



## Frühes Mammakarzinom: Kann bei primärer Chemotherapie die Bestrahlung reduziert werden?

Die adjuvante lokoregionäre Strahlentherapie beim frühen Mammakarzinom wurde entwickelt, als die primäre Therapieform der Erkrankung die Operation war. Mit einer primären Chemotherapie kann die Bestrahlung möglicherweise reduziert werden.

In der prospektiven niederländischen Registerstudie RAPCHEM wurde geprüft, ob bei frühem Brustkrebs (cT1–2 N1) eine deeskalierte adjuvante lokoregionale Bestrahlung nach primärer Chemotherapie (6–8 Zyklen) und Operation der Brust und der Axilla nach einem vordefinierten Schema onkologisch sicher möglich ist. Ziel der Deintensivierung ist die Verbesserung von Morbidität und Lebensqualität der Überlebenden. In einem Konsensus war zunächst eine Studienleitlinie erstellt worden, die Empfehlungen zur Radiatio für 3 Risikogruppen nach dem ypN-Status nach axillärer Lymphknotendissektion unterschied:

- bei niedrigem Risiko (ypN0) nur Bestrahlung der Mamma,
- bei intermediärem Risiko in bestimmten Fällen zusätzliche Bestrahlung der Axilla Level I und II und – falls eine Mastektomie erfolgt war – der Brustwand,
- bei hohem Risiko auch Bestrahlung der Axilla Level III und IV.

Als primärer Endpunkt wurde die lokoregionale Rezidivrate nach 5 Jahren festgelegt. Dafür standen Daten von 838 Patientinnen zur Verfügung, von denen 291 ein niedriges, 370 eine intermediäres und 177 ein hohes Risiko aufwiesen. In der Gesamtgruppe lag die auf 5 Jahre be-

zogene lokoregionale Rezidivrate bei 2,2%. Die Ergebnisse waren in den 3 Risikogruppen mit der abgestuft durchgeführten Bestrahlung vergleichbar: In der Niedrig-Risiko-Gruppe lag sie nach 5 Jahren bei 2,1%, in der Gruppe mit intermediärem Risiko bei 2,2% und in der Hochrisiko-Gruppe bei 2,3%.

**Fazit:** Mit der risikoadaptierten Deeskalation der Bestrahlung blieb die lokoregionale Rezidivrate deutlich unter 4%, sodass sich das Forschungsteam in ihrer Annahme bestätigt sieht, dass sich die adjuvante lokoregionale Bestrahlung bei selektierten Patientinnen deeskalieren lässt. Weitere Studien dazu laufen. *Friederike Klein*

de Wild SR et al. De-escalation of radiotherapy after primary chemotherapy in cT1-2N1 breast cancer (RAPCHEM; BOOG 2010-03): 5-year follow-up results of a Dutch, prospective, registry study. *Lancet Oncol.* 2022;23(9):1201-10

## CDK4/6-Inhibition mit höherem Infektionsrisiko verbunden

Inhibitoren der Cyclin-abhängigen Kinasen 4 und 6 (CDK4/6) haben das Überleben von Patientinnen mit metastasiertem hormonabhängigen Mammakarzinom (BCA) erheblich verbessert, aber sie gehen auch sehr häufig mit Neutropenie einher.

Längst ist die Kombination von CDK4/6-Inhibitoren mit einer endokrinen Therapie Standard in der Behandlung des metastasierten hormonabhängigen BCA. Doch im Vergleich zur alleinigen endokrinen Therapie erhöhen die Kinaseinhibitoren zugleich das Risiko für Neutropenie – wahrscheinlich, weil die Neutrophilen an der Reifung gehindert werden, die Medikamente sind nicht per se myelotoxisch. Mehr als jede zweite Patientin war in größeren Studien davon betroffen. Wegen der vermin-

derten Zahl an neutrophilen Leukozyten könnte die Neutropenie mit einem erhöhten Infektionsrisiko einhergehen.

Aber ist das auch der Fall? Das ist bisher nicht gut untersucht. Daten zeigen lediglich, dass die infektionsbedingte Mortalität unter der Kombinationstherapie offenbar nicht erhöht ist. Zur Frage, wie hoch das Risiko für Infektionen unter der Kombination aus CDK4/6-Inhibitoren und endokriner Therapie ist, haben nun Forschende aus der Türkei eine Metaanalyse durchgeführt.

Sie untersuchten systematisch die PubMed-Datenbank nach relevanten klinischen Studien. Für jede Studie wurde die Zahl aller aufgetretenen Infektionen, aller Infektionen vom Schweregrad  $\geq 3$ , aller Infektionen der oberen Atemwege, des Harntrakts sowie die Zahl der Lungenentzündungen und febrilen Neutropenien ausgewertet. Insgesamt wurden 9 Stu-

dien in die Analyse aufgenommen. Dabei ergaben sich folgende erhöhte Risiken für die Kombination aus CDK4/6-Inhibitoren und endokriner Therapie:

- Hazard Ratio (HR) 1,77 ( $p < 0,00001$ ) für Infektionen jeden Grads
- HR 1,77 ( $p = 0,0005$ ) für Infektionen vom Schweregrad  $\geq 3$
- HR 1,59 ( $p = 0,002$ ) für Infektionen des Harntrakts
- HR 4,28 ( $p = 0,002$ ) für febrile Neutropenie

**Fazit:** Die Addition eines CDK4/6-Inhibitors zu einer endokrinen Therapie erhöht das Risiko für Infektionen jedweder Art, für höhergradige Infektionen sowie für Harnwegsinfekte signifikant. Für Patientinnen mit metastasiertem BCA, die diese Behandlung erhalten, sollten künftig Infektionen genauer überwacht werden. *Christian Behrend*

Bas O et al. Infectious complications of cyclin-dependent kinases 4 and 6 inhibitors in patients with hormone-receptor-positive metastatic breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Support Care Cancer.* 2022; 30(11):9071-8