

# Die Selektive Interne Radiotherapie (SIRT) bei der Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms

Für Ärzte und Fachpresse

## Mammakarzinom

Das Mammakarzinom ist die häufigste Tumorerkrankung der Frau in Deutschland und weltweit. Neben ca. 70.000 Frauen erkranken pro Jahr auch rund 700 Männer neu an Brustkrebs.

Für alle Brustkrebspatientinnen liegt die 5-Jahres-Überlebensrate derzeit bei etwa 83–87 %. Sie ist abhängig von den folgenden Faktoren:

- Tumorstadium
- Differenzierungsgrad der Krebszellen
- Alter bzw. menopausaler Status der Patientin
- Hormon- und Her2/neu-Rezeptorstatus des Tumorgewebes

## Symptome

Im lokal begrenzten Stadium bleibt das Mammakarzinom oft asymptomatisch und verursacht selten Schmerzen.

Tastbare, nicht verschiebbare Knoten in der Brust und vergrößerte Lymphknoten in der Achselhöhle können auf Brustkrebs im Frühstadium hindeuten.

In fortgeschrittenen Tumorstadien bestimmen vor allem das Ausmaß und die Lokalisation der befallenen Organe mit Metastasen die Symptome der Patientinnen. Am häufigsten finden sich die Metastasen in Skelett, Lymphknoten, Lunge/Pleura, Leber oder im zentralen Nervensystem.

Die Metastasen verursachen möglicherweise lange Zeit keine Beschwerden, können aber auch zu Schmerzen oder unspezifischen Symptomen führen. Zu letzteren gehören z. B. Gewichtsverlust, Appetitverlust, Müdigkeit und körperliche Schwäche. Ist die Leber befallen, kann es zu Oberbauchdruck, Verdauungsstörungen oder Gelbsucht kommen.

## Metastasierung

25 % aller Brustkrebspatientinnen entwickeln langfristig Fernmetastasen, davon wiederum ca. 25 % in der Leber. Lebermetastasen sind mit einer mittleren Überlebenszeit von 6-8 Monaten verbunden. Sie sind in 3 von 100 Fällen bereits bei der Primärdiagnose nachweisbar.<sup>1</sup>

## Zahlen zum metastasierten Mammakarzinom in Deutschland<sup>2</sup>

	Männer	Frauen
Neuerkrankungen	620	69.550
standardisierte Erkrankungsrate*	1,1	117,4
Sterbefälle	150	17.748
standardisierte Sterberate*	0,3	23,9
5-Jahres-Prävalenz	2.300	317.200
relative 5-Jahres-Überlebensrate	78 %	88 %
relative 10-Jahres-Überlebensrate	65%	82%

\* Daten für das Jahr 2012, je 100.000 Personen, altersstandardisiert nach Europastandard

## Therapie in der metastasierten Situation

Die 5-Jahres-Überlebensrate nach dem Auftreten von Fernmetastasen beträgt 25–30 %. Die mittlere Lebenserwartung für diese Patientinnen liegt in Abhängigkeit von der Art der Metastasierung und der Tumorbiologie bei zweieinhalb bis drei Jahren.

Eine Vorstellung im Tumorboard ist unbedingt zu empfehlen, um tragfähige Konzepte zur Therapie auf Basis einer Mono- oder Kombinationstherapie zu erarbeiten. Die medikamentösen und lokal-ablativen Therapieoptionen werden in Abhängigkeit der individuellen Patientensituation gewählt.

<sup>1</sup> Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ) – Krebsinformationsdienst:  
<https://www.krebsinformationsdienst.de/tumorarten/brustkrebs/fortgeschritten.php>

<sup>2</sup> Zentrum für Krebsregisterdaten:  
[http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Brustkrebs/brustkrebs\\_node.html](http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Brustkrebs/brustkrebs_node.html)

Eine lokale Therapie von Lebermetastasen ist im Einzelfall sinnvoll, wenn

- nur eine oder wenige (max. 3–5) Metastasen in der Leber vorliegen (solitäre Metastase, Oligometastasierung) und die Erkrankung eine geringe Krankheitsdynamik aufweist. Das Ziel ist hier die komplette Entfernung aller Tumormanifestationen und im günstigsten Fall die Heilung.
- eine hohe Metastasenlast in der Leber Schmerzen oder eine kritische Einschränkung der Organfunktion verursacht. Ziel der lokalen Therapie ist hier die Reduktion der hepatischen Tumorlast zur Verbesserung der Lebensqualität, Aufrechterhaltung der Leberfunktion und Lebensverlängerung.

### **Primäre lokale Sanierung von Leberfiliae**

Therapiestandards zur lokalen Therapie sind aktuell nicht etabliert. Lebermetastasen gelten als Hinweis auf eine fortgeschrittene und systemisch über den Blutweg weit ausgebreitete Tumorerkrankung.

Aufgrund aktuell fehlender Nachsorgestrategien zur Frühdiagnostik von Fernmetastasen stellt die Detektion geeigneter Patientinnen eine große Herausforderung dar.

### **Rolle der SIRT bei der Behandlung der metastasierten Indikation laut aktueller Studienlage**

Zum Einsatz und zur Wirksamkeit der SIRT oder anderer lokaler Therapieverfahren in der Therapie hepatischer Metastasen vom Mammakarzinom existieren bis heute keine prospektiven Daten, sondern lediglich retrospektive Patientenanalysen. Grund ist vermutlich die vergleichsweise geringe Patientenzahl, denn das Mammakarzinom metastasiert viel häufiger in Skelett, Lunge/Pleura, Lymphknoten oder das zentrale Nervensystem. Daher ist es den Expertengremien bei der Erstellung von Leitlinien schwer möglich, eine klare, eindeutige und gleichzeitig fundierte Empfehlung für lokale Therapiemaßnahmen bei Lebermetastasen vom Mammakarzinom auszusprechen.

In der internationalen Literatur findet man zum Einsatz der SIRT bei Mammakarzinom-Lebermetastasen etwa 10–15 Publikationen mit insgesamt ca. 350 Patientinnen. Es handelt sich jedoch ausschließlich um Publikationen retrospektiver Datenauswertungen nach unterschiedlichen Kriterien durch unterschiedliche Autoren. Dies erschwert die Vergleichbarkeit der Ergebnisse. Zusammenfassend kann man jedoch sagen, dass die SIRT in der Behandlung von Lebermetastasen beim Mammakarzinom eine gewisse Wirksamkeit bei vertretbarem Nebenwirkungsprofil zeigt. Das Gesamtüberleben nach einer SIRT ist demnach vergleichbar mit den Überlebenszeiten unter Systemtherapien in fortgeschrittenen Therapielinien. Es ist aber zu berücksichtigen, dass die betrachteten Patientinnen vor SIRT

bereits Therapien mit Hormonblockade, Chemotherapie und/oder Antikörpern erhalten haben.

Ein erhöhter Bilirubin-Wert und ein starker Metastasenbefall der Leber (>25 %) stellen jedoch generell eine prognostisch ungünstige Ausgangslage dar. Nach aktueller Einschätzung ist für den erfolgreichen Einsatz der SIRT eine sehr gute Selektion der Patientinnen Voraussetzung. Kriterien sind hier unter anderem: Leberlimitierte/-dominante Erkrankung, wenig aggressive Tumorbilogie, langsame Krankheits-Dynamik, wenig Begleiterkrankungen und gute Leberfunktion.

### **Rolle der SIRT bei der Behandlung der Indikation laut aktuellen Leitlinien**

Im Folgenden wird die Rolle der SIRT in den aktuell gültigen Fassungen der deutschen, europäischen und amerikanischen Leitlinien AGO, ESMO und NCCN genannt.

#### **AGO (Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie, Stand April 2015), Kapitel "Besondere Situationen und Lokalisationen in der metastasierten Situation"**

In den AGO-Leitlinien sind zur Behandlung besonderer Metastasen-Situationen und - Lokalisationen lokale Therapieoptionen wie die Metastasenchirurgie und andere lokoregionäre Verfahrenstechniken (wie auch die SIRT) als Therapieoptionen genannt. Der Empfehlungsgrad ist mit C jedoch relativ schwach. Dies ist am ehesten auf das niedrige Evidenzlevel zurückzuführen, da zum Einsatz dieser Therapien gegen Lebermetastasen beim Mammakarzinom nur sehr wenige Studien vorliegen.

#### **ESO-ESMO 2<sup>nd</sup> International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (Stand September 2014)**

Stellungnahme des Gremiums zur Behandlung von Lebermetastasen bei Brustkrebs:

Es werden dringend prospektive randomisierte klinische Studien benötigt, die die Wirksamkeit von lokalen Therapien bei Lebermetastasen vom Mammakarzinom untersuchen. Alle bisherigen Erkenntnisse entstammen nur kleinen Fallserien mit hoch selektionierten Patientinnen. Da es keine randomisierten Daten gibt, die eine Verbesserung des Überlebens durch den Einsatz lokaler Verfahren zeigen, muss jede Patientin hierüber genau aufgeklärt werden, wenn der potenzielle Einsatz einer lokalen Therapie zur Diskussion steht.

Lokale Verfahren sollten nur gewissenhaft ausgewählten Patientinnen in gutem Allgemeinzustand, mit limitierter Lebermetastasierung, ohne extrahepatische

Metastasenmanifestationen und nach Stabilisierung des Metastasenwachstums unter systemischer Therapie vorgeschlagen werden.

Aktuell gibt es keine Daten, die ein lokales Verfahren als das beste herausstellen könnten (Metastasenchirurgie, stereotaktische Bestrahlung, intrahepatische Chemotherapie, oder andere).

Die optimale Therapiestrategie für jede einzelne Patientin mit Mammakarzinom und Lebermetastasen sollte im multidisziplinären Tumorboard diskutiert werden.

### **NCCN Guidelines Breast Cancer 2016 (Version 2.2016)**

Die NCCN-Leitlinien gehen nicht auf spezielle Metastasierungsmuster und sich daraus ergebende potenzielle lokale Verfahren ein. Die Leitlinien beschränken sich auf die systemischen Therapieansätze mit chemotherapeutischen Substanzen, antihormoneller Therapie und Antikörpern.