



# Akzelerierte Teilbrustbestrahlung mit interstitieller Brachytherapie

## Option für eine Rebestrahlung nach erneuter brusterhaltender Operation bei ipsilateralem Lokalrezidiv eines Mammakarzinoms

Peter Niehoff · Mathias Warm

Online publiziert: 1. Juli 2015  
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2015

**Ziel der Arbeit** Analyse des Outcome nach zweiter brusterhaltender Operation und Rebestrahlung mittels Multikatheter-Brachytherapie bei ipsilateralem Lokalrezidiv eines Mammakarzinoms.

**Patienten und Methoden** Analysiert wurden 217 Patientinnen, die zwischen September 2000 und September 2010 eine interstitielle Brachytherapie nach erneuter brusterhaltender Operation wegen eines Lokalrezidivs nach vorangegangenem Brusterhalt und postoperativer Strahlentherapie erhalten hatten. Sie hatten entweder eine LDR-, PDR- oder HDR-Brachytherapie erhalten. Retrospektiv untersucht wurden die lokale Tumorkontrolle (LK), das metastasensfreie Überleben (DM), das Gesamtüberleben (OS) sowie die Spätnebenwirkungen und das kosmetische Ergebnis. Mit Hilfe univariater und multivariater Analysen wurde

versucht, mögliche prognostische Faktoren für LK, DM und OS zu identifizieren.

**Ergebnisse** Das mediane Follow-up nach der Rebestrahlung betrug 3,9 Jahre (Spanne 1,1–10,3 Jahre). Die Lokalrezidivrate nach 5 Jahren war 5,6% und nach 10 Jahren 7,2%. Nach 5 und nach 10 Jahren betrug die Metastasierungsrate 9,6 bzw. 19,1% und das Gesamtüberleben 88,7 bzw. 74,4%. In der multivariaten Analyse war das Grading ein prognostischer Faktor für ein zweites Lokalrezidiv ( $p=0,008$ ) und für das Überleben ( $p=0,02$ ), während die Tumorgroße ein prognostischer Faktor für eine distante Metastasierung ( $p=0,03$ ) war. Komplikationen vom Grad 3 und 4 traten bei 11% auf. Das kosmetische Ergebnis wurde in 85% der Fälle als exzellent bzw. gut bewertet.

**Schlussfolgerung der Autoren** Die Untersuchung deutet darauf hin, dass im Falle eines Lokalrezidivs die erneute brusterhaltende Operation mit nachfolgender Teilbrustbestrahlung mittels Multikatheterbrachytherapie sicher durchführbar ist. Die Lokalrezidivraten und Überlebensraten sind vergleichbar mit den Raten, die bei einer Salvage-Mastektomie erreicht werden.

---

**Originalpublikation** Hannoun-Levi, JM, Resch A, Gal J et al (2015) Accelerated partial breast irradiation with interstitial brachytherapy as second conservative treatment for ipsilateral breast tumor recurrence: multicentric study of the GEC-ESTRO breast working group. *Radiother Oncol* 108:226–231

---

Prof. Dr. P. Niehoff (✉)  
Klinik für Strahlentherapie, Kliniken der Stadt Köln gGmbH,  
Private Universität Witten-Herrdecke,  
Ostmerheimer Str. 200,  
51107 Köln, Deutschland  
E-Mail: niehoffp@kliniken-koeln.de

Dr. med. M. Warm  
Brustzentrum Holweide, Kliniken der Stadt Köln gGmbH,  
Neufelder Str. 32,  
51067 Köln, Deutschland  
E-Mail: warmm@kliniken-koeln.de

### Kommentar

Die Lokalrezidivrate nach brusterhaltender Operation und Nachbestrahlung liegt im Durchschnitt bei 10% [1]. Beim Auftreten eines Lokalrezidivs wird in den Leitlinien der Fachgesellschaften primär eine Salvage-Mastektomie empfohlen. Eine nochmalige brusterhaltende Operation sollte nur beim Vorliegen von günstigen Faktoren erwogen werden [2].

Immer häufiger fragen aber die Patientinnen, ob bei Vorliegen eines ipsilateralen Lokalrezidivs (sog. In-Brust-Rezi-

div) eine nochmalige brusterhaltende Behandlung möglich sei. In der Literatur finden sich nur vereinzelt Daten zu dieser Frage, mit zum Teil ganz unterschiedlichen Ergebnissen. Die Arbeitsgruppe Brust der GEC-ESTRO hat sich deshalb dieser Fragestellung angenommen und in einer retrospektiven multizentrischen Untersuchung an 217 Patientinnen die lokale Tumorkontrolle und das Überleben nach einer nochmaligen Brusterhaltung in Kombination mit einer Teilbrustbestrahlung untersucht. Die Autoren berichten in dieser retrospektiven Analyse über das größte Patientinnenkollektiv, die mit Teilbrustbestrahlung wegen eines Lokalrezidivs ein zweites Mal bestrahlt wurden. Im Vordergrund stand dabei initial mehr die Machbarkeit und Sicherheit der Methode. Folgende Punkte sind anzumerken:

1. Die an dieser Auswertung beteiligten Zentren zeichnen sich durch eine langjährige Erfahrung mit der Multikatheter-Brachytherapie beim Mammakarzinom aus und haben einen vergleichbaren Qualitätsstandard. Die verwendeten Bestrahlungsprotokolle und Implantationstechniken unterschieden sich nicht wesentlich und können weitgehend als gleich angesehen werden. Dennoch sind die Implantationstechniken und Pläne im Einzelnen nur eingeschränkt beurteilbar, da keine definierten Standards vorgegeben waren.
2. Das Patientenkollektiv ist als heterogen einzustufen, da keine definierten Einschlusskriterien vorlagen.
3. Der Einfluss der vorangegangenen Operationen und Bestrahlungen macht eine vergleichende Beurteilung der kosmetischen Ergebnisse schwierig. Diese und die Beurteilung der Toxizität basierten auf den in den Akten gefundenen Dokumentationen und Niederschriften und berücksichtigten nicht den Status vor der Reoperation bzw. Rebestrahlung. Eine Bewertung des kosmetischen Ergebnisses durch die Patientinnen selbst und ihre Zufriedenheit mit dem Ergebnis gingen nicht in die Ergebnisse ein. Eine prospektive standardisierte Bewertung vor der Zweittherapie erfolgte nicht.
4. Der mögliche Einfluss der systemischen Therapie auf die lokale Kontrolle und die systemische Metastasierung sowie das Überleben blieben ebenfalls unberücksichtigt.
5. Die multivariate Analyse bezüglich möglicher Risikofaktoren für das Auftreten eines zweiten Lokalrezidivs muss kritisch bewertet werden, da es sich um eine kleine heterogene Patientengruppe handelte.

Die gefundenen lokalen Kontrollraten von 94,6% nach 5 Jahren bzw. von 92,8% nach 10 Jahren sowie das metastasenfremde Überleben nach 5 bzw. 10 Jahren von 88,9 und 80,2% sind vergleichbar mit denen nach Salvage-Mastektomie, wo die Lokalrezidivraten um die 10% betragen [3]. Hingegen liegt in der Literatur die Rate an erneuten Lokalrezidiven nach nochmaliger alleiniger brusterhaltender Operation wegen Lokalrezidiv im Mittel bei 20% [4].

## Fazit

Mit dieser retrospektiven Arbeit ist es den Autoren gelungen, ihre Daten zur Rebestrahlung bei ipsilateralem Lokalrezidiv in der Brust zu bündeln und erstmals die Machbarkeit und Sicherheit einer erneuten Brusterhaltung zu zeigen. Die Autoren planen nun eine Registerstudie, um die noch offenen Fragen langfristig beantworten zu können. Eine prospektive Studie wäre natürlich wünschenswert, ihre Durchführbarkeit aber wohl unrealistisch. Schließlich ist es der Entscheidung der örtlichen Tumorboards überlassen, welche Patientinnen für dieses Vorgehen geeignet wären, und dies kann bis dato wegen fehlender Daten bei dieser inhomogenen Patientinnengruppe nicht abschließend festgelegt werden. In der Literatur werden als Risikofaktoren Tumorgröße, Lokalisation und Multifokalität angegeben [5]. Geeignet für einen neuerlichen Brusterhalt und eine Rebestrahlung scheinen auf jeden Fall Patientinnen mit einem geringen Risikoprofil für einen lokalen oder systemischen Progress zu sein. Bei dieser Fragestellung sollte man sich zunächst an die Empfehlungen zur primären akzelerierten Teilbrustbestrahlung halten [6].

*Peter Niehoff und Mathias Warm, Köln*

## Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt** M. Warm gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht. P. Niehoff ist Koautor der hier kommentierten Publikation.

Dieser Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren.

## Literatur

1. Brewster AM, Hortobagyi GN, Broglio KR et al (2008) Residual risk of breast cancer recurrence 5 years after adjuvant therapy. *J Natl Cancer Inst* 100:1179–1183
2. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms Langversion 3.0, Aktualisierung 2012
3. Alpert TE, Kuerer HM, Arthur DW et al (2005) Ipsilateral breast tumor recurrence after breast conservation therapy: outcomes of salvage mastectomy vs. salvage breast-conserving surgery and prognostic factors for salvage breast preservation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 63:845–851
4. Ishitobi M, Komoike Y, Nakahara S et al (2011) Repeat lumpectomy for ipsilateral breast tumor recurrence after breast-conserving treatment. *Oncology* 81:381–386
5. Panet-Raymond V et al (2011) Clinicopathological factors of the recurrent tumor to predict outcome in patients with ipsilateral breast tumor recurrence. *Cancer* 117:2035
6. Polgár C, Van Limbergen E, Pötter R et al (2010) Patient selection for accelerated partial-breast irradiation (APBI) after breast-conserving surgery: recommendations of the Groupe Européen de Curiothérapie-European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (GEC-ESTRO) breast cancer working group based on clinical evidence. *Radiother Oncol* 94:264–273



# Orale Bisphosphonate senken möglicherweise die Inzidenz von postmenopausalen Korpuserkarzinomen

Eugen Ruckhäberle

Online publiziert: 1. Juli 2015  
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2015

## Oral bisphosphonates possibly reduce incidence of postmenopausal endometrial cancer

**Fragestellung** Bisphosphonate finden heute Einsatz in der Behandlung der Osteoporose und von Knochenmetastasen. In mehreren Untersuchungen zeigt sich, dass die Einnahme von Bisphosphonaten das Risiko für ein Mammakarzinom reduzierte. Die Frage dieser hier kommentierten Untersuchung war es, ob dies auch für das Endometriumkarzinom gilt.

**Patientengut und Methode** In einer Kohorte von 89.918 postmenopausalen Teilnehmerinnen der WHI-Studie wurde der Zusammenhang zwischen Einnahme eines oralen Bisphosphonats und dem Endometriumkarzinomrisiko evaluiert. Zu Beginn der Studie wurde eine Gesundheitsbefragung durchgeführt und aus einem Verzeichnis zu Beginn und im Verlauf der Studie die Einnahme der oralen Bisphosphonate erfasst. Alle Frauen hatten zu Beginn der Studie einen intakten Uterus.

**Ergebnisse** Bei einem mittleren Follow-up von 12,5 Jahren wurde bei insgesamt 1123 Frauen ein Korpuserkarzinom

diagnostiziert. Die Einnahme eines Bisphosphonats war mit einem reduzierten Risiko für ein Endometriumkarzinom verbunden (adjusted Hazard Ratio [HR] 0,80; 95 %-KI 0,64–1,00;  $p=0,05$ ). Einen Zusammenhang mit anderen Variablen, wie Alter, BMI oder Indikationen für die Medikamenteneinnahme sah man nicht.

**Schlussfolgerung der Autoren** Diese große prospektive Studie zeigt, dass die Einnahme eines oralen Bisphosphonats bei postmenopausalen Frauen das Risiko für ein Korpuserkarzinom signifikant senkt.

## Kommentar

Seit vielen Jahren wird der Zusammenhang zwischen Bisphosphonateinnahme und Mammakarzinomrisiko untersucht und legt eine Risikosenkung nahe. Auch in der adjuvanten Therapie des hormonsensitiven postmenopausalen Mammakarzinoms haben sich bestimmte Bisphosphonate etabliert. So liegt nahe, auch für ein weiteres hormonsensitives Karzinom, das Endometriumkarzinom, eine primärprophylaktische Bedeutung der Bisphosphonateinnahme zu untersuchen.

Optimal geeignet für die Bearbeitung einer solchen Fragestellung ist eine prospektiv angelegte Beobachtungsstudie, wie es die WHI-Studie ist. In dieser wurden relevante anamnestiche Daten von 162.000 postmenopausalen Patientinnen mit einem langen Follow-up von 12,5 Jahren erhoben.

Aufgrund der umfangreich zusammengetragenen Krankheitsdaten ist nicht nur die eigentliche Fragestellung der Risikobeeinflussung zu klären, sondern auch der Einfluss weiterer Zusatzfaktoren, wie Alter, Kontrazeption, Hormonersatztherapie und BMI. Außerdem können Aus-

---

**Originalpublikation** Newcomb PA, Passarelli MN, Phipps AI, Garnet et al (2015) Oral bisphosphonate use and risk of postmenopausal endometrial cancer. *J Clin Oncol* 33:1186–1190

---

PD Dr. E. Ruckhäberle (✉)  
Universitätsfrauenklinik Düsseldorf,  
Moorenstrasse 5,  
40225 Düsseldorf, Deutschland  
E-Mail: eugen.ruckhaeberle@med.uni-duesseldorf.de

sagen zur Länge der Therapie und zur Art der verabreichten Bisphosphonate getroffen werden. Damit erhöht sich die statistische und klinische Wertigkeit der beobachteten Zusammenhänge.

Nicht unerwartet zeigte sich in der vorliegenden Untersuchung, dass das Risiko für ein Endometriumkarzinom durch Einnahme oraler Bisphosphonate sinkt. Dies bestätigt die Ergebnisse der CITOUS-Studie [1], auch wenn hier der positive Effekt deutlicher ausgeprägter war. Die Autoren verwiesen in der Diskussion selbst darauf, dass eine differenzierte Betrachtung des Risikos für Endometriumkarzinome des Typs I und II wegen geringer Fallzahlen für den Typ II nicht möglich ist. Anzumerken ist ferner, dass der Effekt nicht für alle in der Studie untersuchten Bisphosphonate in gleicher Weise gilt, sondern am stärksten für Alendronat ausgeprägt zu sein scheint. Bisher ist nicht geklärt, welche Wirkmechanismen für den positiven prognostischen Effekt verantwortlich zu machen sind. Theorien sind eine Hemmung der Neoangiogenese und proapoptotische Einflüsse sowie eine direkte Verhinderung der Knochenmetastasierung.

Die hier vorgelegte Untersuchung hat gewisse Limitationen, auf die die Autoren selbst hinweisen. So kann das Ergebnis aufgrund des nichtrandomisierten Designs beeinflusst worden sein, z. B. durch ein geringeres Korpuskarzinomrisiko von schlanken Frauen, die wegen eines erhöhten Osteoporoserisikos häufiger Bisphosphonate einnehmen. Um diesem Bias Rechnung zu tragen, wurde als Confounding-Faktor das Frakturrisiko adjustiert.

## Fazit

Im Ergebnis der hier publizierten Daten können wir in der täglichen Beratung unserer postmenopausalen Patientinnen jetzt anführen, dass bei Vorliegen von Risikofaktoren für ein Endometriumkarzinom eine prophylaktische Einnahme eines oralen Bisphosphonats möglich und sinnvoll erscheint. Trotzdem sollte stets eine sorgfältige Risiko-Nutzen-Abwägung erfolgen.

*Eugen Ruckhäberle, Düsseldorf*

## Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt** E. Ruckhäberle gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren.

## Literatur

1. Rennert G, Rennert HS, Pinchev M, Lavie O (2014) The effect of bisphosphonates on the risk of endometrial and ovarian malignancies. *Gynecol Oncol* 133(2):309–313



# FDG-PET bei der Involved-Node-Bestrahlung von Hodgkin-Lymphomen zur Zielvolumendefinition hilfreich

Jan Kriz · Hans Theodor Eich

Online publiziert: 4. August 2015  
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2015

## Hintergrund

Die Standardbehandlung für Patienten in frühen günstigen und frühen ungünstigen Stadien eines Hodgkin-Lymphoms (HL) besteht aus einer Polychemotherapie, gefolgt von einer konsolidierenden Involved-Field-Radiotherapie (IF-RT). Da nach einer IF-RT unter Umständen Spätfolgen auftreten können, wird aktuell im Rahmen der internationalen Studiengruppen der Stellenwert einer Involved-Node-Radiotherapie (IN-RT) geprüft. Die vorliegende Auswertung beleuchtet den Stellenwert des PET-CT bei der Konturierung des Planungszielvolumens (PTV) der IN-RT.

## Patienten und Methode

Es wurden die Daten von 135 Patienten mit HL in den Stadien CS I/II und supradiaphragmalem Befall, die im Rahmen der H10-Studie der EORTC/LYSA/FIL-Intergroup behandelt wurden, untersucht. Vor Beginn der Therapie erhielten diese Patienten ein PET-CT in Bestrahlungsposition. Ein Bestrahlungsplanungs-CT erfolgte 3 bis 4 Wochen nach Abschluss der Chemotherapie. Zunächst wurden anhand der CT-Datensätze ein prätherapeutisches Gesamttumorvolumen („gross tumor volume“, GTV) und

ein posttherapeutisches klinisches Zielvolumen („clinical target volume“, CTV) definiert. Anschließend wurden die Informationen des PET hinzugefügt und die Schnittbilder von einem Nuklearmediziner und einem Radioonkologen erneut bewertet. Lymphknoten, die aufgrund der PET-Daten als befallen galten, wurden dokumentiert und das betreffende GTV bzw. CTV entsprechend modifiziert. An dieser Auswertung nahmen 18 französische Zentren teil.

## Ergebnisse

Die 135 Patienten wurden zwischen 2007 und 2010 rekrutiert. Bei 95 von ihnen (70,4%; 95%-Konfidenzintervall [KI] 61,9–77,9%) wurde mindestens ein zusätzlicher Lymphknoten im PET-Datensatz als befallen gewertet und bei 55 (40,7%; 95%-KI 32,4–49,5%) wurde ein zusätzliches Lymphknotenareal detektiert. Hierdurch vergrößerte sich das GTV um 8,8% und das CTV um 7,1%. Durch die Hinzunahme der PET-Information vergrößerte sich das CTV bei 60% der Patienten.

## Schlussfolgerung der Autoren

Unter Zuhilfenahme des PET-CT ist eine sehr viel präzisere Definition des IN-RT-Zielvolumens möglich, ohne dass dadurch das bestrahlte Volumen (IV) vergrößert wird.

## Kommentar

Die vorliegende Auswertung stellt einen wichtigen Beitrag zur Zielvolumendefinition bei der IN-RT dar. Folgende Überlegungen sind anzumerken:

---

**Originalpublikation** Girinsky T, Auperin A, Ribrag V et al (2014) Role of FDG-PET in the implementation of involved-node radiation therapy for Hodgkin lymphoma patients. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 89(5):1047–1052

---

Prof. Dr. med. H. T. Eich (✉) · Dr. J. Kriz  
Klinik für Strahlentherapie, Universitätsklinikum Münster,  
Albert-Schweitzer-Campus 1,  
48149 Münster, Deutschland  
E-Mail: HansTheodor.Eich@ukmuenster.de

1. Die Auswertung belegt den zusätzlichen Nutzen der PET bei der Zielvolumendefinition der IN-RT. Die Stärke dieser Auswertung besteht darin, dass der Begutachtungs- und Bewertungsprozess der Schnittbildgebung in zwei Teile unterteilt wurde und dass auch noch ein zweiter Gutachter herangezogen wurde, der in der Interpretation des PET-Datensatzes bewandert war.
2. Insgesamt ist bisher der Stellenwert der PET zur Therapiestratifizierung nur für Patienten in fortgeschrittenen Stadien gesichert. So belegt die Endauswertung der HD15-Studie, dass Patienten, die nach der Chemotherapie einen positiven Restbefund  $\geq 2,5$  cm in der PET haben, eine additive RT benötigen [1].
3. Für Patienten in frühen günstigen und frühen ungünstigen Stadien ist der Stellenwert der PET zur Therapiestratifizierung noch Gegenstand aktuell laufender Studien (GHSG, EORTC, Rapid-Trial). Erste Daten der EORTC zeigten jedoch bereits, dass bei Patienten ohne konsolidierende RT vermehrt Rezidivereignisse beobachtet wurden [2]. Auch im RAPID-Trial machte man diese Beobachtungen [3].
4. Da Patienten mit HL inzwischen sog. Langzeitüberlebende geworden sind, gilt es, Spätfolgen der Therapie so weit wie möglich zu minimieren. Die Endauswertung der HD10-Studie der GHSG etablierte beispielsweise einen neuen Therapiestandard. Er besteht aus 2 Zyklen ABVD, gefolgt von einer IF-RT von 20 Gy [4]. Mit neuen Zielvolumenkonzepten, wie der IN-RT oder der von der International Lymphoma Radiation Oncology Group definierten Involved-Site-RT (IS-RT), können zudem die Bestrahlungsvolumina weiter reduziert werden [5]. Essenziell dafür ist eine adäquate Bildgebung zur präzisen Zielvolumendefinition. Eine Qualitätskontrolle der RT, wie sie seit Jahren in der GHSG praktiziert wird, ist weiter Voraussetzung für eine flächendeckende hohe Qualität der RT bei dieser hochkurativen Erkrankung [6, 7].

## Fazit

Für neue Zielvolumenkonzepte der RT, wie z. B. IN-RT oder IS-RT, muss eine optimale Bildgebung gewährleistet

sein. Die kontrastmittelgestützte CT wird durch eine zusätzliche PET ergänzt, indem CT-morphologisch unauffällige Lymphknoten u. U. als doch befallen erkannt werden.

*Jan Kriz und Hans Theodor Eich, Münster*

## Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** J. Kriz und H.T. Eich geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren.

## Literatur

1. Engert A, Haverkamp H, Kobe C, Markova J, Renner C, Ho A et al (2012) Reduced intensity of chemotherapy and PET-guided radiotherapy in patients with advanced stage Hodgkin lymphoma: an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet* 379:1791–1799
2. Raemaekers JM, André MP, Federico M et al (2014) Omitting radiotherapy in early positron emission tomography-negative stage I/II Hodgkin lymphoma is associated with an increased risk of early relapse: clinical results of the preplanned interim analysis of the randomized EORTC/LYSA/FIL H10 trial. *J Clin Oncol* 32:1188–1194
3. Radford J, Illidge T, Counsell N et al (2015) Results of a trial of PET-Directed Therapy for Early-Stage Hodgkin's Lymphoma. *New Engl J Med* 372:1598–1607
4. Engert A, Plutschow A, Eich HT, Lohri A, Dorken B, Borchmann P et al (2010) Reduced treatment intensity in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 363:640–652
5. Specht L, Yahalom J, Illidge T et al (2013) Modern radiation therapy for Hodgkin lymphoma: field and dose guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group (ILROG). *Int J Rad Oncol Biol Phys* 89(4):854–862
6. Eich HT, Engenhart-Cabillic R, Hansemann K et al (2008) Quality control of involved field radiotherapy in patients with early-favorable (HD10) and early-unfavorable (HD11) Hodgkin's lymphoma: an analysis of the German Hodgkin Study Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 71:1419–1424
7. Kriz J, Reinartz G, Dietlein M et al (2015) Relapse analysis of irradiated patients within the HD15 trial of the German Hodgkin Study Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 92(1):46–53. doi: 10.1016/j.ijrobp.2015.01.048