



**Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Medizinische Fakultät Mannheim
Dissertations-Kurzfassung**

**TARGIT-C(onsolidation) – einarmige Phase IV Studie zur
intraoperativen Radiotherapie (IORT) beim Niedrigrisiko-
Mammakarzinom (Zwischenauswertung)**

Autor: Rieke Dißmann
Institut / Klinik: Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie
Doktorvater: Prof. Dr. F. Wenz

Das Mammakarzinom ist die mit Abstand häufigste Krebserkrankung der Frau in Deutschland. Laut Robert Koch Institut erkrankt in Deutschland im Laufe ihres Lebens etwa eine von acht Frauen an einem Mammakarzinom. In den letzten Jahren konnten die Überlebenschancen von Patientinnen mit einem Mammakarzinom durch effektivere Therapiemöglichkeiten verbessert werden. Dadurch sinkt die Sterberate der Patientinnen mit einem Mammakarzinom. Zudem kann man bereits sehen, dass bei Patientinnen im entsprechenden Alter durch die Einführung des Mammographie-Screenings 2005 weniger Tumore in einem fortgeschrittenen Stadium entdeckt werden.

Es gibt verschiedene therapeutische Möglichkeiten, die in der Behandlung eines Mammakarzinoms zum Einsatz kommen. Dabei nimmt die Strahlentherapie einen wichtigen Stellenwert im Therapiekonzept ein. Neben der bisher häufig durchgeführten adjuvanten Ganzbrustbestrahlung plus eines möglichen Boost auf das Tumorbett spielt die Teilbrustbestrahlung (APBI) eine immer größere Rolle in der Behandlung des Mammakarzinoms. Dabei kommen verschiedene Techniken zur Anwendung. Eine dieser Techniken ist die intraoperative Radiotherapie (IORT). Das Tumorbett wird dabei noch während der Operation direkt im Anschluss an die operative Entfernung des Tumors bestrahlt. Diese Technik kommt sowohl als vorgezogene Boost-Therapie, als auch als alleinige Radiotherapie bei genau ausgewählten Patientinnen zum Einsatz. Die aktuelle S3-Leitlinie gibt eine offene Empfehlung bezüglich der Anwendung der Teilbrustbestrahlung und der IORT. Demnach kann diese als Alternative zur Nachbestrahlung der ganzen Brust bei Patientinnen mit einem niedrigen Rezidivrisiko durchgeführt werden. Die Indikation für die Behandlung muss sich am individuellen Risiko der Patientinnen orientieren.

Eine der ersten großen Studien mit 3451 Patientinnen, in denen die IORT als alleinige Radiotherapiemöglichkeit zum Einsatz kam, war die TARGIT-A Studie. Diese konnte bereits gute Ergebnisse bezüglich der lokalen Tumorkontrolle erzielen.

Um diese Ergebnisse zu konsolidieren wurde unter anderem die TARGIT-C Studie ins Leben gerufen. Bei dieser handelt es sich um eine einarmige Phase IV-Studie. Eingeschlossen wurden Patientinnen im Alter von ≥ 50 Jahre mit einem Niedrigrisiko-Mammakarzinom. Wie in der vorherigen TARGIT-A Studie wurde auch in der TARGIT-C Studie risikoadaptiert vorgegangen. Dies bedeutet, dass wenn unvorhergesehene Risikofaktoren im endgültigen Pathologiebericht nach der operativen Entfernung des Tumors festgestellt werden, sich eine adjuvante Bestrahlung der ganzen Brust an die vorherige Therapie anschließen soll. In dem Zeitraum von Oktober 2014 bis September 2018 wurden 57 Patientinnen in die Studie rekrutiert. Eine Auswertung der Daten konnte bei 52 dieser Patientinnen erfolgen. Bei 32 der 52 Patientinnen wurde eine IORT des Tumorbettes direkt im Anschluss an die operative Entfernung des Tumors durchgeführt. Aufgrund des risikoadaptierten Vorgehens der Studie erhielten 15 der 32 mit einer IORT behandelten Patientinnen eine zusätzliche adjuvante Bestrahlung der ganzen Brust. Das mediane Alter der im Rahmen dieser Studie ausgewerteten Patientinnen lag bei 64,5 Jahren. Ein Großteil dieser Patientinnen wies einen Tumor mit einer Histologie „no special type“ auf (90%). Zudem zeigte sich der Tumor bei allen Patientinnen, bei denen der Status bekannt war, Östrogenrezeptor-positiv. Die Dosis an der Applikatoroberfläche lag bei allen Patientinnen, bei denen eine IORT durchgeführt wurde, bei 20 Gy. Die mediane Behandlungszeit der IORT betrug 34 Minuten. Das mediane Follow-up zum Zeitpunkt der Auswertung betrug 15 Monate (0 – 43 Monate). Bis dahin trat ein Lokalrezidiv auf (Ereignisrate: 2%). Die nach Kaplan-Meier errechnete lokalrezidivfreie Rate nach 24 – 36 Monaten lag bei 95,8%. Bei weiterer Stabilität dieser Ergebnisse werden diese vermutlich in dem zu Beginn der Studie festgelegten Rahmen liegen. Jedoch muss die geplante

Sicherheitsauswertung der ersten 100 Patientinnen dazu abgewartet werden. Bis zum Zeitpunkt der Analyse gab es keine Ereignisse eines ipsilateralen Inbrust-Rezidivs, eines kontralateralen Rezidivs, eines Lymphknotenrezidivs, einer Metastasierung sowie eines Todesfalls.

Die Akuttoxizität wurde mithilfe der CTC-Kriterien und die Spättoxizität mithilfe der LENT-SOMA-Kriterien bewertet. In fast allen Kategorien zeigte sich bei der Mehrzahl der Patientinnen eine Toxizität Grad null. Insgesamt gab es nur in der Kategorie „Schmerzen“ zum Zeitpunkt der Nachsorge 6 – 8 Wochen nach IORT zwei Patientinnen mit einer Toxizität Grad drei. In allen anderen Fällen lag die Toxizität nie höher als Grad zwei.

Die Dokumentation der Lebensqualität der Patientinnen wurde bei Einschluss der Patientinnen zur Studie und zu den jeweiligen Nachsorgeterminen anhand von zwei standardisierten, validierten Fragebögen der EORTC erhoben. Zu den meisten Zeitpunkten lag der Gesundheitszustand der Patientinnen insgesamt und die Lebensqualität der Patientinnen insgesamt in der jeweils letzten Woche bei einem Median von fünf oder sechs (Skala von 1 (sehr schlecht) – 7 (ausgezeichnet)). Bei den Patientinnen, die tatsächlich mit einer IORT behandelt wurden, zeigten sich sehr ähnliche Ergebnisse wie bei der Auswertung der Daten aller Patientinnen.

Die Durchführung der TAGRIT-C Studie wurde multizentrisch geplant. Aufgrund verschiedener Ursachen konnte aber erstmals im Oktober 2018 ein zweites Zentrum neben dem Mannheimer Zentrum mit in die Studie aufgenommen werden. Daher stammen die genannten Ergebnisse aus einer vorläufigen monozentrischen Auswertung der bis Oktober 2018 vorhandenen Daten. Bisher können die Analysen vielversprechende Resultate zeigen und somit die guten Ergebnisse der TARGIT-A Studie konsolidieren. Weitere Langzeitdaten müssen aber abgewartet werden. Zudem werden die Ergebnisse nach Aufnahme weiterer Zentren in die Studie und Rekrutierung weiterer Patientinnen zeigen, inwieweit die IORT als alleinige Radiotherapie eine Option in der individuellen Behandlung von Patientinnen mit einem frühen Mammakarzinom spielen kann.