

Strahlenther Onkol 2014 · 190:767–769
 DOI 10.1007/s00066-014-0700-7
 Online publiziert: 14. Juni 2014
 © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2014

Marc D. Piroth

Klinik für Strahlentherapie und Radio-Onkologie, HELIOS-Klinikum Wuppertal, Wuppertal, Germany

Risikoadaptierte intraoperative gezielte Radiotherapie versus Ganzbrustbestrahlung bei Mammakarzinompatientinnen

Lokale Kontrolle und Gesamtüberleben in der TARGIT-A-Studie nach 5 Jahren noch nicht abschließend bewertbar

Originalbeitrag

Vaidya JS, Wenz F, Bulsara M et al (2014) Risk-adapted targeted intraoperative radiotherapy versus whole-breast radiotherapy for breast cancer: 5-year results for local control and overall survival from the TARGIT-A randomised trial. *Lancet Oncol* 383:603–613

Hintergrund. Die Teilbrustbestrahlung (PBI) ist aktuell eine der meist und oft auch kontrovers diskutierten Therapieoptionen bei der adjuvanten Strahlentherapie des Mammakarzinoms. Grundsätzlich ist eine risikoadaptierte alleinige intraoperative Teilbrustbestrahlung eine interessante Option. Zur definitiven Beurteilung dieser Therapieform im Vergleich mit der Standardbehandlung sind randomisierte Studien, wie die hier vorgestellte TARGIT-A-Studie („targeted intraoperative radiotherapy alone“, [1]) außerordentlich wichtig.

Patienten und Methoden. Beim TARGIT-Trial handelt es sich um eine randomisierte multizentrische „Non-inferiority“-Studie, die eine intraoperative PBI mit einer Ganzbrustbestrahlung (WBI) vergleicht. Eine „non-inferiority“ des Studienarms wird angenommen, wenn die Rezidivraten im Studienarm höchstens um 2,5 % schlechter sind als im Standardarm. Die Teilbrustbestrahlung er-

folgte als Einmalbestrahlung unter Verwendung niedrig-energetischer Röntgenstrahlen mit dem Intrabeam®-Gerät (Fa. Carl Zeiss, Oberkochen). Die verschriebene Dosis betrug 20 Gy an der Tumorbettoberfläche, entsprechend 5–7 Gy in 1 cm Gewebstiefe. Zwischen 2000 und 2012 wurden insgesamt 3451 Patientinnen ≥ 45 Jahre mit unifokalem, invasiv-duktalem Karzinom (Ca) der Brust rekrutiert. Randomisiert wurde zwischen einer WBI mit 40–56 Gy in 15–25 Fraktionen +/- fraktioniertem Boost und TARGIT. Die IORT erfolgte risikoadaptiert. Falls in der endgültigen histopathologischen Aufarbeitung Risikofaktoren gesehen wurden, wie Randsaum < 1 mm, extensive intraduktale Komponente oder ein unerwartetes lobuläres Karzinom, folgte zusätzlich eine fraktionierte WBI mit 46–50 Gy. Dies war in 15,2 % der Fälle nötig. Die Randomisierung erfolgte entweder vor („prepathology stratum“, $n = 2298$) oder nach („postpathology stratum“, $n = 1153$) Lumpektomie (OP). Im Falle einer „postpathology“-Randomisierung in den TARGIT-Arm erfolgte TARGIT mit Hilfe eines erneuten operativen Eingriffs. Das mediane Follow-up der Gesamtkohorte betrug 29 Monate (12–52 Monate). Insgesamt wurden 1222 Patientinnen (35,4 %) über 60 Monate nachbeobachtet.

Ergebnisse. Die Lokalrezidivrate lag im TARGIT-Arm mit 3,3 % vs. 1,3 % signifikant höher. Die brustkrebspezifische und die Gesamtletalität unterschieden sich nicht signifikant. Insbesondere, wenn die TARGIT zusammen mit der Lumpektomie durchgeführt wurde („prepathology stratum“), zeigte sich die Lokalrezidivrate im TARGIT-Arm mit 2,1 % vs. 1,3 % nicht signifikant unterschiedlich. Erfolgte TARGIT im „postpathology stratum“, also im Rahmen einer erneuten Operation, median 37 Tage nach Lumpektomie, ergab sich eine Lokalrezidivrate von 5,4 % vs. 1,7 % zu Ungunsten des TARGIT-Arms. Wundheilungskomplikationen traten in beiden Gruppen gleich häufig auf, Hauttoxizitäten vom Grad 3/4 waren in der TARGIT-Gruppe seltener.

Schlussfolgerung der Autoren. Das TARGIT-Konzept unmittelbar nach der Lumpektomie (selber Eingriff ohne Verzögerung) bietet sich als Alternative zur postoperativen WBH für entsprechend selektionierte Patientinnen (≥ 45 Jahre alt, Unifokalität, keine extensive In-situ-Komponente, kein invasiv-lobuläres Ca, Resektionssaum > 1 mm) an.

Kommentar

Die von Vaidya et al. [1] präsentierten Ergebnisse der TARGIT-A-Studie sind

wichtig, da sie von einem von bisher erst zwei randomisierten Vergleichen einer intraoperativen PBI und einer Standard-WBI stammen und dem bisher einzigen randomisierten Vergleich unter Verwendung der Intra-beam-Technik. Die Aufteilung der Gesamtkohorte in eine „prepathology“- , eine „postpathology“- und eine Hochrisiko-Kohorte (hier mit zusätzlicher WBI) ist unkonventionell und erschwert die Interpretation der Daten. Die drei Kohorten zeigten eine unterschiedliche Effizienz der TARGIT. Die Autoren diskutieren eine Verzögerung der Bestrahlung als einen möglichen Grund für die ungünstigeren Ergebnisse der „postpathology“-Kohorte. Allerdings ist diese Annahme spekulativ, weil die Verzögerung der IORT im Median nur 37 Tage betrug und mit Literaturdaten nicht zu belegen ist [2]. Möglicherweise spielt hier auch eine Inhomogenität des Gesamtkollektivs eine Rolle.

Ein „Key-fact“ der Studie ist, dass die Lokalrezidivrate für die Gesamtkohorte im TARGIT-Arm mit 3,3% vs. 1,3% signifikant höher als im WBI-Arm war. Dieser Unterschied liegt allerdings formal noch unter der „Non-inferiority“-Grenze. Die Gesamtrezidivrate (lokal, lokoregionär, distant) war in der TARGIT-Gruppe mit 69 Ereignissen (8,2%) vs. 48 (5,7%) ebenfalls erhöht ($p=0,053$).

Die Autoren verwenden einen Binomial-Proportion-Test zur Bewertung der Stabilität ihrer Ergebnisse über die Zeit. Hier entsteht beim Betrachter der Eindruck, dass die initiale Kohorte ($n=1222$) mit einem medianen Follow-up von 5 Jahren und die Gesamtkohorte ($n=3451$) mit einem deutlich geringeren Follow-up von 29 Monaten äquivalente Rückfallraten aufweisen bzw. die Rückfallraten stabil bleiben. Dazu ist aber anzumerken, dass in der TARGIT-Publikation von 2010 (medianes Follow-up 25 Monate) im TARGIT-Arm 6 Lokalrezidive auftraten [3], die sich aber nach median 29 Monaten auf 23 Lokalrezidive fast vervierfachen. Im WBI-Arm stiegen die Lokalrezidive in diesem Zeitintervall aber lediglich von 5 auf 11 an.

Die Daten in der „prepathology“-Kohorte sind vergleichbar mit denen nach WBI. Bemerkenswert ist hier allerdings, dass eine nachfolgende WBI, die aufgrund

von zusätzlich nachgewiesenen Risikofaktoren erfolgte, die Lokalrezidivrate von 2,7 auf 0,9% senken konnte. Die Autoren bewerten diesen Unterschied mit „did not differ“. Dass die brustkrebspezifische Letalität im TARGIT+EBRT-Arm mit 8% vs. 1,8% höher ist, kann mit dem ungünstigeren Risikoprofil der entsprechenden Patienten plausibel erklärt werden.

Die brustkrebspezifische Letalität unterschied sich in beiden Studienarmen nicht signifikant, interessanterweise wohl aber die nichtbrustkrebspezifische Letalität, und zwar zugunsten der TARGIT-Kohorte (17 vs. 35 Todesfälle; $p=0,009$). Die Autoren konstatieren hierzu: „... but significantly fewer non-breast cancer deaths occurred in the TARGIT group than the EBRT group, attributable to fewer deaths from cardiovascular disease and other cancers“. Dies ist überhaupt unverständlich! Denn in der WBI-Kohorte verstarben doppelt so viele Patientinnen (16 vs. 8) an anderen Krebserkrankungen, 2 vs. 0 an einem Schlaganfall und 1 vs. 0 an einem ischämischen Darmereignis. Somit erscheint der Zusammenhang mit der WBI in 11 Fällen höchst fragwürdig. Bezüglich der 8 kardialen Todesfälle nach WBI vs. 2 im TARGIT-Arm wird auf die umstrittene Publikation von Darby et al. [4] verwiesen, um einen Zusammenhang mit der WBI plausibel zu machen. Darby et al. hatten gezeigt, dass schon < 4 Jahre nach WBI eine signifikante kardiale Toxizität erkennbar ist. Dazu ist jedoch zu bemerken, dass diese Autoren auch Patientinnen einbezogen, die zwischen 1958 (!) und 2001 bestrahlt worden waren. Weiterhin wurde bei 76% der Patientinnen die Radiotherapie nach Mastektomie und nicht nach BET durchgeführt. Die mediane Strahlendosis am Herzen betrug in der Darby-Publikation 6,6 Gy für Patientinnen mit linkseitigem Ca und war somit deutlich höher, als heute mit modernen Techniken erwartet werden darf [5, 6].

Aufgrund des geringen Beobachtungszeitraums (trotz Erweiterung des medianen Follow-up um 4 auf 29 Monate) dürfen nach wie vor die TARGIT-Daten nur als präliminär bezeichnet werden, da bekanntermaßen ein relevanter Anteil an Rezidiven erst nach > 3–5 Jahren auftritt. Beispielsweise lag in der Analyse der DBCG-89-A-Daten ($N=8850$) die mediane

Zeit bis zum Auftreten des Lokalrezidivs nach BET bei 5,6 Jahren [7]. In der aktuellen Analyse der EBCTCG von 2011 betrug nach 5 und 10 Jahren die Gesamtrezidivrate 12,6 bzw. 19,3%, was einen zwar langsameren, aber immer noch relevanten Anstieg der Rezidive nach 5 Jahren verdeutlicht [8].

Fazit

Aus unserer Sicht können die Daten der TARGIT-Studie noch nicht herangezogen werden, um TARGIT als gleichwertige Option zur WBI bei einem definierten Patientengut mit niedrigem Risikoprofil zu empfehlen. Des Weiteren lässt sich eine höhere Strahlenbelastung des Herzens durch eine WBI im Vergleich zur TARGIT aus den Daten schon gar nicht ableiten. Allerdings liefert die Studie weitere Hinweise, dass unter Umständen eine hochselektionierte Patientengruppe mit sehr günstigem Risikoprofil mit dem TARGIT-Konzept adäquat versorgt sein könnte, insbesondere wenn nachfolgend eine WBI zur Verfügung steht, wenn bei der histopathologischen Nachbearbeitung des Operationspräparats doch noch Risikofaktoren entdeckt werden.

M.D. Piroth, Wuppertal

Korrespondenzadresse

Priv.-Doz. Dr. M. D. Piroth
Klinik für Strahlentherapie und Radio-Onkologie
HELIOS-Klinikum Wuppertal
Heusnerstrasse 40, 42283 Wuppertal
marc.piroth@helios-kliniken.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. M.D. Piroth gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- Vaidya JS, Wenz F, Bulsara M, Tobias JS, Joseph DJ, Keshtgar M, Flyger HL, Massarut S, Alvarado M, Saunders C et al (2014) Risk-adapted targeted intraoperative radiotherapy versus whole-breast radiotherapy for breast cancer: 5-year results for local control and overall survival from the TARGIT-A randomised trial. *Lancet* 383:603–613

-
2. Arcangeli G, Pinnaro P, Rambone R, Giannarelli D, Benassi M (2006) A phase III randomized study on the sequencing of radiotherapy and chemotherapy in the conservative management of early-stage breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 64:161–167
 3. Vaidya JS, Joseph DJ, Tobias JS, Bulsara M, Wenz F, Saunders C, Alvarado M, Flyger HL, Massarut S, Eiermann W et al (2010) Targeted intraoperative radiotherapy versus whole breast radiotherapy for breast cancer (TARGIT-A trial): an international, prospective, randomised, non-inferiority phase 3 trial. *Lancet* 376:91–102
 4. Darby SC, Ewertz M, Hall P (2013) Ischemic heart disease after breast cancer radiotherapy. *N Engl J Med* 368:2527
 5. Taylor CW, Povall JM, McGale P, Nisbet A, Dodwell D, Smith JT, Darby SC (2008) Cardiac dose from tangential breast cancer radiotherapy in the year 2006. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 72:501–507
 6. Aznar MC, Korreman SS, Pedersen AN, Persson GF, Josipovic M, Specht L (2011) Evaluation of dose to cardiac structures during breast irradiation. *Br J Radiol* 84:743–746
 7. Christiansen P, Al-Suliman N, Bjerre K, Moller S, Danish Breast Cancer Cooperative G (2008) Recurrence pattern and prognosis in low-risk breast cancer patients – data from the DBCG 89-A programme. *Acta Oncol* 47:691–703
 8. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative G, Darby S, McGale P, Correa C, Taylor C, Arriagada R, Clarke M, Cutter D, Davies C, Ewertz M et al (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

Strahlenther Onkol 2014 · 190:770–771
 DOI 10.1007/s00066-014-0701-6
 Online publiziert: 27. Juni 2014
 © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2014

Stefan Kubicka

Medizinische Klinik I, Kreisklinik Reutlingen, Reutlingen, Deutschland

Eine Strahlentherapie des initialen Bulks verbessert nach abgeschlossener Immunochemotherapie das Outcome älterer Patienten mit aggressivem B-Zell-Lymphom

Originalbeitrag

Held G, Murawski N, Ziepert M et al (2013)
 Role of radiotherapy to bulky disease in elderly patients with aggressive B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 51:4505

Hintergrund. R-CHOP (Rituximab plus Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednisolon) ist die Standardtherapie des aggressiven B-Zell-Lymphoms. Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die Rolle der additiven Strahlentherapie eines initialen Bulks >7,5 cm und extranodaler Manifestationen zu untersuchen.

Patienten und Methoden. Es wurden 306 Patienten aus dem besten Arm der RICOVER-60-Studie mit den 164 Patienten der Nachfolgestudie RICOVER-noRTh verglichen. In beiden Studien erhielten die Patienten 6 Zyklen R-CHOP-14 plus 2-mal Rituximab. In der RICOVER-noRTh wurde jedoch auf die Strahlentherapie verzichtet, wenn initial ein Bulk >7,5 cm oder ein extranodaler Befall vorlag. Die Patienten waren zwischen 61 und 80 Jahre alt, konnten jedem Ann-Arbour-Stadium und jeder International-Prognostic-Index-(IPI-)Risiko-gruppe angehören, wenn sie ein zuvor un-behandeltes aggressives B-Zell-Lymphom hatten. Von den 166 Patienten der RICOVER-noRTh hatten 47 Patienten initial einen Bulk >7,5 cm; von den 306 Patienten der RICOVER-60 waren es 117.

Ergebnisse. Nach einer mittleren Beobachtungszeit von 39 Monaten waren 164 der 166 RICOVER-noRTh-Patienten auswertbar. In der multivariaten Analyse der “Intention-to-treat”-Population, die für IPI und Alter >70 Jahre adjustiert wurde, war das ereignisfreie Überleben von Patienten mit initialem Bulk ohne zusätzliche Strahlentherapie unterlegen (Hazard Ratio [HR] 2,1; 95 %-KI 1,3–3,5; $p=0,005$). Im Trend waren das progressionsfreie Überleben (PFS; HR 1,8; 95 %-KI 1,0–3,3; $p=0,058$) und das Gesamtüberleben (OS; HR 1,6; 95 %-KI 0,9–3,1; $p=0,127$) ebenfalls unterlegen. In der “Per-protocol”-Analyse wurden 11 Patienten der RICOVER-noRTh wegen ungeplanter Strahlentherapie ausgeschlossen. Es zeigten sich HRS von 2,7 (95 %-KI 1,3–5,9; $p=0,011$) für das EFS, 4,4 (95 %-KI 1,8–10,6; $p=0,001$) für das PFS und 4,3 (95 %-KI 1,7–11,1; $p=0,002$) für das OS der Patienten, die keine Strahlentherapie eines initialen Bulks erhielten.

Schlussfolgerung der Autoren. Eine zusätzliche Strahlentherapie eines initialen Bulks hebt einen initialen Bulk als Risikofaktor auf und verbessert das Outcome älterer Patienten mit einem aggressivem B-Zell-Lymphom.

Kommentar

Der Stellenwert der Strahlentherapie in der Behandlung von Lymphomen wird kontrovers diskutiert.

Die früher beim Morbus Hodgkin durchgeführte Mantelfeldbestrahlung führte zwar zur Heilung der Patienten, diese litten jedoch an zahlreichen Spät-komplikationen. Diese Komplikationen umfassen sekundäre Malignome, vor allem Mammakarzinome, Herzklappenerkrankungen und ein frühzeitiges Auftreten einer koronaren Herzerkrankung [2, 3]. Dies führte zu einer erhöhten Morbidität und Letalität der Patienten [4]. Die Strahlentherapie ist in der Behandlung aggressiver B-Zell-Lymphome sehr effektiv. In der Benchmark-Studie “Southwest Oncology Group (SWOG) protocol 8736” waren 40–50 Gy “Involved-field”-Strahlentherapie so effektiv wie 5 Zyklen Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednisolon (CHOP) [5]. Allerdings zeigten sich im Langzeit-Follow-up nach 9 Jahren in der Gruppe mit dreimal CHOP plus RT mehr Rezidive [6].

Andererseits wurden diese Studien in der Ära vor Einführung des CD20-Antikörpers Rituximab durchgeführt. Die Hinzunahme von Rituximab hat zu einer deutlichen Verbesserung der Ergebnisse geführt [7], sodass die Frage nach dem Stellenwert der Strahlentherapie neu beantwortet werden muss.

Die Daten im Artikel von Held et al [1] deuten auf einen deutlichen klinischen Vorteil hin, wenn nach 6 Zyklen R-CHOP plus 2R ein initial vorliegender Bulk zusätzlich mit 36 Gy bestrahlt wird. Die Daten sind ein Nebenprodukt der

“Rituximab-with-CHOP-over-60-Years”-Studie (RICOVER-60) [8]. In dieser wurde randomisiert und prospektiv CHOP-14 mit und ohne Rituximab für 6 oder 8 Zyklen in einem fraktionierten “2+2”-Design untersucht. Geeignete Patienten waren zwischen 61 und 80 Jahre alt und in einem beliebigen Ann-Arbor-Stadium. Das RICOVER-60-Protokoll gab eine Bestrahlung jedes extranodalen Befunds und jedes initialen Bulks >7,5 cm mit 36 Gy vor. Diese Strategie ist in Deutschland seit vielen Jahren die übliche klinische Praxis. Als sich 6 Zyklen R-CHOP plus 2R als bester Arm erwies, erfolgte eine Änderung des Protokolls. Es wurden weitere 166 Patienten mit 6 Zyklen R-CHOP plus 2R behandelt, jedoch ohne geplante Strahlentherapie. Diese 166 Patienten (47 davon mit Bulk) wurden dann mit den 306 Patienten (117 davon mit Bulk) der Vorgängerstudie verglichen.

Da es sich nicht um eine randomisierte Studie handelte, waren die beiden Studiengruppen in Bezug auf wichtige Baseline-Charakteristika nicht ausgeglichen. Der Anteil der Patienten mit initialem Bulk nahm nach Verbesserung ab. Jedoch waren diese Patienten dann häufiger im Ann-Arbour-Stadium III oder IV und häufiger in der Hochrisiko-Gruppe des IPI. Dies hat möglicherweise zu einem Selektions-Bias geführt.

In der “Per-protocol”-Analyse zeigte sich ein Vorteil für die Hinzunahme der Strahlentherapie. Das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben verlängerte sich signifikant (Hazard Ratio [HR] 4,4; $p=0,001$, und HR 4,3; $p=0,002$ [1]). In der “Intention-to-treat”-Analyse sind die Unterschiede im progressionsfreien Überleben und im Gesamtüberleben nur Trends und erreichen keine statistische Signifikanz (HR 1,8, $p=0,058$ und HR 1,6; $p=0,127$).

Was tun, wenn sich die Ergebnisse der “Intention-to-treat”-Analyse von den Ergebnissen der “Per-protocol”-Analyse unterscheiden? Wenn die Wahrheit in der Mitte liegt, ist der Vorteil immer noch auf der Seite der Strahlentherapie.

Der “cut-off” für einen Bulk >7,5 cm ist beliebig gesetzt. Verhält sich ein 7 cm großer Bulk anders als ein 8 cm großer? Verhält sich ein 8 cm großer Bulk genauso wie ein 15 cm großer? Bei diesem

Grenzwert vernachlässigt man Kriterien wie die Geschwindigkeit und die Qualität des Ansprechens auf die Chemotherapie unabhängig von der Größe. Eine FDG-PET (18-Fluor-Fluorodeoxyglucose Positronenemissionstomographie) am Ende einer Behandlung kann genauer zwischen einer kompletten und partiellen Remission unterscheiden als eine konventionelle Computertomographie [9]. Sehn et al haben gezeigt, dass eine FDG-PET eingesetzt werden kann, um nach Therapie mit R-CHOP Patienten im Stadium I und II ohne initialen Bulk zwischen Strahlentherapie und keiner weiteren Therapie zu selektionieren [10]. Kann man in allen Stadien nach einer negativen “End-of-treatment”-FDG-PET auf eine Bestrahlung eines initialen Bulks verzichten? Momentan kann diese Frage noch nicht beantwortet werden.

Fazit

Patienten mit neu diagnostiziertem aggressivem B-Zell-Lymphom im Alter zwischen 61 und 80 Jahren kommen aufgrund ihrer Komorbiditäten im Fall eines Rezidivs nur selten für eine Hochdosis-Therapie mit autologer Stammzelltransplantation in Frage. Das bedeutet im Umkehrschluss, dass diese Patienten nur im Rahmen der Erstbehandlung eine Option auf Heilung haben. Zudem erleben sie die Spätkomplikationen der Strahlentherapie, die erst nach 10–30 Jahren auftreten, meist nicht mehr [11]. Man kann der Empfehlung der Autoren folgen, in dieser Altersgruppe eine Bestrahlung nach abgeschlossener Immunchemotherapie durchzuführen, zumindest solange, bis eine prospektive Studie zeigt, dass im Falle einer negativen PET-CT nach Immunchemotherapie auf eine anschließende Strahlentherapie verzichtet werden kann.

Stefan Kubicka, Reutlingen

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. S. Kubicka
Medizinische Klinik I, Kreisklinik Reutlingen
Steinenbergstr. 31, 72764 Reutlingen
Kubicka_s@klin-rt.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. S. Kubicka gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Held G, Murawski N, Ziepert M et al (2014) Role of radiotherapy to bulky disease in elderly patients with aggressive B-cell lymphoma. *J Clin Oncol*. doi:10.1200/JCO.2013.51.4505
2. Ng AK, Bernardo MV, Weller E et al (2002) Second malignancy after Hodgkin disease treated with radiation therapy with or without chemotherapy: long-term risks and risk factors. *Blood* 100:1989–1996
3. Galper SL, Yu JB, Mauch PM et al (2011) Clinically significant cardiac disease in patients with Hodgkin lymphoma treated with mediastinal irradiation. *Blood* 117:412–418
4. Ng AK, Bernardo MP, Weller E et al (2002) Long-term survival and competing causes of death in patients with early-stage Hodgkin's disease treated at age 50 or younger. *J Clin Oncol* 20:2101–2108
5. Miller TP, Dahlberg S, Cassady JR et al (1998) Chemotherapy alone compared with chemotherapy plus radiotherapy for localized intermediate- and high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 339:21–26
6. Miller T, Leblanc M, Spier C et al (2001) CHOP alone compared to CHOP plus radiotherapy for early stage aggressive non-Hodgkin's lymphomas: Update of the Southwest Oncology Group (SWOG) randomized trial. *Blood* 98:724a
7. Coiffier B, Thieblemont C, Van Den Neste E et al (2010) Long-term outcome of patients in the LNH-98.5 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients: a study by the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. *Blood* 16:2040–2045
8. Pfreundschuh M, Schubert J, Ziepert M et al (2008) Six versus eight cycles of bi-weekly CHOP-14 with or without rituximab in elderly patients with aggressive CD20+ B-cell lymphomas: a randomised controlled trial (RICOVER-60). *Lancet Oncol* 9:105–116
9. Juweid ME, Wiseman GA, Vose JM et al (2005) Response assessment of aggressive non-Hodgkin's lymphoma by integrated International Workshop Criteria and fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *J Clin Oncol* 23:4652–4661
10. Sehn LH, Savage KJ, Hoskins P (2011) Treatment of limited-stage DLBCL can be effectively tailored using a PET-based approach. *Ann Oncol* 22(suppl 4): abstr 28)
11. Swerdlow AJ, Barber JA, Hudson GV et al (2000) Risk of second malignancy after Hodgkin's disease in a collaborative British cohort: the relation to age at treatment. *J Clin Oncol* 18:498–509

Strahlenther Onkol 2014 · 190:772–773
 DOI 10.1007/s00066-014-0699-9
 Online publiziert: 21. Juni 2014
 © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2014

Matthias Guckenberger

Department of Radiation Oncology, University Hospital Zurich (USZ), Zurich, Schweiz

Stellenwert der 5-FU-basierten adjuvanten Chemotherapie nach präoperativer Radiochemotherapie beim lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinom

10-Jahresergebnisse der EORTC-22921-Studie

Originalbeitrag

Jean-François Bosset et al for the EORTC Radiation Oncology Group (2014) Fluorouracil-based adjuvant chemotherapy after preoperative chemoradiotherapy in rectal cancer: long-term results of the EORTC 22921 randomised study. *Lancet Oncol* 15:184–190

Hintergrund. Die CAO/ARO/AIO-94 etablierte den Standard der neoadjuvanten Radiochemotherapie beim lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinom. Die präoperative statt postoperative Radiochemotherapie verbessert die lokale Tumorkontrolle ohne Einfluss auf das Gesamtüberleben [1, 2]. Sowohl im präoperativen als auch im postoperativen Arm der CAO/ARO/AIO-94-Studie wurde die Therapie durch vier adjuvante Zyklen einer 5-FU-haltigen Chemotherapie abgeschlossen. Diese Praxis der adjuvanten Chemotherapie nach präoperativer Radio- oder Radiochemotherapie wurde in der EORTC-22921-Studie überprüft. Die aktuelle Arbeit berichtet von den Langzeitergebnissen nach 10-jähriger Nachbeobachtungszeit.

Methode. Insgesamt 1011 Patienten mit histologisch gesichertem Rektumkarzinom der Kategorie T3 und T4, lokalisiert im oberen bis unteren Rektumdrittel, wurden mittels eines 2×2-Studiendesigns

in vier Arme randomisiert: 1) präoperative Strahlentherapie (45 Gy á 1,8 Gy); 2) präoperative Radiochemotherapie (45 Gy und simultan 5-FU [350 mg/m² Bolusinfusion] und Leukovorin [20 mg/m²] in Woche 1 und 5); 3) präoperative Radiotherapie und 4 Zyklen adjuvante 5-FU-haltige Chemotherapie; 4) präoperative Radiochemotherapie sowie 4 Zyklen adjuvante Chemotherapie. Stratifiziert wurde nach Institution, Geschlecht, T-Kategorie und Tumorklassifikation. Primärer Endpunkt war das Gesamtüberleben.

Ergebnisse. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 10,4 Jahren wurden bezüglich des primären Endpunkts des Gesamtüberlebens keine signifikanten Unterschiede zwischen den vier Therapiearmen sowie zwischen den Armen mit und ohne adjuvante Chemotherapie gefunden. Das 10-Jahres-Überleben betrug 51,8 % nach adjuvanter Chemotherapie und 48,4 % ohne adjuvante Chemotherapie (HR 0,91; p = 0,32).

Schlussfolgerung der Autoren. Das Gesamtüberleben wird beim lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinom nicht durch eine adjuvante Chemotherapie beeinflusst. Eine Chemotherapie verbesserte allerdings unabhängig vom Timing die lokale Tumorkontrolle im Vergleich zur

alleinigen neoadjuvanten Radiotherapie, hatte aber keinen Einfluss auf die Fernmetastasierung. Bei den späten gastrointestinalen Nebenwirkungen waren zwischen den vier Studienarmen keine Unterschiede festzustellen.

Kommentar

Bezüglich des primären Endpunkts des Gesamtüberlebens ist das Ergebnis der EORTC-22921-Studie negativ. Eine adjuvante Chemotherapie nach neoadjuvanter Radio(chemo)therapie sowie Operation verbessert das Gesamtüberleben der Patienten mit lokal fortgeschrittenem Rektumkarzinom (T3/T4) nämlich nicht. Bei der Interpretation der Studienergebnisse ist Folgendes zu berücksichtigen:

1. Beim Kolonkarzinom erzielt bereits eine adjuvante Therapie mit 5-FU allein eine hochsignifikante und klinisch relevante Verbesserung des Gesamtüberlebens [3], und eine zusätzliche Gabe von Oxaliplatin in Form von FolFox führt zu einer weiteren Verbesserung des Gesamtüberlebens [4]. Die negativen Ergebnisse der EORTC-22921-Studie beim Rektumkarzinom erinnern uns wieder daran, dass ein direkter Analogieschluss zwischen Kolon- und Rektumkarzinomen nicht möglich ist. Obwohl in der

metastasierten Situation die Unterschiede zwischen Kolon- und Rektumkarzinom klein oder sogar vernachlässigbar sind [5], scheinen in der Primärsituation relevante molekularbiologische Unterschiede zu bestehen [6].

2. Bezüglich der neoadjuvanten Radio(chemo)therapie wurde in der EORTC-22921-Studie eine exzellente Therapiecompliance erzielt. Eine adjuvante Chemotherapie wurde dagegen bei fast 30% der Patienten gar nicht begonnen und nur bei ca. 40% in voller Dosierung verabreicht. Es erstaunt daher nicht, wenn sich in der "Intention-to-treat"-Analyse kein Vorteil für die adjuvante Chemotherapie zeigte. Dennoch wissen wir ja um den Vorteil einer adjuvanten Radiochemotherapie im Vergleich zur Operation allein: In der CAO/AIO/ARO-94-Studie konnte die postoperative Radiotherapie bei fast 85% der Patienten in adäquater Intensität durchgeführt werden [7]. Insbesondere eine mehrere Monate dauernde adjuvante Systemtherapie scheint folglich der limitierende Faktor bezüglich Patientencompliance zu sein. Ob eine weitere Intensivierung der adjuvanten Systemtherapie ein vielversprechender Weg ist, muss daher bezweifelt werden. Vermutlich muss dann eine weitere Verschlechterung der Compliance erwartet werden.
3. Aktuelle Studienkonzepte versuchen daher, über eine Intensivierung der präoperativen Systemtherapie erfolgreicher zu sein und damit die Fernmetastasierung beim Rektumkarzinom zu verringern. Die Zugabe von Oxaliplatin zur 5-FU-haltigen neoadjuvanten Radiochemotherapie hat bisher uneinheitliche Ergebnisse erzielt [8], so dass neuere Studien eine Systemtherapie der neoadjuvanten Radiochemotherapie vorschalten. Lediglich die Studie der German Rectal Cancer Study Group CAO/ARO/AIO-04 verzeichnete als einzige der diesbezüglich durchgeführten vier großen Studien einen signifikanten Gewinn im krankheitsfreien Überleben nach 3 Jahren (75,9 vs. 71,2%, $p=0,03$; Präsentation beim kommen-

den ASCO-Meeting). Ausschlaggebend für diesen Erfolg war, dass die Chemotherapie so gestaltet war, dass sie die wichtige radiotherapeutische Therapiekomponente nicht kompromittierte und keine Toxizitätsverstärkung gegenüber der herkömmlichen Therapie mit 5-FU hervorrief. Zusätzlich natürlich auch die strikte Qualitätskontrolle zusätzlich zu einer guten Patientenbegleitung.

Fazit

Trotz des negativen Studienergebnisses hinsichtlich der adjuvanten Chemotherapie wird sich vermutlich in der aktuellen klinischen Praxis nichts grundlegend ändern. Jüngeren Patienten mit wenig Komorbiditäten, welche die Operation gut vertragen haben, wird vermutlich auch in Zukunft eine adjuvante Chemotherapie großzügig angeboten werden. Aus radioonkologischer Sicht ist es aber notwendig, dass bei multimodalen Therapiekonzepten der hohe Stellenwert der lokalen Tumorkontrolle, also die strahlentherapeutische Komponente, betont, in innovativen Konzepten integriert [9, 10] und nicht gefährdet wird. Die aktuell sehr niedrige Rate an Lokalrezidiven durch konsequente Optimierung und Umsetzung einer multimodalen Therapie dürfen wir nicht leichtfertig auf Spiel setzen.

Matthias Guckenberger, Zürich

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. M. Guckenberger M.D.
Department of Radiation Oncology
University Hospital Zurich (USZ)
Rämistrasse 100, 8091 Zurich
Matthias.Guckenberger@usz.ch

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. M. Guckenberger gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, Rodel C, Wittekind C, Fietkau R, Martus P, Tschmelitsch J, Hager E, Hess CF (2004) Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 351:1731–1740
2. Sauer R, Liersch T, Merkel S, Fietkau R, Hohenberger W, Hess C, Becker H, Raab HR, Villanueva MT, Witzigmann H et al (2012) Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: results of the German CAO/ARO/AIO-94 randomized phase III trial after a median follow-up of 11 years. *J Clin Oncol* 30:1926–1933
3. Moertel CG, Fleming TR, Macdonald JS, Haller DG, Laurie JA, Goodman PJ, Ungerleider JS, Emerson WA, Tormey DC, Glick JH et al (1990) Levamisole and fluorouracil for adjuvant therapy of resected colon carcinoma. *N Engl J Med* 322:352–358
4. Andre T, Boni C, Navarro M, Tabernero J, Hickish T, Topham C, Bonetti A, Clingan P, Bridgewater J, Rivera F et al (2009) Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. *J Clin Oncol* 27:3109–3116
5. Kohne CH, Cunningham D, Di Costanzo F, Glimelius B, Blijham G, Aranda E, Scheithauer W, Rougier P, Palmer M, Wils J et al (2002) Clinical determinants of survival in patients with 5-fluorouracil-based treatment for metastatic colorectal cancer: results of a multivariate analysis of 3825 patients. *Ann Oncol* 13:308–317
6. Cancer Genome Atlas Network (2012) Comprehensive molecular characterization of human colon and rectal cancer. *Nature* 487:330–337
7. Fietkau R, Rodel C, Hohenberger W, Raab R, Hess C, Liersch T, Becker H, Wittekind C, Hutter M, Hager E et al (2007) Rectal cancer delivery of radiotherapy in adequate time and with adequate dose is influenced by treatment center, treatment schedule, and gender and is prognostic parameter for local control: results of study CAO/ARO/AIO-94. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 67:1008–1019
8. Rodel C, Liersch T, Fietkau R, Hohenberger W, Graeven U, Hothorn T, Arnold D, Raab HR, Wittekind C, Hess CF, Staib L, Becker H, Sauer R; German Rectal Cancer Study Group (2014) Preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy with 5-fluorouracil and oxaliplatin versus 5-fluorouracil alone in locally advanced rectal cancer: Results of the German CAO/ARO/AIO-04 randomized phase III trial. *ASCO MEETING ABSTRACTS* Jun 11, 2014:3500
9. Schrag D, Weiser MR, Goodman KA, Gonen M, Hollywood E, Cercak A, Reidy-Lagunes DL, Gollub MJ, Shia J, Guillem JG et al (2014) Neoadjuvant chemotherapy without routine use of radiation therapy for patients with locally advanced rectal cancer: a pilot trial. *J Clin Oncol* 32:513–518
10. Chua YJ, Barbachano Y, Cunningham D, Oates JR, Brown G, Wotherspoon A, Tait D, Massey A, Tebbutt NC, Chau I (2010) Neoadjuvant capecitabine and oxaliplatin before chemoradiotherapy and total mesorectal excision in MRI-defined poor-risk rectal cancer: a phase 2 trial. *Lancet Oncol* 11:241–248

Strahlenther Onkol 2014 · 190:774–775
 DOI 10.1007/s00066-014-0684-3
 Online publiziert: 28. Mai 2014
 © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2014

Juliane Rieber · Klaus Herfarth

Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie, Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg, Deutschland

Erhöht die hypofraktionierte Strahlentherapie bei Mammakarzinom die kardiale Letalität innerhalb von 20 Jahren?

Originalbeitrag

Tjessem KH, Johansen S, Malinen E et al (2013) Long-term cardiac mortality after hypofractionated radiation therapy in breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 87:337–343

Ziel der Arbeit. Während der letzten Jahre gewinnt die hypofraktionierte Radiotherapie beim Mammakarzinom zunehmend an Bedeutung. Tjessem und Kollegen aus Norwegen führten daher eine retrospektive Analyse der kardial bedingten Letalität innerhalb von 20 Jahren nach lokoregionaler Bestrahlung bei Patientinnen mit Mammakarzinom in Bezug auf den Grad der Hypofraktionierung und weiterer Behandlungsvariablen durch.

Patienten und Methode. Die Fall-Kontroll-Studie umfasste 1566 norwegische Mammakarzinompatientinnen aus den Jahren 1975 bis 1991. Zwei hypofraktionierte Bestrahlungsregime kamen zum Einsatz: entweder 4,3 Gy 2-mal/Woche bis zu einer Gesamtdosis von 43,0 Gy ($n = 1107$) oder 2,5 Gy 4-mal/Woche bis zu einer Gesamtdosis von 50,0 Gy ($n = 459$). Um die kardiale Dosis retrospektiv abschätzen zu können, wurden die Bestrahlungsfelder mithilfe eines Planungssystems rekonstruiert. Der Endpunkt der Studie war die Zeit bis zum Tode durch eine ischämische Herzerkrankung. Es erfolgten ein Vergleich der Behandlungsgruppen untereinander sowie ein Vergleich mit altersadaptierten Kontrollindividuen ohne Tumorerkrankung mithilfe der Cox-Regressionsanalyse.

Ergebnisse. Patientinnen, die 10-mal 4,3 Gy erhielten, zeigten ein erhöhtes Risiko an einer ischämischen Herzerkrankung zu versterben, und zwar sowohl im Vergleich zur Behandlungsgruppe mit 2,5 Gy Einzeldosis ($p = 0,036$) als auch im Vergleich zur Kontrollgruppe ($p = 0,008$). Die Bestrahlung der parasternalen Lymphabflussgebiete mit einem Photonenfeld führte zu einer höheren kardialen Letalität als die Verwendung eines parasternalen Elektronenfelds ($p = 0,025$). In der multivariaten Analyse ließ sich auch hier mit grenzwertiger Signifikanz ein erhöhtes Risiko für die kardiale Letalität nach einer Bestrahlung mit der 4,3-Gy-Einzeldosis im Vergleich zur Strahlentherapie mit 2,5 Gy nachweisen.

Schlussfolgerung der Autoren. Der Grad der Hypofraktionierung und die parasternale Bestrahlung mit Photonen sind in dieser norwegischen Patientinnenkohorte entscheidend für die kardiale Letalität. Die Unterschiede zeigen sich erst nach 12–15 Jahren. Daher sollten künftige Studien mindestens einen Beobachtungszeitraum von 2 Jahrzehnten umfassen.

Kommentar

Während der letzten Jahre steht die hypofraktionierte Bestrahlung der Patientinnen mit Mammakarzinom zunehmend im Fokus des Interesses [3, 4, 9]. Jedoch zeigen Daten von Langzeitüberlebenden unterschiedlicher Tumorentitäten, dass kardiovaskuläre Nebenwirkungen mehrere Jahrzehnte nach generell erfolgreicher Radiotherapie auftreten können [2].

In der vorliegenden Arbeit [11] wird nun eine erhöhte kardiale Toxizität nach hypofraktionierter Mamma- bzw. Brustwandbestrahlung sowie nach einer parasternalen Bestrahlung postuliert.

Zwei der wichtigsten Studien zur Evaluation der hypofraktionierten Bestrahlung beim Mammakarzinom sind sicherlich die START-A- und -B-Trials in Großbritannien [4]. Gerade zeigte eine Auswertung der Daten nach 10 Jahren, dass eine hypofraktionierte Bestrahlung nicht zu vermehrten Lokalrezidiven führt. Das kosmetische Langzeitergebnis war sogar nach hypofraktionierter Bestrahlung besser [4]. Im UK-FAST-Trial fand sich nach 3 Jahren ein gleichwertiges kosmetisches Ergebnis nach einer hypofraktionierten Bestrahlung mit 28,5 Gy in 5 Fraktionen im Vergleich mit der Kontrollgruppe (50 Gy in 25 Fraktionen), wohingegen Patientinnen, die eine Bestrahlung mit einer Gesamtdosis von 30 Gy in 5 Fraktionen erhielten, ein schlechteres kosmetisches Ergebnis hinnehmen mussten [3]. Jedoch wurde weder im START-A- und -B-Trial noch im UK-FAST-Trial die kardiale Toxizität evaluiert. Weiterhin könnte dafür auch die Nachbeobachtungsphase im Hinblick auf die kardiale Toxizität unzureichend gewesen sein. Zu beachten ist allerdings, dass in den START-Studien keine 3-D-Planung vorgesehen war.

Marhin und Kollegen untersuchten retrospektiv 7447 Brustkrebspatientinnen hinsichtlich des Einflusses des Grads der Hypofraktionierung (hauptsächlich 1,9–2 Gy/Fraktion versus 2,5–2,75 Gy/Fraktion) auf die kardiale Spättoxizität und fanden keinen Unterschied bei

einem median Follow-up von 7,9 Jahren [6]. Dagegen zeigten Nilsson und Kollegen ein erhöhtes Risiko für Koronararterienstenosen nach Bestrahlung der linken Brust [7] ebenso wie Hooning und Kollegen 10 Jahre nach Brustbestrahlung [5].

Beachtet werden muss, dass Tjessem und Kollegen in der vorliegenden retrospektiven Arbeit nicht auf individuelle Dosen am Herzen zurückgriffen, sondern diese lediglich anhand einer computergestützten Simulation an einem Standardkörper abschätzten. Bei der großen Variabilität der anatomischen Varianten bezüglich Thoraxform, Herzlage und Tiefe der parasternalen Lymphknoten konnte diese Abschätzung für das jeweilige Individuum also nur sehr grob sein. Auch wurden in den letzten Jahrzehnten große Fortschritte im Bereich der Therapieplanung und Bestrahlungstechnik erreicht, sodass eine Übertragung der norwegischen Ergebnisse auf heutige Therapien nur bedingt möglich ist. Bezüglich der Bestrahlung der parasternalen Lymphknoten müssen die Endergebnisse der Studien EORTC 22922 und der französischen MA.20 abgewartet werden, die bisher nur in Abstraktform publiziert vorliegen; die EORTC-Studie zeigt auf jeden Fall einen Überlebensvorteil für die adjuvante parasternale Bestrahlung an. In der aktuellen deutschen S3-Leitlinie ist die adjuvante Bestrahlung der parasternalen Lymphknotengruppen verständlicherweise noch nicht vorgesehen [1, 8, 10].

Fazit

Aufgrund der aktuellen Datenlage kann die kardiale Toxizität einer hypofraktionierten Radiotherapie beim frühen Mammakarzinom noch nicht abgeschätzt werden. Die hier kommentierte Arbeit aus Norwegen unterstreicht aber noch einmal die Notwendigkeit, bei der Radiotherapie des Mammakarzinoms strikt auf die Herzbelastung zu achten. Für weitere Rückschlüsse werden Langzeitdaten prospektiver Studien mit 3-D-geplanter Bestrahlung, definitiven Dosisangaben am Herzen und Nachbeobachtungszeiten von etwa 20 Jahren benötigt.

Juliane Rieber und Klaus Herfarth, Heidelberg

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. K. Herfarth

Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie
Universitätsklinikum Heidelberg, Neuenheimer
Feld 400, 69120 Heidelberg
Klaus.Herfarth@med.uni-heidelberg.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. J. Rieber und K. Herfarth geben an, dass kein Interessenskonflikt besteht.

Literatur

1. AWMF (2012) Interdisziplinäre S 3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms
2. Darby SC, McGale P, Taylor CW et al (2005) Long-term mortality from heart disease and lung cancer after radiotherapy for early breast cancer: prospective cohort study of about 300+000 women in US SEER cancer registries. *Lancet Oncol* 6:557–565
3. Group FT (2011) First results of the randomised UK FAST Trial of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer (CRUKE/04/015). *Radiother Oncol* 100:93–100
4. Haviland JS, Owen JR, Dewar JA et al (2013) The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) trials of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: 10-year follow-up results of two randomised controlled trials. *Lancet Oncol* 14:1086–1094
5. Hooning MJ, Botma A, Aleman BMP et al (2007) Long-term risk of cardiovascular disease in 10-year survivors of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 99:365–375
6. Marhin W, Wai E, Tyldesley S (2007) Impact of fraction size on cardiac mortality in women treated with tangential radiotherapy for localized breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 69:483–489
7. Nilsson G, Holmberg L, Garmo H et al (2012) Distribution of coronary artery stenosis after radiation for breast cancer. *J Clin Oncol* 30:380–386
8. Poortmans Psh KC, Budach V, Maingon P et al (2013) Irradiation of the internal mammary and medial supraclavicular lymph nodes in stage I to III breast cancer: 10 years results of the EORTC radiation oncology and breast cancer groups phase III trial 22922/10925. *EJC* 2013 47(suppl 2)
9. Smith BD, Bentzen SM, Correa CR et al (2011) Fractionation for whole breast irradiation: an American Society for Radiation Oncology (ASTRO) evidence-based guideline. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 81:59–68
10. Whelan Tjoi AI, Chapman JW, Chua B et al (2011) NCI-CTG MA.20: an intergroup trial of regional nodal irradiation in early breast cancer. *J Clin Oncol*, ASCO Annual Meeting Proceed (post-meeting edition) vol 29
11. Tjessem KH, Johansen S, Malinen E et al (2013) Long-term cardiac mortality after hypofractionated radiation therapy in breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 87:337–343 (Originalbeitrag)