

Strahlenther Onkol 2014 · 190:1082–1083  
 DOI 10.1007/s00066-014-0727-9  
 Online publiziert: 6. August 2014  
 © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2014

Martina Becker-Schiebe · Wolfgang Hoffmann

Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie, Klinikum Braunschweig,  
 Akad. Lehrkrankenhaus der MHH, Braunschweig, Deutschland

## Konventionell bestimmte Sicherheitssäume erfassen die Prostataloge nach Prostatektomie unvollständig

### Originalbeitrag

Gill S, Isiah R, Adams R et al (2014) Conventional margins not sufficient for post-prostatectomy prostate bed coverage: an analysis of 477 cone-beam computed tomography scans. *Radiother Oncol* 110(2):235–239

**Zielsetzung.** Prüfung der Ausdehnung und möglichen Deformierung der Prostataloge nach Prostatektomie aufgrund eines Prostatakarzinoms, um mit der postoperativen Strahlentherapie (RT) das Zielvolumen (PTV) mit einem Sicherheitssaum von 5 mm und 10 mm sicher erfassen zu können.

**Patienten und Methode.** Retrospektiv ausgewertet wurden die Daten von 50 Patienten, die nach Prostatektomie bestrahlt wurden. Das PTV wurde isometrisch mit je 10 mm (PTV10) bzw. 5 mm (PTV5) Randsaum aus dem klinischen Zielvolumen (CTV) der Planungs-CT generiert. Auf den insgesamt 477 unter RT erstellten Cone-Beam-CT (CBCT) wurde das entsprechende CTV konturiert und für jedes CBCT geprüft, ob das CTV mit dem geplanten PTV5 bzw. PTV10 erfasst wurde. Zusätzlich wurde für jeden Patienten der Maximalabstand zwischen dem Planungs-CTV und einem aus allen Datensätzen (Planungs-CT und CBCT) kombinierten CTV im Bereich des kranialen und kaudalen Anteils der Prostataloge berechnet.

**Ergebnisse.** Der Unterschied zwischen dem größten und kleinsten CTV der CBCT eines Patienten betrug im Mit-

tel 18,7 cm<sup>3</sup> (Spanne 6,3–43,2 cm<sup>3</sup>). Für PTV5 und PTV10 zeigte sich in 43 der 477 durchgeführten CBCT, dass der anteriore Anteil des Planungs-CTV mit einem mittleren Volumen von 2,25 cm<sup>3</sup> nicht erfasst wurde (Spanne 0,01–18,88 cm<sup>3</sup>). In 26 Fällen wurde der posteriore Anteil des Planungs-CTV mit einem mittleren Volumen von 1,37 cm<sup>3</sup> vom PTV10 nicht abgedeckt (Spanne 0,01–11,02 cm<sup>3</sup>). Für das PTV5 ergaben sich in 46 Fällen Abweichungen für die posteriore Zielvolumenerfassung (mittlere Abweichung 3,22 cm<sup>3</sup>, Spanne 0,01–19,82 cm<sup>3</sup>). Der größte Abstand zwischen Planungs-CTV und allen im Verlauf der Bestrahlung konturierten CTV betrug im kranialen Bereich der Prostataloge anterior 19 mm, posterior 16 mm und lateral je 7 mm. Im kaudalen Abschnitt lagen diese Maximaldifferenzen anterior bei 4 mm, posterior bei 12 mm und lateral bei 7 mm.

**Schlussfolgerung der Autoren.** Nach Prostatektomie müssen bei der Konturierung der Planungszielvolumina im Rahmen einer postoperativen RT in den kranialen und kaudalen Abschnitten jeweils unterschiedliche Sicherheitssäume angewendet werden. Wegen der erheblichen Variabilität von Lage und Ausdehnung der Prostataloge sollten hier adaptive Strahlentherapieverfahren weiter optimiert werden.

### Kommentar

Der Einsatz hochkonformaler Techniken in der Strahlentherapie hat die Applikation hoher Dosen in den Zielvolumina

möglich gemacht. Bei beweglichen Zielorganen bzw. Zielvolumina, wie z. B. der Prostata oder Prostataloge, besteht allerdings die Gefahr, dass inadäquate Sicherheitssäume die Lagevariabilität des Zielvolumens nicht kompensieren und partiell unterdosieren.

Mit der hier vorliegenden Untersuchung sollte überprüft werden, ob die von den internationalen Leitlinien (z. B. der FROGG [10]) empfohlenen Sicherheitssäume ausreichend die Formvariabilität und Beweglichkeit der Prostataloge unter RT berücksichtigen. Sie belegt, dass das PTV5 und PTV10 der Prostataloge in insgesamt 10 % der Fälle für die anteriore Lokalisation nicht erfasst wird sowie posterior für das PTV10 in 5 % und für das PTV5 in 10 % der ausgewerteten CBCT. Ähnliche Ergebnisse zeigen andere Studien mit > 5 mm Lageverschieblichkeit superior-inferior und anterior-posterior in 4–10 % der Fälle [3, 9]. Die größte Lagevariabilität besteht im Bereich der ehemaligen Samenblasenregion mit maximal 19 mm nach anterior und einem nicht erfassten Volumenanteil von durchschnittlich 2,25 cm<sup>3</sup>. Dies wird durch die aktuell publizierten Ergebnisse von Bell et al. [1] bestätigt, die postoperativ Clips als interne Marker nutzten. Die größte Schwankungsbreite der Prostataloge lag auch hier im kranialen Anteil bei allerdings nur 5 mm Abweichung in Relation zur ossären Referenz und einer Kippung von median 1,8° nach ventral. Eine noch geringere Schwankung von nur 2,1 mm interfraktionell und 0,4 mm intrafraktionell belegt eine andere Studie an 12 CBCT [4]. In der vorliegenden Studie wurde anhand

der australisch-neuseeländischen Leitlinie [10] konturiert und man orientierte sich im oberen Anteil der Prostataloge anterior-posterior maßgeblich – wie auch die Leitlinien der EORTC und RTOG – am Verlauf von Blasenhinter- und Rektumvorderwand [2, 7]. Die Lokalisierung des CTV wird somit ganz entscheidend durch den Füllungsstatus von Darm und Blase beeinflusst. Atmung und Kontraktion der Beckenbodenmuskulatur können zusätzlich eine Lageverschiebung von Prostata bzw. Prostataloge bewirken [7, 12].

Im Rahmen der hier besprochenen Studie wurden die Patienten extern mit einer Knie- und Fußhalterung fixiert, unterlagen einem "Trinkprotokoll" und wurden immer mit entleertem Darm bestrahlt. Jedoch gab es keine interne Fixierung mit einem Rektumballon. So erklären sich möglicherweise auch die im Vergleich zu Literaturangaben größeren Maximalabweichungen im CTV. Jedenfalls konnte für die definitive RT des Prostatakarzinoms bereits gezeigt werden, dass die interne Immobilisation durch einen Ballonkatheter die Prostatabeweglichkeit im Mittel um 2–4 mm vermindert sowie den Abstand zwischen CTV und Rektumhinterwand um 5–7 mm vergrößert [12, 8]. Auch im postoperativen Setting kann der Einsatz eines Ballonkatheters die Dosis am Analkanal im Mittel um 6 Gy reduzieren [11] und eine bessere geometrische Reproduzierbarkeit von Risikoorganen und dem PTV [5] erreichen. Nach retrospektiven MRT-Auswertungen liegt das höchste Rezidivrisiko nach Prostatektomie im Bereich der Perianastomosenregion und retrovesikal. Eine sichere Zielvolumenerfassung ist daher hier entscheidend. In der vorliegenden Arbeit wurde allerdings keine CTV/PTV-Analyse im Bereich der vesikourethralen Anastomose vorgenommen, weil sich dieser Bereich im CBCT nur schlecht abgrenzen ließ.

Die hier publizierten Daten zur isometrischen Ausdehnung des zu bestrahlenden CTV sowie die Abweichungen im Bereich der oberen und unteren Prostataloge belegen, dass bei 25 % der Patienten das PTV größer als notwendig war, um das CTV ausreichend zu erfassen. Diese Größenordnung wurde auch in einer 2011 publizierten Auswertung von 547 CBCT an 15 Patienten gefunden [6]. Durch Anwen-

dung adaptiver Offline-Protokolle konnten die notwendigen Sicherheitssäume für das CTV individuell um bis zu 40–45 % reduziert werden. Den Stellenwert adaptiver Protokolle belegt auch eine aktuelle Studie, bei der elektromagnetische Transponder vorwiegend Rotationsabweichungen des CTV im Prostatabett aufzeigten, die mittels Tracking-Daten online korrigiert wurden [13].

## Fazit

**Bei der postoperativen Radiotherapie des Prostatakarzinoms sind nach Prostatektomie für die Zielvolumendefinition Lage- und Formabweichungen zu beachten. Die größten Schwankungen treten patientenabhängig im kranialen und anterioren Anteil der Prostataloge auf. Unterschiedliche Sicherheitssäume sollten daher insbesondere in der anterior-posterioren Ausdehnung berücksichtigt werden, um eine Unterdosierung von Teilen des CTV zu vermeiden. Eine interne Fixierung mit Hilfe eines Rektum-Ballonkatheters und eine standardisierte Blasenfüllung reduzieren die Lagevariabilität. Unter Einsatz bildgeführter Therapie-techniken (IGRT) sollte der Stellenwert von adaptiven Online-Protokollen weiter evaluiert werden.**

*Martina Becker-Schiebe und Wolfgang Hoffmann, Braunschweig*

## Korrespondenzadresse

**PD Dr. M. Becker-Schiebe**  
Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie  
Klinikum Braunschweig  
Akad. Lehrkrankenhaus der MHH  
Celler Straße 38, 38114 Braunschweig  
m.schiebe@klinikum-braunschweig.de

## Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** M. Becker-Schiebe und W. Hoffmann geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren.

## Literatur

1. Bell L, Cox J, Eade T et al (2013) Prostate bed motion may cause geographic miss in post-prostatectomy image-guided intensity-modulated radiotherapy. *J Med Imaging Radiat Oncol* 57:725–732
2. Croke J, Malone S, Delatour N et al (2012) Postoperative radiotherapy in prostate cancer: the case of missing target. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 83:1160–1168
3. Haworth A, Paneghel A, Herschtal A et al (2009) Verification of target position in the post-prostatectomy cancer patient using cone beam CT. *J Med Imaging Radiat Oncol* 53:212–220
4. Huang K, Palma DA, Scott D et al (2012) Inter- and intrafraction uncertainty in prostate bed image-guided radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 84:402–407
5. Jameson MG, De Leon J, Windsor AA et al (2013) Endorectal balloons in the post prostatectomy setting: do gains in stability lead to more predictable dosimetry? *Radiother Oncol* 109:493–497
6. Ost P, De Meerleer G, De Gerssem W, Impens A, De Neve W (2011) Analysis of prostate bed motion using daily cone-beam computed tomography during postprostatectomy radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 79:188–194
7. Poortmans P, Bossi A, Vandeputte K et al (2007) Guidelines for target volume definition in postoperative radiotherapy for prostate cancer, on behalf of the EORTC Radiation Oncology Group. *Radiother Oncol* 84:121–127
8. Schiebe M, Pinkert U, Hennig I, Förg T, Hoffmann W (2001) Konformale strahlentherapie des prostatakarzinoms – einfluss der internen immobilisation durch rektumballonkatheter auf die risikoorganbelastung. *Strahlenther Onkol* 177:25
9. Schiffner DC, Gottschalk AR, Lometti M et al (2007) Daily electronic portal imaging of implanted gold seed fiducials in patients undergoing radiotherapy after radical prostatectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 67:610–619
10. Sidhom MA, Kneebone AB, Lehman M et al (2008) Post-prostatectomy radiation therapy: consensus guidelines of the Australian and New Zealand Radiation Oncology Genito-Urinary Group. *Radiother Oncol* 88:10–19
11. Smeenk R, Van Lin EN, van Kollenburg E et al (2011) Endorectal balloon reduces anorectal doses in post-prostatectomy intensity-modulated radiotherapy. *Radiother Oncol* 101:465–470
12. Van Lin EN, van der Vught LP, Witjes JA, Huisman HJ, Leer JW, Visser AG (2005) The effect of an endorectal balloon and off-line correction on the interfraction systematic and random prostate position variations: a comparative study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 61:278–288
13. Zhu M, Bharat S, Michalski JM et al (2013) Adaptive radiation therapy for postprostatectomy patients using real-time electromagnetic target motion tracking during external beam radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 85:1038–1044

Strahlenther Onkol 2014 · 190:1084–1085  
 DOI 10.1007/s00066-014-0728-8  
 Online publiziert: 7. August 2014  
 © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2014

Klaus Herfarth · Laila König

Abteilung RadioOnkologie und Strahlentherapie, Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg, Deutschland

# Strahlentherapie (4 Gy vs. 24 Gy) von Patienten mit indolentem Non-Hodgkin-Lymphom

## Ergebnisse der FORT-Studie

### Originalbeitrag

Hoskin PJ, Kirkwood AA, Popova B et al (2014) 4 Gy versus 24 Gy radiotherapy for patients with indolent lymphoma (FORT): a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol.* 15(4):457–463

**Hintergrund.** Publikationen zur Low-Dose-Radiotherapie (LDRT) von indolenten Lymphomen konnten über hohe Ansprechraten berichten [1–3]. In dieser prospektiven, randomisierten, multizentrischen Phase-III-Studie aus Großbritannien [4] wurde die Effektivität einer LDRT (2 x 2 Gy) mit der Standardbestrahlung von 12 x 2 Gy bei Patienten mit indolenten Lymphomen überprüft.

**Patienten und Methode.** Von April 2006 bis Juni 2011 wurden Patienten mit histologisch gesicherten Follikulären oder Marginalzonenlymphomen der Stadien I–IV, die einen Monat zuvor keine weitere Therapie erhalten hatten, in die Studie eingeschlossen. Nach zentraler Randomisierung wurden 614 Bestrahlungsareale (299 mit 24 Gy; 315 mit 4 Gy) ausgewertet. Ziel war der Nachweis einer Nichtunterlegenheit der LDRT bezüglich lokaler Progressionsfreiheit nach 2 Jahren (primärer Endpunkt; Unterschied < 10%; HR 1,37). Als sekundäre Endpunkte wurden das Gesamtüberleben, die Toxizität sowie die Lebensqualität definiert.

**Ergebnisse.** Nach 12 Wochen zeigte sich eine CR (komplette Remission) von 68% nach 24 Gy und 49% nach 4 Gy. Beim Follikulären und Marginalzonenlymphom

wurden vergleichbar hohe Ansprechraten erzielt. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 26 Monaten kam es in 91 Bestrahlungsarealen zu einem lokalen Progress (21 mit 24 Gy; 70 nach LDRT). Somit war der experimentelle Arm hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens (PFS) dem Standardarm unterlegen (HR 3,42; 95%-KI 2,10–5,57;  $p < 0,0001$ ). Die Studie wurde deshalb nach Rekrutierung von 94% der geplanten Patientenzahl auf Empfehlung des Data Safety Monitoring Boards vorzeitig beendet. Bezüglich des Gesamtüberlebens kam es bei insgesamt 508 ausgewerteten Patienten zu 66 Todesereignissen (35 im Standardarm; 31 nach LDRT), sodass hier eine Nichtunterlegenheit der LDRT angenommen wurde (HR 0,84; 95%-KI 0,52–1,36;  $p = 0,47$ ). In Subgruppenanalysen ergab sich kein Einfluss von Lymphomgröße, Karnofsky-Score und Stadieneinteilung auf den Behandlungseffekt im Gesamtkollektiv. Allerdings wurden hier die beiden Dosisgruppen nicht getrennt bewertet.

**Schlussfolgerung der Autoren.** Die LDRT von indolenten Lymphomen ist eine effektive Alternative mit ausreichend hohen Ansprechraten. Aufgrund der Unterlegenheit hinsichtlich des PFS plädieren die Autoren jedoch für die britische Standarddosierung mit 24 Gy bei der Behandlung in kurativer Intention. In ausgewählten Fällen, z. B. Palliation und bei sehr kurzer Lebenserwartung, wären jedoch 4 Gy zu bevorzugen.

### Kommentar

Auch diese Studie konnte zeigen, dass indolente Lymphome gut auf eine Niedrigdosis-Bestrahlung ansprechen. Eine CR konnte im 4-Gy-Arm bei 49% der Patienten, ein Ansprechen (CR/PR) sogar in 81% der Fälle erzielt werden. Ähnliche Ergebnisse wurden in den vorangegangenen Publikationen beschrieben [2, 3]. Die eindeutige Unterlegenheit bezüglich des PFS könnte jedoch durch eine mögliche Imbalance zwischen den beiden Studienarmen verstärkt worden sein, denn bereits beim Aufbau der Studie fallen einige Punkte auf, die zu einer ungleichen Patientenverteilung geführt haben könnten:

1. Es erfolgte keine Unterscheidung zwischen Follikulären Lymphomen Grad 1, 2, 3a und 3b. Insbesondere Letztere werden klassischerweise eher den aggressiven Lymphomen entsprechend primär systemisch behandelt.
2. In nur knapp über 60% der Fälle wurde im zentralen Review ein Follikuläres oder ein Marginalzonenlymphom gesichert. Bei ca. 20% der Patienten erfolgte kein zentrales Review. Bei den übrigen Patienten wurde entweder die Lymphomdiagnose gar nicht gesichert (ca. 10%) oder es wurden auch andere (aggressive) Lymphome behandelt.
3. Es wurde weder nach der Größe der Läsionen stratifiziert, noch gab es eine Größenbegrenzung und es wurde auch nicht auf Response-Unterschiede bei unterschiedlich großen Läsionen eingegangen. Eine Subgruppenanalyse zeigte zwar keinen Unter-

schied im PFS zwischen Lymphomen größer oder kleiner 5 cm bei der Betrachtung des Gesamtkollektivs, eine Analyse zum Ansprechen in den einzelnen Dosisgruppen aber fehlt. Eine Nichtunterlegenheit bei kleineren Läsionen (z. B. Orbitalymphomen) kann demnach nicht ausgeschlossen werden; gerade für sie existieren bereits sehr gute Behandlungsergebnisse mit 2 x 2 Gy in kleineren retrospektiven Serien [5].

4. Vorangegangene oder nachfolgende Therapien wurden nicht genauer angegeben bzw. untersucht.

Auch hinsichtlich der Durchführung und Auswertung der Studie liegen einige Schwachpunkte vor: Das Ansprechen sollte nach RECIST 1.0 [6] klassifiziert werden. Nach RECIST wird normalerweise das Ansprechen solider Tumoren beurteilt. Besser wäre eine lymphomspezifische Response-Evaluation z. B. nach Cheson [7] gewesen. Gemäß Protokoll waren aber keine 3-D-Bildgebungsmodalitäten vorgeschrieben, sondern auch konventionelles Röntgen oder eine klinische Untersuchung allein erlaubt. Somit bleibt unklar, wie häufig überhaupt eine Evaluation auf dem Boden von 3-D-Datensätzen erfolgte.

Ferner wurden im Text und in den entsprechenden Tabellen bzgl. der Ansprechraten die Begriffe „Patient“ und „Bestrahlungsareale“ vermischt und somit inkonsistent ausgewertet. Auf die Möglichkeit der mehrfachen Bestrahlung mit 4 Gy gehen die Autoren überhaupt nicht ein. Denn gerade mit einer engmaschigen und bildmorphologischen Nachsorge mittels Ultraschall, CT oder MRT könnten Rezidive früh erkannt und problemlos einer erneuten Bestrahlung zugeführt werden.

Auch eine Kombination der Niedrigdosis-Bestrahlung mit dem CD20-Antikörper Rituximab könnte den Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen ebenfalls weiter reduzieren, da Rituximab in vitro einen strahlensensibilisierenden Effekt hat [8]. Letzteres soll neben der Frage, welche Follikulären Lymphome auf eine 2 x 2 Gy-Bestrahlung ansprechen, in einer zukünftigen deutschen Studie der German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG) weiter evaluiert

werden (MASAI-Studie: MabThera subcutan and response adapted involved-field radiotherapy).

## Fazit

**Trotz der Unterlegenheit bezüglich des PFS zeigt diese prospektive Studie, dass bei einem Teil der indolenten Lymphome eine LDRT durchaus effektiv ist, wobei dieses Vorgehen aber nicht generell empfohlen werden kann. Ob die LDRT nur in palliativer Intention eingesetzt werden sollte oder nicht eventuell auch bei kleinen indolenten Lymphomen der Orbita im frühen Stadium – mit der Option der „vollen Dosierung“ bei einem frühzeitigem Rezidiv – bleibt noch zu diskutieren.**

*Klaus Herfarth und Laila König, Heidelberg*

## Korrespondenzadresse

### Prof. Dr. K. Herfarth

Abteilung RadioOnkologie und Strahlentherapie  
Universitätsklinikum Heidelberg, Im  
Neuenheimer Feld 400, 69120 Heidelberg  
Klaus.Herfarth@med.uni-heidelberg.de

## Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** K. Herfarth und L. König geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren.

## Literatur

1. Lowry L, Smith P, Qian W et al (2011) Reduced dose radiotherapy for local control in non-Hodgkin lymphoma: a randomised phase III trial. *Radiother Oncol* 100:86–92
2. Ganem G, Lambin P, Socie G et al (1994) Potential role for low dose limited-field radiation therapy (2x2 grays) in advanced low-grade non-Hodgkin's lymphomas. *Hematol Oncol* 12:1–8
3. Haas RL, Poortmans P, de Jong D et al (2003) High response rates and lasting remissions after low-dose involved field radiotherapy in indolent lymphomas. *J Clin Oncol* 21:2474–2480
4. Hoskin PJ, Kirkwood AA, Popova B et al (2014) 4 Gy versus 24 Gy radiotherapy for patients with indolent lymphoma (FORT): a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol*. [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70036-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70036-1). Zugegriffen: Feb. 2014
5. Fasola CE, Jones JC, Huang DD, Le QT, Hoppe RT, Donaldson SS (2013) Low-dose radiation therapy (2 Gy x 2) in the treatment of orbital lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 86:930–935

6. Therasse P, Arbuuck SG, Eisenhauer EA et al (2000) New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst* 92:205–216
7. Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B et al (1999) Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. NCI Sponsored International Working Group. *J Clin Oncol* 17:1244
8. Skvortsova I, Popper BA, Skvortsov S et al (2005) Pretreatment with rituximab enhances radiosensitivity of non-Hodgkin's lymphoma cells. *J Radiat Res* 46:241–248