

Strahlenther Onkol 2014 · 190:494–496  
 DOI 10.1007/s00066-014-0621-5  
 Online publiziert: 8. März 2014  
 © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2014

Hartmut T. Klages

Strahlentherapie Duisburg-Moers, Duisburg, Deutschland

## Das Pendel schlägt zurück – Die Lymphknotenbestrahlung beim Mammakarzinom kommt wieder zum Zug

### Originalbeitrag

Courdi A, Chamorey E, Ferrero JM, Hannoun-Lévi JM (2013) Influence of internal mammary node irradiation on long-term outcome and contralateral breast cancer incidence in node-negative breast cancer patients. *Radiother Oncol* 108:259–265

**Fragestellung.** Die Indikation zur Bestrahlung der parasternalen Lymphknoten entlang der A. mammaria interna ist umstritten.

**Methode.** Retrospektive Auswertung von 1630 Patientinnen mit Mammakarzinom, axillär pN0, die von 1975–2008 in Nizza adjuvant bestrahlt wurden; 489 von ihnen auch parasternal (IMN-RT).

**Ergebnisse.** Im Gesamtkollektiv hatte die Bestrahlung der parasternalen Lymphknoten keinen Effekt auf das Gesamtüberleben (IMN-RT vs. kein IMN: nach 10 Jahren 85 vs. 86%, nach 20 Jahren 66,6 vs. 61%). Bei medialem und zentralem Tumorsitz aber verbesserte die IMN-RT das Gesamtüberleben, was aber erst nach mehr als 10 Jahren nachweisbar wurde (IMN-RT vs. kein IMN: nach 10 Jahren 92,5 vs. 87,2%, nach 20 Jahren 80,2 vs. 63,3%;  $p=0,0052$ ). Zweitkarzinome kontralateral fanden sich vermehrt bei Langzeitüberlebenden nach 20 Jahren zu 7,2 vs. 5,3%.

**Schlussfolgerung der Autoren.** Die parasternale Lymphknotenbestrahlung führt zu einem verbesserten Gesamtüberleben bei Patientinnen mit einem medial

oder zentral lokalisierten Mammakarzinom.

### Kommentar

Auch die Medizin ist modischen Strömungen unterworfen [16]. Ende des 20. Jahrhunderts machte die „Fisher-Hypothese“ (das Mammakarzinom sei eine primär systemische Erkrankung) die Rücknahme operativer Radikalität („Halstedt-Tradition“) zugunsten der brusterhaltenden Therapie möglich. In der adjuvanten Therapie schlug das Pendel stark zugunsten der systemischen Therapieoptionen aus. Operation und Strahlentherapie wurden als weniger bedeutsame, lediglich lokoregionale effektive Modalitäten betrachtet [2]. Doch besonnene Gemüter tendierten eher zur „Spektrum-Hypothese“ von Heimann und Hellman [7], welche individuell unterschiedliche Krankheitsverläufe in den Blick nahm. Es waren drei fast zeitgleich publizierte Studien aus Kanada und Dänemark [12–14], die auch bei Gabe einer systemischen Therapie für die Strahlentherapie eine positive Wirkung auf das Überleben der Patientinnen nachwiesen. Heute gilt die Faustregel: Vier verhinderte Lokalrezidive bedeuten, dass ein Krebstod vermieden wird [3].

Zwar waren sich auch die Autoren diverser seither formulierter Leitlinien durchaus bewusst, dass die drei erwähnten Studien alle eine lokoregionäre Bestrahlung, d. h. also auch einen obligaten Einschluss der Lymphabflusswege, durchgeführt hatten. Die aktuelle Ideologie aber führte ohne Evidenznachweis den lebensrettenden Effekt auf die allge-

mein lokale, aber nicht auf die lokoregionäre Bestrahlung zurück; die axillären Rezidive seien ja sowieso gering [10]. Solche Aussagen ignorieren vollständig den Goldstandard zur Lymphknotendiagnostik beim Mammakarzinom: den „histologisch verifizierten Nodalstatus“ [10] durch chirurgische Exploration. Heutzutage wird sie axillär in differenzierterer Form als „Sentinel Node Biopsy“ (SNB) vorgenommen. Doch für die Diagnostik von parasternalen Lymphknotenmetastasen gilt die (Feinnadel-)Biopsie immer noch als Goldstandard [11]. Mehr noch, die ideologische Volte „Lymphknotenrezidive sind selten“ ignoriert die lymphatische Anatomie. Nicht histologisch, sondern klinisch zu entdeckende, große Lymphknotenmetastasen bilden sich dann, wenn der Lymphabfluss durch weiter distal gelegene Lymphknotenmetastasen blockiert wird. Welche Lymphknotenstationen aber folgen auf die „supraklavikulären“ und parasternalen Lymphknotenketten? Keine. Diese Lymphwege drainieren im Angulus venosus in den venösen Schenkel des Blutkreislaufs, sodass unbehandelte supraklavikuläre und parasternale Lymphknotenmetastasen direkt zur Fernmetastasierung führen, klinisch sogar oft schon mit einer solchen gleichgesetzt werden. Oftmals manifestieren sich akkumulierte Tumorzellen regionär erst sekundär. Die immer wieder beobachtete schlechtere Prognose von medial gelegenen Mammakarzinomen im Hinblick auf das krankheitsspezifische Überleben [4], nicht aber wegen höherer Toxizität [17]), kann somit auf den Verzicht einer Behandlung der parasterna-

len Lymphknoten zurückgeführt werden. Immer wieder haben sich deshalb einzelne Kollegen der herrschenden Ideologie der Leitlinien widersetzt [6] mit Hinweis auf die chirurgischen Daten zur Lymphknotenmetastasierung [15]. Rückhalt erhalten sie nun von drei Seiten, und das erneut fast gleichzeitig:

1. Eine vorläufige Auswertung der MA.20-Studie liegt bislang nur als Abstract vor [18]. Sie will nach bereits nur 5 Jahren einen Unterschied im metastasenfrem Überleben gefunden haben. Mit Spannung dürfen wir eine Auswertung reifer Daten erwarten.
2. Ergebnisse der EORTC-22922-Studie wurden teilweise im September 2013 während des ECCO in Amsterdam vorgestellt. Sie bestätigen die Ergebnisse der MA.20-Studie.
3. Nun legen Courdi et al. [1] eine retrospektive Auswertung mit einer langen Nachbeobachtungszeit zur Bestrahlung der parasternalen Lymphknoten vor. Im Gesamtkollektiv ergibt sich dabei zwar keine Überlebensdifferenz. Für die Patientinnen mit medialem und zentralem Tumorsitz, die ein signifikantes Risiko für eine parasternale Lymphknotenmetastasierung haben, entwickelt sich aber nach mehr als 10 Jahren die Signifikanz für einen deutlichen Überlebensvorteil infolge der IMN-RT. Allerdings um den Preis einer moderat erhöhten Rate von kontralateralen Zweitkarzinomen. Auch lässt sich in diesem lang beobachteten Patientenkollektiv, d. h. also auch einer lang zurückliegenden Strahlentherapie, eine höhere kardiovaskuläre Morbidität nicht ausschließen. Als nachweisbarer Nettogewinn bleibt aber das verbesserte Gesamtüberleben. Und dies bei Patientinnen mit einem axillären pN0-Status. Bei Vorliegen axillärer Lymphknotenmetastasen ist das Risiko parasternaler Metastasen natürlich erheblich größer [15] und damit sicher auch der Gewinn durch eine IMN-RT.

Die kürzlich von Hennequin et al. publizierte Arbeit [8] konnte einen solchen Unterschied im Überleben durch die IMN-RT noch nicht nachweisen. Mit der hier kommentierten Arbeit kann man ar-

gumentieren, dass dies an der noch zu kurzen Nachbeobachtungszeit (von nur 11 Jahren) liegen wird. Dies macht deutlich, wie lächerlich und töricht der Versuch der Autoren der Z0011-Studie ist, den Überlebenseffekt einer lokoregionären Therapie beim Mammakarzinom nach nur 6 Jahren beurteilen zu wollen [5, 9]. Das Pendel modischer Strömungen schlägt nun in die andere Richtung aus und lenkt unseren Blick wieder vermehrt auf den Beitrag der lokoregionären Therapie zum langfristigen Behandlungserfolg beim Mammakarzinom.

---

## Fazit

**Um den Effekt einer lokoregionären Therapie auf das Gesamtüberleben von Patientinnen mit Mammakarzinom zu beurteilen, sind Nachbeobachtungszeiten von deutlich mehr als 10 Jahren erforderlich [2].**

**Eine retrospektive Analyse kann den Beweis für die Wirksamkeit einer regionären Strahlentherapie nicht führen. Dafür benötigt man prospektive Studien. Nach der Publikation der prospektiven und randomisierten EORTC-22922-Studie wird die Indikation zur Strahlentherapie des regionären Lymphabflusses beim Mammakarzinom „neu“ bewertet werden müssen. Die lokoregionäre Strahlentherapie hat beim Mammakarzinom doch mehr Einfluss auf das langfristige Überleben der Frauen, als in den vergangenen 20 Jahren angenommen bzw. behauptet wurde.**

*Hartmut T. Klages, Duisburg*

---

## Korrespondenzadresse

**H. T. Klages**  
Strahlentherapie Duisburg-Moers  
Kreuzacker 1-7, 47228 Duisburg  
Hartmut.T.Klages@t-online.de

---

## Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** H.T. Klages gibt an, klinisch tätiger Radioonkologe zu sein.

## Literatur

1. Courdi A, Chamorey E, Ferrero JM, Hannoun-Lévi JM (2013) Influence of internal mammary node irradiation on long-term outcome and contralateral breast cancer incidence in node-negative breast cancer patients. *Radiother Oncol* 108:259–265. <http://dx.doi.org/10.1016/j.radonc.2013.06.028>
2. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (1995) Effects of radiotherapy and surgery in early breast cancer: an overview of the randomised trials. *N Engl J Med* 333:1444–1455
3. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) (2011) Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet* 378:1707–1716
4. Gaffney DK, Tsodikov A, Wiggins CL (2003) Diminished survival in patients with inner versus outer quadrant breast cancers. *J Clin Oncol* 21:467–472
5. Giuliano AE, Hunt KK, Ballmann KV et al (2011) Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis. A randomized clinical trial. *JAMA* 305:569–575
6. Grabenbauer G, Sauer R (2002) Radiation to internal mammary nodes in medial tumors may compensate for higher risk of distant metastases and death in patients with T1/2 breast cancer. *Radiother Oncol* 64(Suppl 1):143
7. Heimann R, Hellman S (1998) Aging, progression, and phenotype in breast cancer. *J Clin Oncol* 16:2686–2692.
8. Hennequin C, Bossard N, Servagi-Vernat S et al (2013) Ten-year survival results of a randomized trial on irradiation of internal mammary nodes after mastectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 86:860–866
9. Klages HT (2011) Kann auf die Behandlung axillärer Lymphknotenmetastasen bei frühen Mammakarzinomen verzichtet werden? Zu schön, um wahr zu sein. *Literatur kommentiert. Strahlenther Onkol* 187:442–443
10. Leitlinienprogramm Onkologie (2012) Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. Langversion 3.0, Aktualisierung 2012, AWMF-Register-Nummer: 032–0450L
11. Noguchi M, Mishigishi T, Nakajima KI et al (1993) The Diagnosis of internal mammary node metastases of breast cancer. *Int Surg* 78:171–175
12. Overgaard M, Hansen PS, Overgaard J et al (1997) Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. Danish Breast Cancer Cooperative Group 82b Trial. *N Engl J Med* 337:949–955
13. Overgaard M, Jensen MB, Overgaard J et al (1999) Postoperative radiotherapy in high-risk postmenopausal breast-cancer patients given adjuvant tamoxifen: Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82c randomized trial. *Lancet* 353:1641–1648
14. Ragaz J, Jackson S, Le N et al (1997) Adjuvant radiotherapy and chemotherapy in node-positive premenopausal women with breast cancer. *N Engl J Med* 337:956–962
15. Sauer R (2009) *Strahlentherapie und Onkologie*, 5. Aufl. Urban und Fischer
16. van der Schueren E (2000) Factors in decision making in the treatment of breast cancer. *Radiother Oncol* 55:205–216

17. Vinh-Hung V, Truong PT, Janni W et al (2009) The effect of adjuvant radiotherapy on mortality differs according to primary tumor location in women with node-positive breast cancer. *Strahlenther Onkol* 185:161–168
18. Whelan TJ, Olivetto I, Ackerman I et al (2011) NCIC-CTG MA.20: an intergroup trial of regional nodal irradiation in early breast cancer. *J Clin Oncol* 29(Suppl):80s (Abstr LBA1003)

Strahlenther Onkol 2014 · 190:497–498  
 DOI 10.1007/s00066-014-0622-4  
 Online publiziert: 12. März 2014  
 © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2014

Irenäus A. Adamietz

Klinik für Strahlentherapie und Radio-Onkologie, Ruhr-Universität Bochum, Herne, Deutschland

## Rebestrahlung von schmerzhaften Knochenmetastasen

### Originalbeitrag

Wong E, Hoskin P, Bedard G, Poon M, Zeng L, Lam H, Vulpe H, Tsao M, Pulezas N, Chow E (2013) Re-irradiation for painful bone metastases – a systematic review. *Radiother Oncol* Oct 3. pii: S0167-8140(13)00462-3. doi:10.1016/j.radonc.2013.09.004. [Epub ahead of print]

**Hintergrund und Ziel.** Knochenmetastasen treten in 50 % der Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren auf. Ihr führendes Symptom ist der Knochenschmerz. Nach den veröffentlichten Metaanalysen liegt die Effektivität der Strahlentherapie zur Schmerzreduktion bei 60–70 %. Mehrere Patienten entwickeln die Beschwerden am selben Ort, wiederholt werden sie jedoch auch zu einer erneuten Bestrahlung vorgestellt. Die Indikation zur Rebestrahlung wird gestellt, wenn keine Schmerzverbesserung nach erster Strahlentherapie, eine nur unzureichende partielle Response auf die Strahlenbehandlung oder ein Schmerzrückfall nach partiellem oder komplettem Ansprechen auf die Erstbestrahlung festgestellt werden. Einige Daten zur Rebestrahlung wurden zwar publiziert, ein systematisches Review fehlte jedoch.

**Methode und Patienten.** Eine Literatursuche wurde durchgeführt in Ovidmedline, Oldmedline, Embase, Embase Classic sowie dem Cochrane Central Register of Controlled Trials unter Nutzung relevanter Überschriften und Schlüsselwörter wie Knochenmetastasen, Radiotherapie und Palliation („palliative care“). Der untersuchte Zeitraum umfasste die Jahre 1946–2013.

**Ergebnisse.** Die Recherche lieferte 2164 Quellen, aus welchen 15 Artikel (8 zur primären Radiotherapie, 7 zur Rebestrahlung) mit insgesamt 645 Behandlungsverläufen für die endgültige Analyse verwendet wurden. Es wurden das komplette, das partielle und das Gesamtansprechen (Schmerzreduktion) mit CR 20 %, PR 50 %, OR 68 % errechnet. Daten zur Toxizität der Behandlung waren nur selten zu finden. Die Analyse verschiedener Risikofaktoren zeigte, dass die bekannten Faktoren wie Läsionsgröße, Histologie und Lokalisation des Tumors analog zur Primärbestrahlung einen Effekt auf das Ergebnis der Rebestrahlung hatten.

**Schlussfolgerung der Autoren.** Die Effektivität der Rebestrahlung bei Knochenmetastasen ist vergleichbar mit der ersten Strahlentherapie am gleichen Ort des Skeletts. Die verschiedenen Aspekte der erneuten Bestrahlung wie Fraktionierung, assoziierte Nebenwirkungen und Toxizität erfordern weitere Analysen.

### Kommentar

Die palliative Strahlenbehandlung des Skeletts hat zum Ziel, am selben Ort keine weitere Behandlung mehr durchführen zu müssen. In Anbetracht der verbesserten onkologischen Therapiestrategien und verlängerten Überlebenszeiten ist diese radioonkologische Philosophie nur schwer umzusetzen. Die Frage nach einer erneuten Bestrahlung der Knochenmetastasen wird deshalb zunehmend gestellt. Einer Rebestrahlung „aequo loco“ kommt damit eine steigende Bedeutung zu. Die englisch-kanadische Publikation [1] ist sorgfältig recherchiert und liefert

verwertbare Daten für den strahlentherapeutischen Alltag.

Neben den Angaben zur Wirksamkeit, die bezogen auf die Schmerzreduktion mit der Erstbestrahlung [2] vergleichbar waren, wurde die gleiche Bedeutung der therapeutischen Prognosefaktoren bei der Zweitbestrahlung unterstrichen. Die Autoren betonten, dass ein Ansprechen auf die Therapie möglich ist, auch wenn die erste Bestrahlung versagte. Es wurden Daten angeführt, die über Ansprechen auf die dritte Bestrahlung an derselben Stelle des Skeletts berichteten. Verständlicherweise gab es wenige Informationen zu Nebenwirkungen der Zweitbestrahlung, die in den analysierten Publikationen sehr spärlich und inhomogen dargestellt werden. Daten über eine schlechte Verträglichkeit fanden sich nicht.

Fragen zur Fraktionierung und Dosierung wurden in der Publikation nicht behandelt und müssen durch die persönliche Expertise ersetzt werden. Das Review liefert lediglich Daten zum Ansprechen der ossären bedingten Dolenz. Die von der Fraktionierung abhängige Rekalzifizierung und Stabilisierung des Knochens sind für den Therapeuten grundsätzlich wichtig [3], wurden aber ebenfalls nicht berücksichtigt. Diese Aspekte spielen in der Praxis in den allermeisten Institutionen wohl eine nur untergeordnete Rolle und dürften die Anwendung höherer Einzeldosen suggerieren.

Unsere Leser sollten dennoch bedenken, dass die analysierten Publikationen überwiegend aus der letzten Dekade stammen, einige von ihnen waren sogar älter. Und das therapeutische Umfeld in der Krebstherapie unterliegt aufgrund neuer Entwicklungen und Erkenntnissen

ständigen Veränderungen. So verändern der intensivierte Einsatz von Bisphosphonaten mit dem langsamen Übergang des metabolisch normalen Knochens in den sog. „frozen bone“ sowie die vermehrte Applikation der Hormonpräparate, die eine Osteoporose begünstigen, das Skelett erheblich [4]. Inwieweit die vor Jahren gewonnenen Daten zur Wirkung der Strahlentherapie heute auf die systemisch vielfach vorbehandelten Patienten übertragbar sind, kann man derzeit überhaupt nicht beurteilen.

---

### Fazit

Die Ergebnisse dieser Metaanalyse erlauben in der interdisziplinären Tumorkonferenz, die Frage nach der Wirksamkeit der erneuten Bestrahlung mit einem klaren „Ja“ zu beantworten. Die Möglichkeiten einer sicheren Applikation der zweiten Bestrahlungsserie sind bei den gegenwärtigen technischen Möglichkeiten generell gegeben. Mögliche Nebenwirkungen sollten vom Radioonkologen vor Beginn der Therapie sorgfältig abgeschätzt werden.

*Irenäus A. Adamietz, Herne*

---

### Korrespondenzadresse

**Prof. Dr. med. I. A. Adamietz**  
Klinik für Strahlentherapie und Radio-Onkologie  
Ruhr-Universität Bochum  
Hölkeskampring 40, 44625 Herne  
irenaeus.adamietz@rub.de

---

### Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** I.A. Adamietz gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

### Literatur

1. Wong E, Hoskin P, Bedard G et al (2013) Re-irradiation for painful bone metastases – a systematic review. *Radiother Oncol*, Oct 3, pii: S0167-8140(13)00462-3. doi:10.1016/j.radonc.2013.09.004 (Epub ahead of print)
2. Chow E, Zeng L, Salvo N et al (2012) Update on the systematic review of palliative radiotherapy trials for bone metastases. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 24:112–124
3. Koswig S, Budach V (1999) Remineralisation und Schmerzlinderung von Knochenmetastasen nach unterschiedlich fraktionierter Strahlentherapie (10 mal 3 Gy vs. 1 mal 8 Gy). *Strahlenther Onkol* 175:500–508
4. Loftus LS, Edwards-Bennett S, Sokol GH (2012) Systemic therapy for bone metastases. *Cancer Control* 19:145–153

Strahlenther Onkol 2014 · 190:499–501  
 DOI 10.1007/s00066-014-0624-2  
 Online publiziert: 13. März 2014  
 © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2014

Carsten Nieder

Department of Oncology and Palliative Medicine, Nordland Hospital Trust, Bodø, Norwegen

## Vergleich unterschiedlicher Fraktionierungen bei der Rebestrahlung schmerzhafter Knochenmetastasen

### Originalbeitrag

Chow E, van der Linden YM, Roos D et al (2014) Single versus multiple fractions of repeat radiation for painful bone metastases: a randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 15:164–71. doi:10.1016/S1470-2045(13)70556-4

**Fragestellung und Hintergrund.** Eine Rebestrahlung schmerzhafter Knochenmetastasen ist in der täglichen Praxis weit verbreitet. Frühere randomisierte Studien, die unterschiedliche Fraktionierungen in der Primärsituation untersuchten, zeigten, dass bis zu 24 % der fraktioniert bestrahlten Patienten (meist 20–30 Gy in 5–10 Fraktionen) und 11–42 % der einzeitig bestrahlten Patienten (meist 8 Gy) im weiteren Verlauf noch einmal bestrahlt („rebestrahlt“) wurden [1, 2]. Die vorliegende SC.20-Studie vergleicht randomisiert eine erneute Einzeitbestrahlung mit einer fraktionierten Rebestrahlung [3].

**Material und Methodik.** Die prospektive, randomisierte Phase-III-Studie des National Cancer Institute of Canada in Zusammenarbeit mit europäischen, australischen und amerikanischen Institutionen inkludierte 850 Patienten. Das Mindestintervall zwischen Abschluss der initialen Bestrahlung und der Randomisierung zur Rebestrahlung betrug 4 Wochen. Typischerweise lagen 3–4 Monate zwischen den beiden Strahlenbehandlungen. Es durfte weder eine Rückenmarkskompression noch eine pathologische Fraktur oder drohende Fraktur mit Indikation zu einem stabilisierenden Eingriff

vorliegen. Wenn initial eine höher dosierte Behandlung mit mindestens 24 Gy in 6 Fraktionen erfolgt war und das Zielvolumen im Becken oder an der Wirbelsäule lag oder Teile des Darms hätten mitbestrahlt werden müssen, war die Studienteilnahme ausgeschlossen. In einem Studienarm wurden ausschließlich Einzeitfraktionen appliziert (8 Gy), im anderen immer 20 Gy, allerdings entweder in 5 oder 8 Fraktionen, abhängig von der initial schon einmal gegebenen Dosis und der Lokalisation des Zielvolumens. Die Technik konnte frei gewählt werden. Damit variierte natürlich auch die Dosisverschreibung etwas (unterschiedliche Referenzpunkte, Minimum- und Maximumdosen). Eventuelle systemische Behandlungen konnten ebenfalls frei gewählt werden. Primärer Endpunkt war die Verbesserung der Schmerzen nach 2 Monaten (komplett oder partiell unter Verwendung der „International Consensus Endpoints“ [4] und des „Brief Pain Inventory“ (BPI), einer 11-Punkte-Skala zur Quantifizierung von Schmerzen; alle Teilnehmer mussten mindestens eine Schmerzintensität, die 2 von 10 Punkten entsprach, aufweisen). Weiterhin wurden abhängig vom Studienzentrum auch Fragebögen der EORTC zur Lebensqualität eingesetzt. Das Design zielte darauf ab, die Nichtunterlegenheit der Einzeitbestrahlung nachzuweisen. Ein eventueller Unterschied sollte weniger als 10 % betragen, bezogen auf das obere 95 %-Konfidenzintervall (95 %-KI) des experimentellen 8-Gy-Arms. Es wurden sog. Intention-to-treat-Analysen (alle randomisierten Patienten) und Analysen der proto-

kollgemäß behandelten Patienten durchgeführt (behandelt wie geplant und nach 2 Monaten auswertbar). Folgende Stratifikierungskriterien wurden berücksichtigt: initiale Einzeit- oder fraktionierte Bestrahlung, Response oder Non-Response sowie Studienzentrum. Ein typischer Patient war zuvor einzeitig mit 8 Gy bestrahlt worden (65 % der Fälle) und hatte wiederum Schmerzen bekommen, nachdem er initial eine Besserung erfahren hatte (72 %, aktuelle Schmerzintensität 7–10 in 61 % der Fälle). Das mediane Alter betrug 65 Jahre. Die häufigsten Primärtumoren waren Prostata-, Mamma- und Bronchialkarzinome (27, 26 bzw. 22 %). Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 12 Monate.

**Ergebnisse.** Die Studie rekrutierte von Januar 2004 bis Juni 2012 850 Patienten. Leider waren nach 2 Monaten nur 62 % der Daten auswertbar. Wenn man dennoch alle 850 Patienten berücksichtigte („intention-to-treat“), betrug die Erfolgsrate 28 % nach Einzeitbestrahlung und 32 % nach fraktionierter Bestrahlung ( $p=0,2$ ). Somit konnte die Nichtunterlegenheit bestätigt werden. Fokussierte man auf die tatsächlich protokollgerecht behandelten Patienten mit auswertbaren Daten ( $n=521$  per Protokoll), war die Erfolgsrate höher: 45 % nach Einzeit- und 51 % nach fraktionierter Bestrahlung ( $p=0,17$ ); damit wurde die Nichtunterlegenheit nicht bestätigt, da das 95 %-Konfidenzintervall einen möglichen Unterschied von 13 % inkludierte. Die Effektivität war unabhängig vom Intervall zwischen den Serien (bis zu 3 Monate vs. mehr als 3 Monate), der initi-

alen Behandlung (Einzeit- vs. fraktionier- te Bestrahlung) und dem initialen Anspre- chen. Die akuten Nebenwirkungen waren im fraktionierten Arm signifikant stär- ker ausgeprägt (Hautreaktion, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe), die Lebensquali- tät in beiden Armen vergleichbar (Aus- nahme: zunehmende Fatigue nach frakti- onierter Bestrahlung;  $p=0,03$ ). Das Risiko für pathologische Frakturen war ähnlich ( $p=0,15$ ). Eine Kompression des Rücken- marks oder der Cauda equina war sehr selten (9 Fälle), aber es bestand ein Trend zu Ungunsten des Einzeitbestrahlungs- arms (relatives Risiko 3,5; 95 %-KI 0,7–17;  $p=0,09$ ). Das mediane Überleben betrug 9,3 bzw. 9,7 Monate ( $p=0,66$ ).

**Schlussfolgerung der Autoren.** Eine Einzeitbestrahlung ist besser verträglich, doch kann man einen moderaten Unter- schied in der Effektivität zu Ungunsten der Einzeitbestrahlung nicht ausschlie- ßen.

## Kommentar

Diese Multizenterstudie zur Rebestrah- lung ist die erste ihrer Art überhaupt. Bis- her gab es nur randomisierte Daten für die Erstlinienbehandlung. Sie war über- wiegend gut geplant und auch durchge- führt und bestätigt im Wesentlichen die methodisch schwächeren Analysen zum generellen Nutzen einer Rebestrahlung [5]. Sie würde in eine klare Empfehlung münden, wenn man sich nur auf die be- vorzugte Auswertung nach „intention- to-treat“ fokussierte. Problematisch an der Studie ist aber, dass in diese Auswer- tung sehr viele Patienten mit unbekanntem Verlauf eingingen und dass das Er- gebnis der „Per-Protokoll-Analyse“ (nur protokollgerecht behandelte und aus- wertbare Patienten) nicht mehr so klar ist. Der beobachtete Unterschied beträgt hier 6 %, könnte aber unter statistischen Gesichtspunkten größer als die im Stu- dienprotokoll akzeptierten 10 % sein, da das 95 %-Konfidenzintervall bis 13 % reicht. Wäre die Fallzahl noch etwas grö- ßer gewesen, hätte vermutlich ein eindeu- tiges Ergebnis resultiert. Aber das weiß man natürlich erst nach Auswertung der Daten.

Da systemische Behandlungen frei ge- wählt werden durften und nicht mitgeteilt wurde, welche Medikamente im Einzel- nen wie oft zum Einsatz kamen, sind die Daten zu pathologischen Frakturen und Rückenmarkskompressionen mit Vor- sicht zu interpretieren. Denosumab und Bisphosphonate reduzieren bekanntlich das Risiko solcher Komplikationen sig- nifikant [6], so dass der bevorzugte, also unterschiedliche Einsatz in einem Arm die Ergebnisse deutlich verzerren konnte. Theoretisch könnte das Ansprechen auch von Faktoren wie Größe oder Art der Me- tastasen (osteolytisch vs. osteoblastisch) oder Infiltration der Umgebung abhän- gen [7], zu denen keine Daten erhoben wurden.

Wie wir von den Erstlinienstudien wissen, erfolgt eine Rebestrahlung signi- fikant häufiger, wenn einmal 8 Gy gege- ben werden. Falls das auch zutrifft, wenn man bei der Rebestrahlung wieder 8 Gy wählt, könnte danach im weiteren Verlauf eine dritte Bestrahlung erforderlich wer- den. Immerhin betrug das mediane Über- leben noch mehr als 9 Monate. Leider teil- ten die Autoren die entsprechenden Da- ten nicht mit. Je nach Metastasenlokali- sation könnte eine dritte Bestrahlung ei- nen erheblichen technischen Aufwand erfordern, um z. B. Darm oder Rücken- mark adäquat zu schonen. Man muss al- so in der Praxis versuchen, aus dem bis- herigen Verlauf der Erkrankung auf den weiteren zu schließen, damit nicht Pati- enten mit ungünstiger Prognose, die sich nur eine Schmerzlinderung erhoffen, un- nötig lange und mit erhöhten Nebenwir- kungen behandelt werden bzw. keine in- adäquate Unterbehandlung erfolgt. Um aus den Schlussfolgerungen von Chow et al. [3] zu zitieren: „trade-offs between efficacy and toxicity may exist“. Man könnte auch sagen, dass zwischen Arzt und Patient eine individualisierte Be- handlung diskutiert werden muss. Letzt- lich wurde ja auch in dieser Studie ent- schieden, ob abhängig von der zu be- strahlenden Körperregion und der Vor- belastung eine Studienteilnahme mög- lich war und wie fraktioniert werden soll- te, falls 20 Gy angestrebt wurden. Höhere Totaldosen wurden nicht als sinnvoll er- achtet; schließlich waren ja Patienten mit

Rückenmarkskompression oder patholo- gischer Fraktur bzw. drohender Fraktur von der Studienteilnahme ausgeschlossen.

## Fazit

**Nach der hier kommentierten Studie, der ersten dieser Art überhaupt, scheint die nochmalige Einzeitbestrahlung von Kno- chenmetastasen mit 8 Gy der fraktio- nierten Rebestrahlung mit 20 Gy eben- bürtig zu sein. Wie ausführlich disku- tiert, bleiben einige Fragen offen und ru- fen nach weiteren prospektiven Studien. Eine wichtige Lehre aus dieser aufwän- digen, aber auch pragmatischen Studie darf nicht unerwähnt bleiben: Auch Pa- tienten, deren Schmerzen im ersten An- lauf nicht oder nicht ausreichend gelin- dert wurden, können von einer Rebe- strahlung mit einer kompletten oder partiellen Response profitieren (in 50 % der Fälle).**

Carsten Nieder, Bodø

## Korrespondenzadresse

**Prof. Dr. med. C. Nieder**  
Department of Oncology and Palliative  
Medicine, Nordland Hospital Trust  
P.O. Box 1480, 8092 Bodø  
cnied@hotmail.com

## Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** C. Nieder gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

## Literatur

1. Chow E, van der Linden YM, Roos D et al (2014) Single versus multiple fractions of repeat radiation for painful bone metastases: a randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 15:164–71. doi:10.1016/S1470-2045(13)70556-4
2. Wu JS, Wong R, Johnston M et al (2003) Meta-analysis of dose-fractionation radiotherapy trials for the palliation of painful bone metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 55:594–605
3. Chow E, Zeng L, Salvo N et al (2012) Update on the systematic review of palliative radiotherapy trials for bone metastases. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 24:112–124
4. Chow E, Hoskin P, Mitera G et al (2012) Update of the international consensus on palliative radiotherapy endpoints for future clinical trials in bone metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 82:1730–1737

- 
5. Huisman M, van den Bosch MA, Wijlemans JW et al (2012) Effectiveness of reirradiation for painful bone metastases: a systematic review and meta-analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 84:8–14
  6. Poon M, Zeng L, Zhang L et al (2013) Incidence of skeletal-related events over time from solid tumour bone metastases reported in randomised trials using bone-modifying agents. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 25:435–444
  7. Nieder C, Pawinski A, Dalhaug A (2013) Continuous controversy about radiation oncologists' choice of treatment regimens for bone metastases: should we blame doctors, cancer-related features, or design of previous clinical studies? *Radiat Oncol* 8:85