochen dürfte bei fehlender Indikation zu einer Chemotherapie unproblematisch sein. Andererseits stellt sich die Frage, wann eine Strahlentherapie nach modifizierter radikaler Mastektomie indiziert ist, wenn keine zusätzliche Indikation zur Systemtherapie gegeben ist.

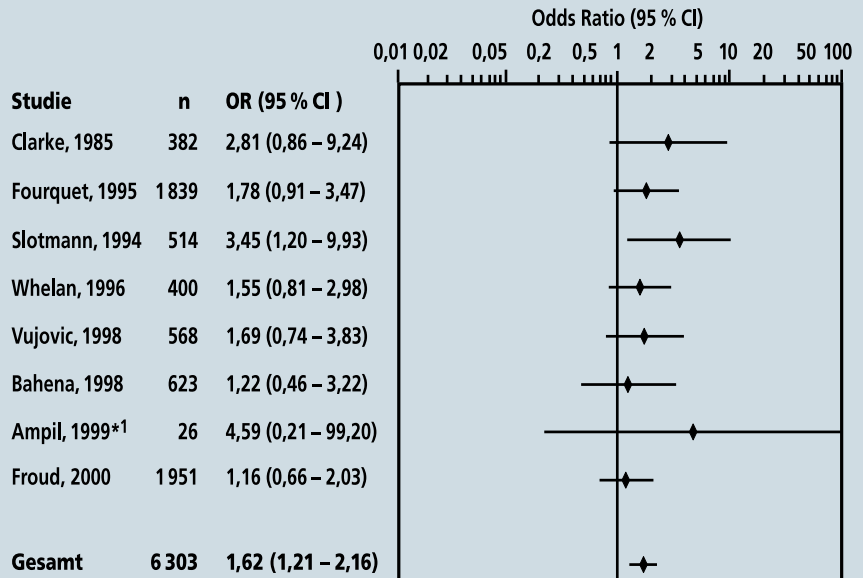
Bei komplizierter Wundheilung (beispielsweise nach Lappen- oder Reduktionsplastiken) kann sich der Beginn einer Strahlentherapie verzögern. In solchen Fällen sollten operative Maßnahmen, wie beispielsweise Sekundärnaht, frühzeitig erwogen werden. Die Wahl des Operationsverfahrens bei modifiziert radikaler Mastektomie mit Sofortrekonstruktion muss die Bestrahlungsplanung mit berücksichtigen.

Ist eine postoperative Radiatio wahrscheinlich, sollte eine Rekonstruktion mit TRAM- (TRAM, „transverse rectus abdominis muscle“-)Lappen oder besser DIEP- („deep inferior epigastric perforator“-)flap erst nach Abschluss der Radiatio (zweizeitiges Vorgehen) erfolgen. Infolge des hohen Fettanteils im TRAM-Lappen kommt es nach der primären Rekonstruktion zu signifikant mehr Komplikationen, Volumenreduktionen, Indurationen bis hin zu ulzerierenden, nicht heilenden Lappennekrosen (60). Weniger problematisch scheint die Bestrahlung eines gut durchbluteten Latissimus-Muskel-Lappens.

Zur zeitlichen Abfolge der Bestrahlung innerhalb der adjuvanten Therapie des Mammakarzinoms bei einer notwendigen Chemotherapie besteht derzeit – trotz internationaler Therapieempfehlungen – kein Konsens (21, 47). Prinzipiell ist die Radiatio vor, simultan, interponiert (Sandwich-Technik) oder nach der Chemotherapie möglich.

Vielversprechend scheint eine simultane Radiochemotherapie zu sein, weil hierdurch synergistische Effekte

Grafik 1



Modifiziert nach: Huang J, Barbera L, Brouwers M et al.: Does delay in starting treatment affect the outcomes of radiotherapy? A systematic review. J Clin Oncol 2003; 21: 555–563, mit freundlicher Genehmigung der American Society of Clinical Oncology, USA

Bedeutung des zeitlichen Abstandes zwischen Operation und Beginn der Strahlentherapie für das lokalrezidivfreie Überleben bei Patientinnen ohne Chemotherapie. Verglichen wurde das Lokalrezidivrisiko von Patientinnen mit Beginn der Radiatio vor 8 versus nach 8 Wochen. Es besteht ein höheres Lokalrezidivrisiko, wenn erst nach mehr als 8 Wochen bestrahlt wird. *1, Studie geringer Qualität, CI, Konfidenzintervall; OR, Odds Ratio

genutzt werden können (24). Am besten evaluiert ist derzeit die simultane Radiochemotherapie mit dem CMF-Schema (CMF, Cyclophosphamid, Methotrexat, 5-Fluorouracil). Die Rate der klinisch relevanten Pneumonitiden beträgt weniger als zehn Prozent, die der feuchten Epitheliolysen bei adäquater Bestrahlungstechnik liegt unter fünf Prozent (20).

Heute stellen jedoch Anthrazyklinhaltige Kombinationen den Standard in der adjuvanten Therapie dar (28). Wegen der Anthrazyklin-bedingten Kardiotoxizität ist eine simultane Gabe problematisch, auch wenn mit modernen Techniken die Strahlenbelastung des Herzens niedrig gehalten werden kann (54, 56, 59).

Wie ausgeprägt die Akuttoxizität einer Taxan-haltigen Radiochemotherapie nach der Gabe von Anthrazyklin ist, kann aufgrund der publizierten Arbeiten nicht abschließend beurteilt werden. Ellerbroek und Mitarbeiter (19) haben kürzlich bei Hochrisiko-

Patientinnen nachgewiesen, dass nach vier Zyklen Anthrazyklin und Cyclophosphamid die Gabe von vier Zyklen Paclitaxel, kombiniert mit simultaner Radiatio, ohne erhöhte pulmonale Toxizität möglich ist. Hingegen lag bei Hanna et al. (29), die in vergleichbarer Weise die Behandlung durchführten, die Rate der radiogenen Lungenveränderungen bei 20 Prozent, wobei Angaben zur Strahlentherapietechnik nicht vorliegen.

Akute und subakute Hautveränderungen müssen sorgfältig beachtet werden. Drei von vier Patientinnen entwickeln oberflächliche Epitheliolysen (19, 29), die aus eigener Erfahrung allerdings nur ein temporäres Problem darstellen. Es gibt Hinweise, dass diese Rate durch die protrahierte Gabe des Taxans während der Bestrahlung vermindert werden kann (65). Als Standard für die adjuvante Therapie kann diese Kombination wegen fehlender Langzeiterfahrungen jedoch noch nicht empfohlen werden. ▷

Die gepoolten Daten von elf Studien (1, 9, 10, 12, 14, 31, 37, 39, 40, 48, 49), die die Radiatio vor gegen die Radiatio nach Chemotherapie und brusterhaltender Therapie oder/und modifiziert radikaler Mastektomie verglichen, bestätigten eine signifikante Steigerung des Lokalrezidivrisikos (RR 2,28; 95-Prozent-Konfidenzintervall: 1,45 bis 3,57) für den späteren Beginn der Bestrahlung. Die lokalrezidivfreie 5-Jahres-Überlebensrate betrug 6,0 Prozent (Bestrahlung vor Chemotherapie) versus 16,0 Prozent (Chemotherapie vor Bestrahlung) (*Grafik 2*) (34).

In der bisher einzigen randomisierten Studie wurde nach fünf Jahren zunächst ein negativer Einfluss festgestellt, wenn der Bestrahlung eine Chemotherapie folgt. Allerdings sind die Unterschiede nach zehn Jahren sowohl im fernmetastasenfreien Überleben als auch im Gesamtüberleben nicht mehr signifikant (7, 49).

In einer kleineren Beobachtungsstudie (n = 105) wurde für zunächst bestrahlte und dann mit Chemotherapie behandelte Patientinnen ein signifikanter Überlebensvorteil gegenüber der umgekehrten Reihenfolge dokumentiert, allerdings nur bei brusterhaltend operierten nicht aber bei mastektomierten Patientinnen (10).

Es muss darauf hingewiesen werden, dass es sich bis auf eine randomisierte Studie um Beobachtungsstudien handelt. Entsprechend groß ist der mögliche Einfluss von Selektionsfaktoren, wie unterschiedlicher Chemotherapien (CMF versus Anthrazyklin-haltige Schemata), Operationsart (brusterhaltende Therapie versus modifiziert radikale Mastektomie), Nachbeobachtungszeiten (fünf bis zehn Jahre), Resektionsränder (bei Beteiligung eher frühzeitige Radiatio).

Bei Patientinnen mit Indikation zur Chemotherapie und Bestrahlung wird die Radiatio mehrheitlich nach Abschluss der Chemotherapie empfohlen. Damit verbunden sein könnte zwar eine erhöhte Rate an Lokalrezidiven, die aber für das Gesamtüberleben der Patientin bedeutungslos sein soll (52). Allerdings wurde auch in der Diskussion zur Wertigkeit der Strah-

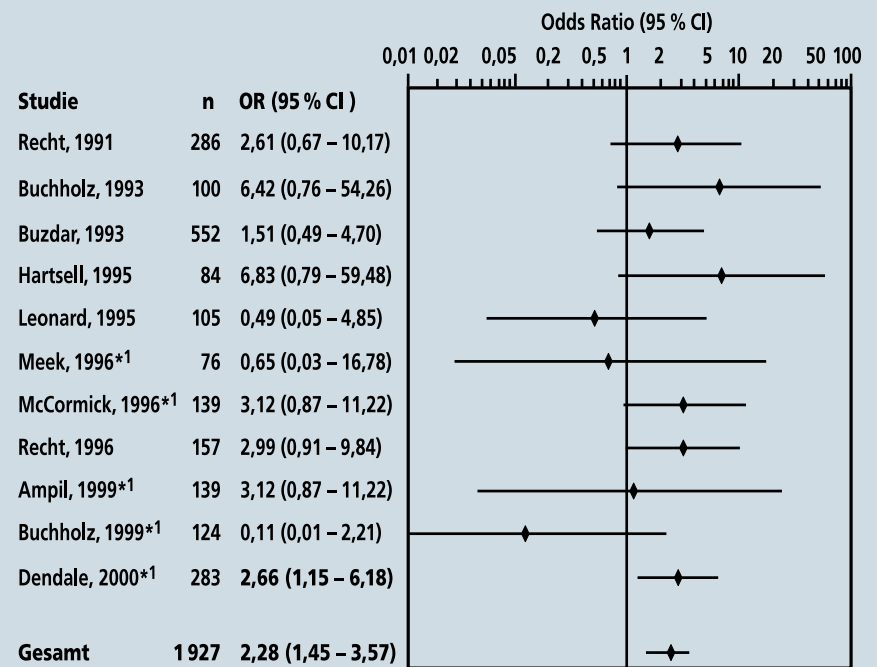
lenthherapie im Rahmen der brusterhaltenden Therapie angenommen, dass die lokale Kontrolle keinen Einfluss auf das Überleben hat. Dass dem nicht so ist, belegen die aufgeführten Metaanalysen! Eine optimale Systemtherapie kann – zusätzlich zur Bestrahlung – zu einer verbesserten lokalen Kontrolle beitragen (11, 58). Patientinnen mit einem hohen Lokalrezidivrisiko sollten so früh wie möglich bestrahlt werden – also eine Bestrahlung sollte auch vor der Chemotherapie erfolgen (33) oder eventuell eine simultane Radiochemotherapie eingesetzt werden.

Darüber hinaus besteht auch die Möglichkeit der interponierten Bestrahlung (Sandwich-Technik). In mehreren Studien (22, 48, 62, 62), in denen zu verschiedenen Zeitpunkten zwischen zwei Chemotherapiezyklen die Radiotherapie eingesetzt wurde, konnten keine signifikanten Zusam-

menhänge mit dem fernmetastasenfreien und Gesamtüberleben belegt werden (*Tabelle*) Dies bedeutet, dass die Strahlentherapie nach Abschluss der Chemotherapie den Krankheitsverlauf nicht negativ beeinflusst. Durch die Sandwich-Technik entstehen zwangsläufig Unterbrechungen in der Therapiefolge, mit der Konsequenz einer geringeren Dosisintensität und der Gefahr, dass sich Tumorresistenzen entwickeln. Weitere Nachteile der Sandwich-Technik liegen in der längeren Therapiedauer und der zweimal auftretenden Alopezie.

Interessant sind theoretische Ansätze, die anhand tumorbiologischer Parameter auf mathematischer Basis die potenzielle Wachstumsdynamik und die damit verbundenen Vorteile und Nachteile verschiedener zeitlicher Therapieabfolgen voraussagen (6). Es gibt außerdem wissenschaftliche Bestrebungen, die Strahlentherapiedau-

Grafik 2



Modifiziert nach: Huang J, Barbera L, Brouwers M et al.: Does delay in starting treatment affect the outcomes of radiotherapy? A systematic review. J Clin Oncol 2003; 21: 555–563, mit freundlicher Genehmigung der American Society of Clinical Oncology, USA

Bedeutung des zeitlichen Abstandes zwischen Operation und Beginn der Strahlentherapie für das lokalrezidivfreie Überleben bei Patientinnen mit Chemotherapie. Verglichen wurde das Lokalrezidivrisiko von Patientinnen mit Beginn der Radiatio nach versus vor Chemotherapie; *1, Studien geringer Qualität, CI, Konfidenzintervall; OR, Odds Ratio

er deutlich zu verkürzen. Zu nennen sind die intraoperative Strahlentherapie sowie brachytherapeutische Ansätze bei brusterhaltender Therapie (45, 63). Durch die Verkürzung der Therapiedauer könnte die Strahlentherapie in den meisten Fällen vor Einleitung systemischer Therapie-maßnahmen abgeschlossen werden. Diese Verfahren sind jedoch zum jetzigen Zeitpunkt noch in der klinischen Erprobung und können nur bei ausgewählten Patientinnen mit kleinen Mammakarzinomen und niedrigem Risikoprofil angewendet werden, bei denen eine Bestrahlung der lokoregionären Lymphabflusswege nicht erforderlich ist.

Bestrahlung und Tamoxifen

Es wurde vermutet, dass unter Tamoxifen – wegen der Induktion der TGF-beta-Sekretion – bei simultaner Bestrahlung nach Mastektomie häufiger Lungenfibrosen auftreten (8). Derzeit gibt es weder tierexperimentelle noch klinische Daten zum möglichen Einfluss einer simultanen Tamoxifengabe auf die Wirksamkeit einer modernen Strahlentherapie, noch auf eine erhöhte Rate an Nebenwirkungen (47, 55). Tamoxifen kann demzufolge während der Strahlentherapie gegeben werden.

Bestrahlung nach primärer Chemotherapie

Nach primärer Chemotherapie und nachfolgender BET besteht selbst nach pathologisch kompletter Remission die Indikation zur Bestrahlung der Brust. Nach Mastektomie sollte die Thoraxwand einschließlich der regionären Lymphknoten entsprechend der initialen Tumorausdehnung bestrahlt werden (35). Unklar ist die Empfehlung zur Bestrahlung der Lymphabflusswege bei initial klinisch befallenen Lymphknoten und pathologisch partieller oder kompletter Remission. In diesen Fällen hat die Entscheidung für oder gegen eine Radiatio der Lymphabflusswege individuell zu erfolgen. In einer retrospektiven Studie wurde nachgewiesen, dass

Tabelle

Randomisierte Studien zum Zeitabstand zwischen Primäroperation und Beginn der Bestrahlung bei Patientinnen mit Chemotherapie (Sandwich-Technik)

Studie	n	Zeit bis zum Beginn der Radiatio (Monate) ^{*1}	Lokalrezidive (%)	Fernmetastasen (%)	Mortalität (%)
NSABP B-15 (22)	595	≤ 2 > 3–4	– –	– –	14 10/16
IBCSG VI (62)	433	4 7	8 7	18 23	10 16
IBCSG VII (62)	285	2 4	3 6	18 15	11 11

*1 Zeitintervall bis Beginn der Radiatio

nach klinisch und sonographisch kompletter Remission unter einer primären Chemotherapie die nachfolgende Bestrahlung des Tumorgebietes hinsichtlich der lokalen Tumorkontrolle und dem Gesamtüberleben einer Operation mit nachfolgender Bestrahlung gleichwertig war (51). Allerdings halten die Autoren derzeit einen Verzicht auf eine Operation auch bei klinisch kompletter Remission für nicht gerechtfertigt, weil die Kombination von Operation und Bestrahlung höchstwahrscheinlich zu besseren lokoregionären Kontrollraten führt als eine Modalität allein.

Bestrahlung beim inflammatorischen/lokal fortgeschrittenen Mammakarzinom

In der Behandlung des inflammatorischen/lokal fortgeschrittenen Mammakarzinoms lassen sich mit der Sequenz Chemotherapie, Operation, Radiatio und eventuell folgender Chemotherapiezyklen mit oder ohne einer endokrinen Therapie hohe lokale Tumorkontrollraten erreichen. So berichten Harris et al. (30), dass bei Patientinnen mit inflammatorischem Mammakarzinom die beschriebene Therapiesequenz zu Lokalrezidiven bei acht Prozent und 19 Prozent nach fünf beziehungsweise zehn Jahren führte.

Derzeit ist auch nicht geklärt, ob die Aufteilung der Chemotherapie vor und nach einer Operation im Vergleich zu einer alleinigen präoperativen Gabe zu Überlebensvorteilen führt. Hierzu wird man die Langzeitergebnisse der NSABP-B-27-Studie abwarten

müssen (5). Eine simultane Radiochemotherapie wäre, beispielsweise nach einer präoperativen Anthrazyklinhaltigen Chemotherapie und dem postoperativen Einsatz von Taxanen, durchaus möglich (13).

Neoadjuvante Radiochemotherapie

Ferner besteht die Möglichkeit, die Strahlentherapie in die präoperative Behandlung im Sinne einer neoadjuvanten Radiochemotherapie einzu beziehen. Dazu liegen Daten von zwei Phase-2-Studien mit 5-Fluorouracil oder Taxanen vor. Hierbei wurden bei fortgeschrittenen Tumoren > 5 cm und überwiegend befallenen axillären Lymphknoten pathologisch komplette Remissionen von 20 Prozent respektive 16 Prozent erzielt – ohne signifikant erhöhte perioperative Komplikationen.

Neuere präoperative Ansätze mit einer simultanen, Taxan- oder Pyrimidinhaltigen Radiochemotherapie scheinen die Ansprechraten weiter zu erhöhen – ohne dass die perioperative Toxizität signifikant erhöht war (23).

Schlussfolgerungen

Effektivität und Indikationen zur postoperativen Strahlentherapie beim Mammakarzinom sind durch Studien gut abgesichert. Demgegenüber liegen keine gesicherten Daten zum optimalen Zeitpunkt der Bestrahlung vor. Für die möglichen Optionen zum zeitlichen Einsatz der Strahlentherapie

gibt es theoretisch gute Begründungen, die allerdings nur zum Teil durch klinische Studien belegt sind.

Zur Klärung dieser Fragestellung sind randomisierte Untersuchungen erforderlich. Es wäre interessant zu wissen, ob bei hohem lokoregionären Rezidivrisiko (beispielsweise T3/4, R1/2 und einem Resektionsrand $< 0,5$ cm) durch eine frühzeitig eingeleitete simultane Radiochemotherapie die lokale Kontrolle und die Prognose gegenüber einem Therapieprotokoll Chemotherapie gefolgt von Radiatio, verbessert werden kann. Bei Patientinnen ohne Chemotherapie sollte die Radiotherapie innerhalb von acht Wochen nach der Operation beginnen. Bei Patientinnen mit systemischer Chemotherapie führt der verzögerte Beginn der Radiotherapie nach Abschluss der Systemtherapie zu erhöhten lokoregionären Rezidivraten. Für die Subgruppe von Patientinnen mit einem besonders hohen Lokalrezidivrisiko, wie beispielsweise nach incomplett Resektion oder knappen Schnittgrenzen, sollte im Einzelfall erwogen werden, ob die Strahlentherapie vor der Chemotherapie durchgeführt werden sollte. Die Kombination von Tamoxifen und Strahlentherapie ist unbedenklich.

Manuskript eingereicht: 22. 3. 2004, revidierte Fassung angenommen: 30. 7. 2004

Die Autoren erklären, dass kein Interessenkonflikt im Sinne der Richtlinien des International Committee of Medical Journal Editors besteht.

■ Zitierweise dieses Beitrags:
Dtsch Arztebl 2004; 101: A 2962–2968 [Heft 44]



Die Zahlen in Klammern beziehen sich auf das Literaturverzeichnis, das beim Verfasser erhältlich oder im Internet unter www.aerzteblatt.de/lit4404 abrufbar ist.

Anschrift für die Verfasser:
Prof. Dr. med. Bernd Gerber
Frauenklinik im Südstadtklinikum
Südtring 81
18059 Rostock
E-Mail: bernd.gerber@med.uni-rostock.de

DISKUSSION

zu dem Beitrag

Wege zur Optimierung der individuellen antidepressiven Therapie

von

Dr. med. Dr. rer. nat. Barbara Oeljeschläger

Prof. Dr. med. Bruno Müller-Oerlinghausen

in Heft 19/2004

Irreführender Titel

Zunächst eine Kritik zum Titel des Artikels, der vielleicht die Grundhaltung der Autoren widerspiegelt: Der Titel heißt nicht „Wege zur Optimierung der individuellen antidepressiven Therapie mit Psychopharmaka“, obwohl es in dem Beitrag nur darum geht.

Zu den Wegen zur Optimierung der individuellen antidepressiven Therapie gehören natürlich auch und unbedingt die psychotherapeutischen Verfahren, auch bei der Behandlung der unipolaren Depression. Antidepressive Therapie mit Psychopharmakotherapie gleichzusetzen ist unzulässig und irreführend. Eine Optimierung der Therapie der Depressionen ist damit nicht gut zu erreichen.

In seinem Buch über Hirnforschung und Psychotherapie (1) bezieht sich Joachim Bauer aus Freiburg auf eine groß angelegte Studie. Evans, Simons und Shea (2) belegen, dass die ausschließliche medikamentöse Behandlung bei Erstmanifestation einer Depression das Risiko, später erneut an einer Depression zu erkranken sogar erhöht. Demgegenüber konnte gezeigt werden, dass eine psychotherapeutische Behandlung einer ersten Depression das Risiko eines Rezidivs nachweislich vermindert.

Die inzwischen so vielfältigen Forschungsergebnisse der Neurobiologie unterstützen diese Studie durch die

Erkenntnis, dass frühe Bindungserfahrungen die Disposition zu einer depressiven Erkrankung massiv beeinflussen, und dass genau hier die Psychotherapie eigentlich ansetzt und nachweislich (durch bildgebende Verfahren belegt) wirkt. Allan Schore (3) hat dazu eine Vielzahl an Forschungsergebnissen zusammengestellt.

Literatur

1. Bauer J: Das Gedächtnis des Körpers. Frankfurt 2002; 113.
2. Evans M, Simons A, Shea T: Differential relapse following cognitive therapy and pharmacotherapy for depression. Archives of general psychiatry 1992; 49: 802–808.
3. Schore AN: Affect regulation and the repair of the self. New York: W.W. Norton & Company, 2003.

Dr. med. Josef Rabenbauer

Facharzt für Psychotherapeutische Medizin
Beethovenstraße 2
79100 Freiburg

Falsche Wortwahl

Schon der Titel zeigt die Problematik naturwissenschaftlich-empirischen Forschens: Es wird der aktuelle Stand der pharmakologischen Behandlung der Depression besprochen; eine Antidepressive Therapie ist hier nur die Therapie mit Antidepressiva, und diese (übliche) Wortwahl macht überhaupt nicht deutlich, dass die Behandlung von Depressionen viel mehr ist als die Gabe von Antidepressiva. Es wird zwar deutlich, dass das den Autoren bekannt ist, dennoch muss das „Imperialistische“ des Begriffs Antidepressive Therapie benannt werden: Der Begriff bedeutet überhaupt nicht Therapie der Depression, sondern eigentlich nur einen kleinen Teil davon, die Anwendung von definierten Medikamenten.

Schon die Diagnosegruppe der Depressionen muss als eine rein phänomenologisch beschriebene recht bunte Gruppe von Leidenszuständen angesehen werden.

Im Artikel wird dann deutlich, was üblicherweise (natürlich spielt hier der Begriff Antidepressiva beziehungsweise antidepressive Therapie hinein) vergessen wird, nämlich wie

Bestrahlung des Mammakarzinoms während der Primärbehandlung

Bernd Gerber¹
 Sabine Semrau²
 Marie-Luise Sautter-Bihl³
 Karl Axel Hartmann⁴
 Rainer Fietkau²

Kein Konsenz über optimalen Zeitpunkt der Radiatio

Literatur

1. Ampil FL, Burton GV, Li BD et al.: Radiotherapy with and without chemotherapy after breast conservation surgery for early stage breast cancer: a review of timing. *Eur J Gynaecol Oncol* 1999; 20: 254–257.
2. Bahena J, Labastida AS, Ayala H, Jr. et al.: Impact of the interval between surgery and radiotherapy in the initial phases of breast cancer in patients who did not receive systemic adjuvant therapy. *Gynecol Obstet Mex* 1998; 66: 87–91.
3. Bartelink H: Radiotherapy to the conserved breast, chest wall, and regional nodes: is there a standard? *Breast* 2003; 12: 475–482.
4. Bartelink H, Horiot JC, Poortmans P et al.: Recurrence rates after treatment of breast cancer with standard radiotherapy with or without additional radiation. *N Engl J Med* 2001; 345: 1378–1387.
5. Bear HD, Anderson S, Brown A et al.: The effect on tumor response of adding sequential preoperative docetaxel to preoperative doxorubicin and cyclophosphamide: preliminary results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J Clin Oncol* 2003; 21: 4165–4174.
6. Beil DR, Wein LM: Sequencing surgery, radiotherapy and chemotherapy: insights from a mathematical analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2002; 74: 279–286.
7. Bellon JR, Come S, Gelman S et al.: Sequencing of chemotherapy and radiation therapy for patients with early stage breast cancer: updated results of a prospective randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 51[3 (Suppl. 1)]: 2–3.
8. Bentzen SM, Skoczylas JZ, Overgaard M et al.: Radiotherapy-related lung fibrosis enhanced by tamoxifen. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 918–922.
9. Buchholz TA, Austin-Seymour MM, Moe RE et al.: Effect of delay in radiation in the combined modality treatment of breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 26: 23–35.
10. Buchholz TA, Hunt KK, Amosson CM et al.: Sequencing of chemotherapy and radiation in lymph node-negative breast cancer. *Cancer J Sci Am* 1999; 5: 159–164.
11. Buchholz TA, Tucker SL, Erwin J et al.: Impact of systemic treatment on local control for patients with lymph node-negative breast cancer treated with breast-conservation therapy. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2240–2246.
12. Buzdar AU, Kau SW, Smith TL et al.: The order of administration of chemotherapy and radiation and its effect on the local control of operable breast cancer. *Cancer* 1993; 71: 3680–3684.
13. Cristofanilli M, Buzdar AU, Hortobagyi GN: Update on the management of inflammatory breast cancer. *Oncologist* 2003; 8: 141–148.
14. Dendale R, Mouret-Fourme E, Campana F et al.: Sequence of radiotherapy and chemotherapy after breast conserving surgery in small invasive breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48: 291–292 (Abstract).
15. Deutsche Gesellschaft für Senologie. www.senologie.org/konsensusberichte/strahlentherapie1999.html
16. Donato V, Monaco A, Messina F et al.: Local recurrence in breast cancer after conservative surgery: timing of radiotherapy and sequencing of chemotherapy. *Anticancer Res* 2004; 24: 1303–1306.
17. EBCTCG.: Effects of radiotherapy and surgery in early breast cancer. An overview of the randomized trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *N Engl J Med* 1995; 333: 1444–1455.
18. EBCTCG: Favourable and unfavourable effects on long-term survival of radiotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet* 2000; 355: 1757–1770.
19. Ellerbroek N, Martino S, Mautner B et al.: Breast-conserving therapy with adjuvant paclitaxel and radiation therapy: feasibility of concurrent treatment. *Breast J* 2003; 9: 74–78.
20. Faul C, Brufsky A, Gerszten K et al.: Concurrent sequencing of full-dose CMF chemotherapy and radiation therapy in early breast cancer has no effect on treatment delivery. *Eur J Cancer* 2003; 39: 763–768.
21. Fietkau R: Effects of the time interval between surgery and radiotherapy on the treatment results. *Strahlenther Onkol* 2000; 176: 452–457.
22. Fisher B, Brown AM, Dimitrov NV et al.: Two months of doxorubicin-cyclophosphamide with and without interval reinduction therapy compared with 6 months of cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in positive-node breast cancer patients with tamoxifen-nonresponsive tumors: results from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-15. *J Clin Oncol* 1990; 8: 1483–1496.
23. Formenti SC, Volm M, Skinner KA et al.: Preoperative twice-weekly paclitaxel with concurrent radiation therapy followed by surgery and postoperative doxorubicin-based chemotherapy in locally advanced breast cancer: a phase I/II trial. *J Clin Oncol* 2003; 21: 864–870.
24. Freyer G, Romestaing P: Respective roles of radiotherapy and chemotherapy in adjuvant treatment of cancer of the breast: theoretical importance and feasibility of chemoradiotherapy. *Cancer Radiother* 1998; 2: 723–731.
25. Froud PJ, Mates D, Jackson JS et al.: Effect of time interval between breast-conserving surgery and radiation therapy on ipsilateral breast recurrence. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 46: 363–372.
26. Gerber B, Krause A, Friese K: Rekonstruktive und plastisch ästhetische Mammachirurgie. *Dtsch Arztebl* 2003; 100: A474–482 [Heft 8].
27. Gerber B, Krause A, Reimer T et al.: Skin-sparing mastectomy with conservation of the nipple-areola complex and autologous reconstruction is an oncologically safe procedure. *Ann Surg* 2003; 238: 120–127.
28. Goldhirsch A, Wood WC, Gelber RD et al.: Meeting highlights: updated international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3357–3365.
29. Hanna YM, Baglan KL, Stromberg JS et al.: Acute and subacute toxicity associated with concurrent adjuvant radiation therapy and paclitaxel in primary breast cancer therapy. *Breast J* 2002; 8: 149–153.
30. Harris EE, Schultz D, Bertsch H et al.: Ten-year outcome after combined modality therapy for inflammatory breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 55: 1200–1208.
31. Hartsell WF, Recine DC, Griem KL et al.: Delaying the initiation of intact breast irradiation for patients with lymph node positive breast cancer increases the risk of local recurrence. *Cancer* 1995; 76: 2497–2503.
32. Hebert-Croteau N, Freeman C, Latreille J et al.: Delay of radiation therapy and outcomes of breast cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1342–1343.
33. Hebert-Croteau N, Freeman CR, Latreille J et al.: Delay in adjuvant radiation treatment and outcomes of breast cancer – a review. *Breast Cancer Res Treat* 2002; 74: 77–94.
34. Huang J, Barbera L, Brouwers M et al.: Does delay in starting treatment affect the outcomes of radiotherapy? A systematic review. *J Clin Oncol* 2003; 21: 555–563.
35. Kaufmann M, von Minckwitz G, Smith R et al.: International expert panel on the use of primary (preope-

- relative) systemic treatment of operable breast cancer: review and recommendations. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2600–2608.
36. Lee JH, Glick HA, Hayman JA et al.: Decision-analytic model and cost-effectiveness evaluation of post-mastectomy radiation therapy in high-risk premenopausal breast cancer patients. *J Clin Oncol* 2002; 20: 2713–2725.
 37. Leonard CE, Wood ME, Zhen B et al.: Does administration of chemotherapy before radiotherapy in breast cancer patients treated with conservative surgery negatively impact local control? *J Clin Oncol* 1995; 13: 2906–2915.
 38. Matesich SM, Shapiro CL.: Second cancers after breast cancer treatment. *Semin Oncol* 2003; 30: 740–748.
 39. McCormick B, Norton L, Yao TJ et al.: The impact of the sequence of radiation and chemotherapy on local control after breast-conserving surgery. *Cancer J Sci Am* 1996; 2: 39.
 40. Meek AG, Park TL, Weiss TA et al.: Effect of delayed radiation therapy on local control in breast conservation therapy. *Radiology* 1996; 200: 615–619.
 41. Mikeljevic JS, Haward R, Johnston C et al.: Trends in postoperative radiotherapy delay and the effect on survival in breast cancer patients treated with conservation surgery. *Br J Cancer* 2004; 90: 1343–1348.
 42. Morrow M, Harris JR, Schnitt SJ: Local control following breast-conserving surgery for invasive cancer: results of clinical trials. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87: 1669–1673.
 43. NIH: National Institutes of Health Consensus Development Conference statement: adjuvant therapy for breast cancer, November 1–3, 2000. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2001; 5–15.
 44. Nixon AJ, Recht A, Neuberg D et al.: The relation between the surgery-radiotherapy interval and treatment outcome in patients treated with breast-conserving surgery and radiation therapy without systemic therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 30: 17–21.
 45. Orecchia R, Ciocca M, Lazzari R et al.: Intraoperative radiation therapy with electrons (ELIOT) in early-stage breast cancer. *Breast* 2003; 12: 483–490.
 46. Punglia RS, Kuntz KM, Lee JH et al.: Radiation therapy plus tamoxifen versus tamoxifen alone after breast-conserving surgery in postmenopausal women with stage I breast cancer: a decision analysis. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2260–2267.
 47. Recht A: Integration of systemic therapy and radiation therapy for patients with early-stage breast cancer treated with conservative surgery. *Clin Breast Cancer* 2003; 4: 104–113.
 48. Recht A, Come SE, Gelman RS et al.: Integration of conservative surgery, radiotherapy, and chemotherapy for the treatment of early-stage, node-positive breast cancer: sequencing, timing, and outcome. *J Clin Oncol* 1991; 9: 1662–1667.
 49. Recht A, Come SE, Henderson IC et al.: The sequencing of chemotherapy and radiation therapy after conservative surgery for early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 1996; 334: 1356–1361.
 50. Recht A, Edge SB, Solin LJ et al.: Postmastectomy radiotherapy: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1539–1569.
 51. Ring A, Webb A, Ashley S et al.: Is surgery necessary after complete clinical remission following neoadjuvant chemotherapy for early breast cancer? *J Clin Oncol* 2003; 21: 4540–4545.
 52. Rutqvist LE, Rose C, Cavallin-Stahl E: A systematic overview of radiation therapy effects in breast cancer. *Acta Oncol* 2003; 42: 532–545.
 53. Sauer R, Schulz KD, Hellriegel KP: Radiation therapy after mastectomy – interdisciplinary consensus puts an end to a controversy. *German Society of Senology. Strahlenther Onkol* 2001; 177: 1–9.
 54. Sautter-Bihl ML, Hultenschmidt B, Melcher U et al.: Radiotherapy of internal mammary lymph nodes in breast cancer. Principle considerations on the basis of dosimetric data. *Strahlenther Onkol* 2002; 178: 18–24.
 55. Schmidberger H, Hermann RM, Hess CF et al.: Interactions between radiation and endocrine therapy in breast cancer. *Endocr Relat Cancer* 2003; 10: 375–388.
 56. Shapiro CL, Hardenbergh PH, Gelman R et al.: Cardiac effects of adjuvant doxorubicin and radiation therapy in breast cancer patients. *J Clin Oncol* 1998; 16: 3493–3501.
 57. Slavin SA, Schnitt SJ, Duda RB et al.: Skin-sparing mastectomy and immediate reconstruction: oncologic risks and aesthetic results in patients with early-stage breast cancer. *Plast Reconstr Surg* 1998; 102: 49–62.
 58. Smitt MC, Nowels K, Carlson RW et al.: Predictors of reexcision findings and recurrence after breast conservation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 57: 979–985.
 59. Theodoulou M, Seidman AD: Cardiac effects of adjuvant therapy for early breast cancer. *Semin Oncol* 2003; 30: 730–739.
 60. Tran NV, Chang DW, Gupta A et al.: Comparison of immediate and delayed free TRAM flap breast reconstruction in patients receiving postmastectomy radiation therapy. *Plast Reconstr Surg* 2001; 108: 78–82.
 61. Vinh-Hung V, Verschraegen C: Breast-conserving surgery with or without radiotherapy: pooled-analysis for risks of ipsilateral breast tumor recurrence and mortality. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 115–121.
 62. Wallgren A, Bernier J, Gelber RD et al.: Timing of radiotherapy and chemotherapy following breast-conserving surgery for patients with node-positive breast cancer. *International Breast Cancer Study Group. Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 35: 649–659.
 63. Wallner P, Arthur D, Bartelink H et al.: Workshop on partial breast irradiation: state of the art and the science, Bethesda, MD, December 8-10, 2002. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 175–184.
 64. Whelan TJ, Julian J, Wright J et al.: Does locoregional radiation therapy improve survival in breast cancer? A meta-analysis. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1220–1229.
 65. Winer EP, Burstein HJ, Galper S et al.: Prospective Phase I Evaluation of concurrent paclitaxel and breast radiation therapy following adjuvant doxorubicin/cyclophosphamide (AC) chemotherapy for stage II/III breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; 20.
 66. Yock TI, Taghian AG, Kachnic LA et al.: The effect of delaying radiation therapy for systemic chemotherapy on local-regional control in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2004; 84: 161–171.