



Vergleich der Lebensqualität bei alleiniger adjuvanter endokriner Therapie vs. alleiniger Radiotherapie bei Patientinnen mit Mammakarzinom mit niedrigem Risikoprofil

Sophia Drabke¹ · David Krug²

Angenommen: 6. Februar 2025 / Online publiziert: 24. Februar 2025
© The Author(s) 2025

Hintergrund der Arbeit Die optimale Therapie nach brusterhaltender Operation bei Frauen mit einem Niedrigrisiko Mammakarzinom bleibt unklar. Bisherige Studien haben sich vor allem der Deeskalation der Strahlentherapie gewidmet. Diese Interimsanalyse der EUROPA-Studie beschäftigt sich mit der Fragestellung, wie sich die alleinige adjuvante Radiotherapie im Vergleich zur alleinigen endokrinen Therapie auf die Lebensqualität von älteren Patientinnen auswirkt.

Patienten und Methodik Insgesamt sind in diese Interimsanalyse einer prospektiven, randomisiert-kontrollierten Studie die Daten von 207 Patientinnen aus 19 akademischen Krankenhäusern in Italien und Slowenien mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von knapp 24 Monaten ein-

geflossen. Eingeschlossen wurden Frauen >70 Jahre mit Stadium I, Luminal-A-like-Mammakarzinom nach brusterhaltender Operation und einem ECOG-Status 0–1. Die Patientinnen wurden randomisiert und erhielten entweder eine endokrine Therapie mit Aromataseinhibitoren bzw. Tamoxifen (ET-Arm) oder eine adjuvante Radiotherapie (RT-Arm). Diese konnte nach Wahl des Behandlers oder der Behandlerin entweder als Ganzbrustbestrahlung (40Gy in 15 Fraktionen oder 26Gy in 5 Fraktionen) oder als Teilbrustbestrahlung (perkutane Radiotherapie mit den genannten Schemata oder 30Gy in 5 Fraktionen oder interstitielle HDR-/PDR-Brachytherapie) verabreicht werden. Co-primäre Endpunkte waren eine Veränderung der Lebensqualität sowie die 5-Jahres-Lokalrezidivrate (nicht Bestandteil der Publikation). Die Lebensqualität wurde mittels validierter Fragebögen (QLQ-30 sowie EORTC QLQ-Br45 Breast Module) regelmäßig ermittelt, hierbei wurde eine Vielzahl allgemeiner Symptome, sexueller Funktionsscores sowie brustspezifischer Scores erhoben.

Ergebnisse Die Lebensqualität im RT-Arm zeigte sich über zwei Jahre konstant, während sich im ET-Arm ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Abfall des globalen Gesundheitsstatus fand (–3,4 in der RT-Gruppe und –9,79 in der ET-Gruppe). Auch in einigen Quality-of-life-Subdomänen fanden sich Vorteile zugunsten des Bestrahlungsarms. Behandlungsbedingte Toxizitäten waren im ET-Arm deutlich häufiger (85 % vs. 67 %). Die Rate an Grad-≥3-Toxizitäten war vergleichbar, wobei im RT-Arm hierunter keine einzige behandlungsassoziiert war. In der Gruppe mit endokriner Therapie lag die Abbrecherquote bei 12 % aufgrund therapieassoziiierter Nebenwirkungen, allen voran Arthralgie, Organprolaps, Fatigue, Hitzewallungen und Myalgie. Innerhalb der Nachbeobachtungszeit gab es kein einziges Lokal- oder Fernrezidiv.

Originalpublikation Meattini I, De Santis MC, Visani L, Scorsetti M, Fozza A, Meduri B, De Rose F, Bonzano E, Prisco A, Masiello V, La Rocca E, Spoto R, Becherini C, Blandino G, Moscetti L, Colciago RR, Audisio RA, Brain E, Caini S, Hamaker M, Kaidar-Person O, Lambertini M, Marrazzo L, Saieva C, Spanic T, Strnad V, Wheelwright S, Poortmans PMP, Livi L; EUROPA Trial Investigators (2024) Single-modality endocrine therapy versus radiotherapy after breast-conserving surgery in women aged 70 years and older with luminal A-like early breast cancer (EUROPA): a preplanned interim analysis of a phase 3, non-inferiority, randomised trial. *Lancet Oncol.* 2024 Dec 11:S1470-2045(24)00661-2.

✉ Sophia Drabke
sophia.drabke@unimedizin-mainz.de

David Krug
d.krug@uke.de

¹ Klinik und Poliklinik für Radioonkologie und Strahlentherapie, Universitätsmedizin Mainz, Mainz, Deutschland

² Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Universitätsklinikum Hamburg – Eppendorf, Ambulanzzentrum des UKE GmbH, Hamburg, Deutschland

Schlussfolgerungen der Autoren der Originalarbeit Die alleinige adjuvante Radiotherapie nach brusterhaltender Operation ist der alleinigen adjuvanten endokrinen Therapie in diesem Niedrigrisikokollektiv in Bezug auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität überlegen.

Kommentar

Aus dem BASO II Trial wissen wir, dass bei Niedrigrisikomammakarzinomen grundsätzlich die kombinierte adjuvante Radio- und endokrine Therapie die Lokalrezidivrate stärker senkt als eine alleinige adjuvante Therapiemodalität [1]. Eine Deeskalation der Therapie bei älteren Patientinnen (in der Regel ≥ 70 Jahre) ist immer wieder Bestandteil von Forschungsbestrebungen.

In der aktuellen S3-Leitlinie zum Mammakarzinom [2] wird bei diesen Patientinnen (Lebenswartung < 10 Jahren, pT1, pN0, hormonrezeptorpositiv, Her2-negativ, freie Schnittränder) konstatiert, dass unter Inkaufnahme eines erhöhten Lokalrezidivrisikos nach individueller Beratung auf die Strahlentherapie verzichtet werden kann, falls die Patientin eine adjuvante endokrine Therapie einnimmt. Aktuell gibt es mehrere publizierte sowie etliche noch laufende Studien, die einen Verzicht auf die Bestrahlung auch bei jüngeren postmenopausalen Frauen ab 50 oder 60 Jahren mit Niedrigrisikomammakarzinom untersuchen, so z. B. in Kombination mit Tests wie dem Oncotype DX (IDEA-Trial, DEBRA-Trial) oder dem PAM-50-Test (PRECISION Trial, EXPERT Trial). Bislang wurde bei älteren Patientinnen keine Subgruppe identifiziert, in der sich kein Vorteil der Bestrahlung auf die Lokalrezidivrate nachweisen lässt. Im Allgemeinen wird oft argumentiert, dass den Patientinnen möglichst die Bestrahlung und deren Toxizität „erspart“ werden soll. Die Ergebnisse dieser Phase-3-Studie sind besonders interessant, da hier der Spieß umgedreht wird. Aus dem klinischen Alltag wissen wir, dass ein beachtlicher Teil der Patientinnen „incompliant“ in Bezug auf die regelmäßige Einnahme der endokrinen Therapie ist; Studien zufolge setzen ca. 30 % der Patientinnen diese vorzeitig ab [3]. Die Dunkelziffer dürfte insbesondere bei älteren Patientinnen mit Komorbiditäten wesentlich höher sein. Der vorzeitige Abbruch der endokrinen Therapie geht mit einer schlechteren krankheitsspezifischen Kontrolle einher [4].

Wenn man bedenkt, wie bei Prostatakarzinompatienten die Indikation und Dauer der Hormonenzugstherapie oftmals stark gegen eine Minderung der Lebensqualität abgewogen werden, ist es im Grunde erstaunlich, dass die Verabreichung der endokrinen Therapie beim Mammakarzinom so wenig hinterfragt wird. Die EUROPA-Studie [5] ist auch insofern bemerkenswert, als es sich um die erste größere Publikation handelt, die prospektiv die Unterschie-

de in der Lebensqualität in den Fokus stellt und als co-primären Endpunkt gewählt hat – auch wenn es sich hier nur um eine frühe Interimsanalyse handelt. Die Daten zum onkologischen Outcome sind aktuell noch nicht reif. In Bezug auf Lebensqualität zeigt sich jedoch bereits nach zwei Jahren ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der alleinigen adjuvanten Radiotherapie. Hervorgehoben werden sollte, dass in diesem Kollektiv – anders als es vermutlich in Deutschland gängige Praxis ist – der überwiegende Teil der Patientinnen (85 %) eine (perkutane) Teilbrustbestrahlung erhielt.

Die Daten unterstreichen einmal mehr die sehr gute Verträglichkeit der adjuvanten Bestrahlung bei älteren Patientinnen, außerdem ist gerade mit hypofraktionierten Konzepten mit einer deutlich besseren Compliance und weniger Einbußen in der Lebensqualität im Vergleich zur endokrinen Therapie zu rechnen. Die Autoren erwähnen explizit in der Gruppe der endokrinen Therapie subjektive Verschlechterungen in Bezug auf Kognition, Angst, Depression und Schlafstörungen; dies führt neben den häufiger genannten Nebenwirkungen wie Myalgie, Hitzewallungen und Fatigue in einem älteren, vulnerablen Patientenkollektiv sicherlich zu deutlichen Beeinträchtigungen.

Kritisch anzumerken ist, dass die Nachbeobachtungszeit mit nur zwei Jahren hinsichtlich der onkologischen Endpunkte noch sehr kurz ist. Aus einer Netzwerkmetaanalyse älterer randomisiert-kontrollierter Studien ist jedoch anzunehmen, dass eine alleinige endokrine Therapie und eine alleinige Radiotherapie bei älteren Patientinnen mit Niedrigrisikomammakarzinom vergleichbare Ergebnisse hinsichtlich des Gesamtüberlebens liefern mit Vorteilen der Radiotherapie bezüglich der Lokalrezidivrate [6]. Die günstigsten Ergebnisse wurden jedoch bei der Kombination von endokriner Therapie und Radiotherapie erreicht, sodass auch der Schritt zur Deeskalation im Allgemeinen gut bedacht sein will.

Die EUROPA-Studie rekrutiert weiterhin und wird längerfristige Daten zu Lebensqualität und onkologischem Outcome im Verlauf veröffentlichen.

Fazit

Die alleinige adjuvante Radiotherapie bei Patientinnen mit Niedrigrisikomammakarzinom nach brusterhaltender Operation geht mit einer verbesserten Lebensqualität im Vergleich zur alleinigen endokrinen Therapie einher, Langzeitergebnisse hinsichtlich der onkologischen Sicherheit sind jedoch abzuwarten. In der täglichen Praxis können diese Daten jedoch sehr gut zur Beratung hinsichtlich der Verträglichkeit der Bestrahlung hinzugezogen werden.

Sophia Drabke und David Krug, Mainz/Hamburg

Funding Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

Interessenkonflikt S. Drabke und D. Krug geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

Literatur

1. Blamey RW, Bates T, Pinder SE (2013) Radiotherapy or tamoxifen after conserving surgery for breast cancers of excellent prognosis: British Association of Surgical Oncology (BASO) II trial. *Eur J Cancer* 49(10):2294–2302
2. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Version 4.4
3. Balazard F, Bertaut A, Pistilli B (2023) Adjuvant endocrine therapy uptake, toxicity, quality of life, and prediction of early discontinuation. *J Natl Cancer Inst* 115(9):1099–1108
4. Chirgwin JH, Giobbie-Hurder A, Thürlimann B (2016) Treatment Adherence and Its Impact on Disease-Free Survival in the Breast International Group 1–98 Trial of Tamoxifen and Letrozole, Alone and in Sequence. *J Clin Oncol* 34(21):2452–2459
5. Meattini I, Poortmans PMP, Livi L (2021) Exclusive endocrine therapy or partial breast irradiation for women aged ≥ 70 years with luminal A-like early stage breast cancer (NCT04134598—EUROPA): Proof of concept of a randomized controlled trial comparing health related quality of life by patient reported outcome measures. *J Geriatr Oncol* 12(2):182–189
6. Haussmann J, Budach W, Matuschek C (2023) Whole Breast Irradiation in Comparison to Endocrine Therapy in Early Stage Breast Cancer—A Direct and Network Meta-Analysis of Published Randomized Trials. *Cancers* 15(17):4343

Hinweis des Verlags Der Verlag bleibt in Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutsadressen neutral.