

Freie Resektionsränder – das Goldene Kalb der Operateure?

Prof. Dr. Jürgen Dunst, Universität Lübeck, Klinik für Strahlentherapie



Nach den derzeitigen Empfehlungen muss bei brusterhaltender Therapie grundsätzlich eine R0-Resektion mit freien Rändern erfolgen. Dabei wird ein minimaler Sicherheitsaum (freier Resektionsrand) gefordert.

Um diese Kriterien einzuhalten, sind bei einem relevanten Anteil der Patientinnen Nachresektionen, zum Teil zweizeitig, erforderlich. Diese können durch Volumenverlust das kosmetische Ergebnis verschlechtern und erfordern sekundäre onkoplastische Korrekturen (z.B. dermatoglanduläre Verschiebepplastiken, autologer Volumenersatz); diese wiederum erschweren für die nachfolgende Strahlentherapie die Definition des Zielvolumens für den Boost. Der Stellenwert operativer Maßnahmen mit einer metrischen Verbesserung der Resektionsradikalität (R1 versus R0 versus weit R0) muss deshalb im Kontext der Strahlentherapie bewertet werden.

Methodik: Anhand der Literaturdaten wird versucht, den Einfluss verschiedener Maßnahmen und Befunde auf die lokale Tumorkontrolle in der Brust zu quantifizieren.

Ergebnisse: Der Effekt der Strahlentherapie auf die lokale Tumorkontrolle ist durch randomisierte Studien und Meta-Analysen gut belegt [1]. Die Nachbestrahlung der Brust nach brusterhaltender Operation senkt das Risiko für ein intramammäres Rezidiv auf etwa ein Drittel (Hazard ratio 0,32; EBCTCG-Daten, Meta-Analyse 2006, EBM-Level IA). Ein Boost auf das Tumorbett mit 10–16 Gy konnte in zwei großen Studien die Lokalrezidivrate weiter senken (Hazard ratio ca. 0,5; EBM-Level IB).

Der Wert einer R0-Resektion bzw. der Weite des freien Resektionsrandes ist in randomisierten Studien nicht untersucht. Ebenso fehlen randomisierte Studien, die den Wert operativer Verfahren (z.B. Nachresektion bei freiem Rand < 1 mm versus keine Nachresektion) klar belegen. Es existieren lediglich retrospektive Untersuchungen und Subgruppenanalysen, vor allem zur Frage der Prognoserelevanz einer R1-Resektion. Dabei kommt komplizierend hinzu, dass keine einheitliche Definition von R1 existiert. In der neueren Literatur wird gelegentlich zwischen fokal R1, massiv R1 und multifokal R1 unterschieden. Kürzlich wurden mehrere Arbeiten aus großen Studiengruppen oder populationsbezogenen Analysen veröffentlicht, die hier kurz dargestellt werden.

In einer Analyse der Danish Breast Cancer Group wurden 3.758 Patienten analysiert, die zwischen 1989 und 1998 wegen eines Mammakarzinoms brusterhaltend behandelt worden waren [3]. Eine R1-Resektion war ein unabhängiger Risikofaktor für ein Lokalrezidiv (6,5% versus 10,4% Lokalrezidive in der Brust nach 10 Jahren bei R0- versus R1-Resektion). Wenn man Subgruppen von Patientinnen mit pN0-Status (diese hatten damals keine Systemtherapie er-

halten) und nodalpositive Patientinnen getrennt analysierte, war die R1-Resektion aber nur bei den nodalnegativen Patientinnen ein Risikofaktor (Tab. 1). In beiden Gruppen senkte die Strahlentherapie das Rezidivrisiko erheblich.

In einer weiteren Arbeit wurde die Weite des freien Resektionsrandes untersucht. Es handelt sich um eine populationsbezogene Analyse des Krebsregisters der kanadischen Provinz Manitoba, in der 3.017 Patientinnen eingingen, die zwischen 1995 und 2004 brusterhaltend behandelt worden waren [4]. Es konnte keine kritische Mindestgrenze für den freien Resektionsrand ermittelt werden. Wenn man Subgruppen nach der Weite des freien Randes (weniger bzw. mehr als 1 mm oder 2 mm) bildete, ergaben sich keine signifikanten Unterschiede in der Rate der Lokalrezidive (Tab. 2). Als Konsequenz daraus muss man folgern, dass eine R0-Resektion (egal wie knapp) ausreichend ist und weitere Nachresektionen keinen signifikanten Vorteil bringen.

Wenn man diese Daten zusammenfassend und im Kontext der Effekte der Strahlentherapie analysiert, wird deutlich, dass zur weiteren Verbesserung der Tumorkontrolle nach makroskopisch kompletter Tumorsektion die Strahlentherapie die überragende Rolle spielt. Selbst der Boost ist wichtiger als ein weiterer freier Resektionsrand (Tab. 3).

Schlussfolgerungen und Empfehlungen: Eine R0-Resektion ist wichtig. Allerdings ist nach einer Tumorektomie vor allem die Bestrahlung entscheidend. Wenn eine Bestrahlung erfolgt (und das ist ja die Regel), spielt die Weite des freien Resektionsrandes (im Gegensatz zu alleiniger Operation ohne Bestrahlung) keine Rolle. Operative Maßnahmen, die die Durchführung und Qualität der Strahlentherapie beeinträchtigen (z.B. weil die Lokalisation des Boostes erschwert oder unmöglich wird), sind also meistens kontraproduktiv. Dies gilt nicht nur für invasive Karzinome (wie hier dargestellt), sondern wahrscheinlich auch für das reine DCIS [2].

Literatur

- [1] Clarke M, Collins P, 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.
- [2] Dunne C, Burke JP, Morrow M et al. Effect of margin status on local recurrence after breast preservation and radiation therapy for ductal carcinoma in situ. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1615–1620.
- [3] Ewertz M, Kempel MM, Düring M et al. Breast-conserving treatment in Denmark 1989–1998. A nationwide population-based study of the Danish Breast cancer

	R1- versus R0-Resektion Hazard ratio	Strahlentherapie nein/ja Hazard ratio
nodalnegative Patientinnen keine adjuvante Systemtherapie N = 2232	1,93 P = 0,01	4,13 p < 0,0001
nodalnegative Patientinnen adjuvante Systemtherapie N = 1250	0,99 P = 0,49	2,67 p = 0,02

Tab. 1: Einfluss von R1-Resektion und Strahlentherapie auf die Rate an Lokalrezidiven nach 10 Jahren. Eine R1-Resektion erhöht das Risiko für ein Lokalrezidiv um den Faktor 1,93, aber nur bei nodalnegativen Patientinnen. Bei nodalpositiven Patientinnen mit adjuvanter Systemtherapie bestehen keine Unterschiede zwischen R0 und R1. Der Verzicht auf Strahlentherapie ist in beiden Subgruppen ein hochsignifikanter Risikofaktor für ein Lokalrezidiv. Ewertz et al., *Acta Oncol.* 2008.

	Einfluss auf die Lokalrezidivrate Hazard ratio
Freier Resektionsrand > 1 mm versus ≤ 1mm	0,69 (CI: 0,28–1,69) n.s.
Freier Resektionsrand > 2 mm versus ≤ 2 mm	0,90 (CI: 0,44–1,84) n.s.

Tab. 2: Kein erhöhtes Lokalrezidivrisiko bei knappem freien Resektionsrand. Hardy et al., *J Surg. Oncol.* 2008

	Senkung des Lokalrezidivrisikos (Hazard ratio)	Evidenz-Level
Nachbestrahlung der Brust (45–50 Gy)	≈ 0,33 (hochsignifikant)	IA
Boost auf die Primärtumorregion (10–16 Gy)	≈ 0,5 (signifikant)	IB
Freier Resektionsrand (R0 versus R1)	≈ 0,5 (marginal signifikant)	II
Weite des Resektionsrandes (weit R0 versus knapp R0)	≈ 1 (nicht signifikant)	II–III

Tab. 3: Wertigkeit verschiedener Therapiemaßnahmen zur Verbesserung der lokalen Tumorkontrolle nach Tumorektomie

Co-operative Group. *Acta Oncol* 2008; 47: 682–690.
 [4] Hardy K, Fradette K, Gheorghe H et al. The impact of margin status on local recurrence following breast conserving therapy for invasive carcinoma in Manitoba. *J Surg Oncol* 2008; 98: 399–402.

PROGRAMM

Freitag, 12. Juni 2009
 08.45–10.15, Raum 16/17
Aktuelle Entwicklung in der Strahlentherapie beim Mammakarzinom
Das Goldene Kalb der Operateure?
 J. Dunst (Lübeck)

PATIENTENINFOS
Deutsche Gesellschaft für Senologie

Mit den Patienteninfos der Deutschen Gesellschaft für Senologie werden Patientinnen, Interessierte und Ärzte über aktuelle Themen der Gesellschaft informiert. Wenn Sie die kostenfreien Patienteninfos regelmäßig erhalten möchten, senden Sie bitte eine E-Mail an: mail@senologie.org.

- Ausgabe Juni 2009
Studie zur Inanspruchnahme des Mammographie-Screenings
- Ausgabe April/Mai 2009
BRCA-Netzwerk neues Selbsthilfeangebot für Familien mit erblich bedingtem Brust- und Eierstockkrebs
- Ausgabe März 2009
Psychosoziale Begleitung
- Ausgabe Februar 2009
Selbsthilfe als stärkende Kraft
- Ausgabe Januar 2009
Partizipative Entscheidungsfindung – Arzt und Patientin als Team

Herausgeber
Deutsche Gesellschaft für Senologie
 Geschäftsstelle
 Postfach 30 42 49
 10757 Berlin
 Tel. +49 (0)30 – 8 50 74 74-0
 Fax +49 (0)30 – 85 07 98 27
mail@senologie.org
www.senologie.org

In Kooperation mit der
Frauensebsthilfe nach Krebs Bundesverband e. V.
 Haus der Krebsselfthilfe
 Thomas-Mann-Str. 40
 53111 Bonn
 Tel. +49 (0)2 28 – 3 38 89-400
 Fax +49 (0)2 28 – 3 38 89-401
kontakt@frauensebsthilfe.de
www.frauensebsthilfe.de