



Grundlagen der Brachytherapie (Teil 2)

Aktueller Stellenwert in der klinischen Praxis

Elena Riggenbach, Marcela Blatti, Kristina Lössl, Bern; Primoz Petric, Zürich

Brachytherapie | Radiotherapie | Radio-Onkologie

■ Bei zahlreichen Tumorlokalisationen liegen randomisierte Daten zum Nutzen der Brachytherapie (BT) vor. Bezogen auf die Häufigkeit des Einsatzes lassen sich in der Schweiz aber drei wichtige Indikationen hervorheben bei welchen Level 1 Evidenz nicht nur in Bezug auf Verbesserung der lokalen Kontrolle, sondern auch des Gesamtüberlebens und der Lebensqualität vorliegen (**Tab. 1**). Nachdem im ersten Teil des Übersichtsartikels die Grundlagen der Brachytherapie vermittelt wurden, soll im vorliegenden zweiten Teil auf den klinischen Einsatz der häufigsten BT-Formen eingegangen werden. Auch beim Prostatakarzinom z.B. als Dosisaufsättigung bei intermediärem und hohem Risikoprofil liegen zahlreiche positive, randomisierte Studien vor, was den international regelmäßigen Einsatz stützt. Bei vielen weiteren Entitäten (wie z.B. HNO-Tumoren, Ösophagus-, Anal- und Rektumkarzinom) kann die BT insbesondere mit dem Ziel des

Organerhaltes oder zur Palliation meist basierend auf kleineren prospektiven, mehrheitlich aber retrospektiven Studien eingesetzt werden.

Endometriumkarzinom

Indikation und Datenlage: Die Operation als Hysterektomie mit Adnexektomie mit oder ohne chirurgisches Lymphknotenstaging stellt die Therapie der Wahl beim Endometriumkarzinom (EC) dar. Der Einsatz der adjuvanten Therapieoptionen richtet sich nach dem postoperativen Risikoprofil und besteht aus vaginaler BT mittels Vaginalzylinder (VZ) mit oder ohne perkutaner Beckenbestrahlung (*External-beam radiotherapy*, EBRT) und adjuvanter Chemotherapie. Die klassische, rein klinisch-histopathologische Risikostratifizierung des EC, basierend auf Tumorfiltrationstiefe in das Myometrium (pT-Stadium), dem Differenzierungsgrad des Tumors (G1-G3) und dem histologischen Subtyp (endometroid vs. nicht-endometroid) wurde um die molekulare Klassifikation erweitert, die nun auch in den aktuellen Leitlinien integriert ist [1,2]. Die molekulare Klassifikation resultiert v.a. bei Vorliegen einer POLE («DNA-Polymerase epsilon»)-Mutation (exzellente Prognose) oder einer p53-Mutation (schlechteste Prognose) im Vergleich zur klassischen Einteilung zu einer Verschiebung in ein tieferes bzw. höheres Risikoprofil. Die prädiktive Rolle der molekularen Stratifizierung für die Radiotherapie ist aber noch grösstenteils ungeklärt. Adjuvante Therapien reduzieren beim EC das Rezidivrisiko und in gewissen Situationen auch das Gesamtüberleben, der individuelle Beitrag der Radiotherapie respektive der Chemotherapie kann trotz mehrerer grosser randomisierter Studien nicht klar angegeben werden (zumal sich die Definitionen der Risikokategorien jeweils leicht unterscheiden). Einig ist man sich bezüglich der Indikation der adjuvanten BT für EC mit intermediärem oder hohem Risikoprofil. Konkreter und etwas vereinfacht formuliert, sollte eine Behandlung mittels VZ also bei einer Patientin im Frühstadium mit pT1b und/oder tiefem Differenzierungsgrad (G3), ab jedem Stadium \geq pT2 oder bei Vorliegen einer p53-Mutation empfohlen werden [1,2].



Dr. med. Elena Riggenbach

Oberärztin Radio-Onkologie
Universitätsklinik für Radio-Onkologie
Inselspital
Freiburgstrasse 18, 3010 Bern
elena.riggenbach@insel.ch



Dr. med. Marcela Blatti

Oberärztin Radio-Onkologie
marcela.blatti@insel.ch



PD Dr. med. Kristina Lössl

Stv. Chefärztin
kristina.loessl@insel.ch



Prof. Dr. med. Primoz Petric

Oberarzt mEV für Radio-Onkologie
Klinik für Radio-Onkologie
Universitätsspital Zürich
Rämistrasse 100, 8091 Zürich
primoz.petric@usz.ch

medizinonline



> Fortbildungsfragen auf Seite 19

Tab. 1 Hauptindikationen und Behandlungsschemata der HDR-Brachytherapie			
	Endometriumkarzinom	Zervixkarzinom	Mammakarzinom
Indikation der BT mit Level-1-Evidenz	Vaginalzylinder (alleinig adjuvant oder adjuvant als Boost nach pelviner EBRT)	Intrauteriner (+/- interstitieller) BT-Boost nach pelviner EBRT	Teilbrustbestrahlung (PBI)
Klinische Kriterien	Intermediäres oder hohes Risiko-profil: pT1b und/oder G3, \geq pT2, p53-mutiert	Lokal (cT1b2, cT2a2, \geq cT2b) oder regionär (cN+) fortgeschrittenes Stadium	– Gute Kandidatinnen (=Niedrigrisikogruppe*): höheres Alter (>50 Jahre), pT1-2 (Tumor \leq 3 cm), pNO, R0-Resektionsränder, unizentrisch und unifokal ohne extensiv intraduktale Komponente. – Mögliche Kandidatinnen: Intermediäre Risikogruppe*.
Häufige Behandlungsschemata	– Alleinige BT: 3 \times 7 Gy; 6 \times 4,5–5 Gy – In Kombination mit pelviner EBRT: 2 \times 5 Gy; 3 \times 4 Gy (jeweils über konsequente Tage, oder 1–2 \times wöchentlich)	3 \times 7–8 Gy; 4 \times 7 Gy; 5 \times 5,5–6 Gy; 6 \times 6 Gy (Kompletierung innerhalb von 7–8 Wochen nach Start der EBRT)	8 \times 4 Gy; 7 \times 4,3 Gy (jeweils 2 Fraktionen/Tag) über 4–5 Tage
Stellenwert der BT	Adjuvante Standardtherapie in frühen und fortgeschrittenen Stadien (Verbesserung der LC, in gewissen Hochrisikosituationen auch das OS)	Standardtherapie jeder definitiven Radio-/Chemotherapie	Alleinig postoperativ als besser verträgliche Therapiealternative zur EBRT (Standard für Niedrigrisikogruppe, mögliche Behandlungsoption für intermediäre Risikogruppe)

* Für detaillierte Patientenselektion verweisen wir auf die GEC-ESTRO-Leitlinie (Polgar, 2009).

BT=Brachytherapie, cT/pT=Klinisches/pathologisches Tumorstadium, EBRT=External-beam radiotherapy (perkutane Bestrahlung), HDR=high-dose rate, Gy=Gray, G3=schlechter Differenzierungsgrad, LC=Local control (lokale Kontrolle), OS=Overall survival (Gesamtüberleben).

In der seltenen Situation medizinisch inoperabler Patientinnen mit EC, ist die primäre Radiotherapie, bestehend aus pelviner perkutaner Bestrahlung gefolgt von intrauteriner BT eine Behandlungsoption mit langanhaltender kompletter Remission. Bei lokoregionären Rezidiven kann auch bei vorbestrahlten Patientinnen eine interstitielle BT häufig noch kurativ eingesetzt werden. Im Weiteren wird jedoch nur auf die praktische Durchführung des weitaus häufigsten adjuvanten Settings eingegangen.

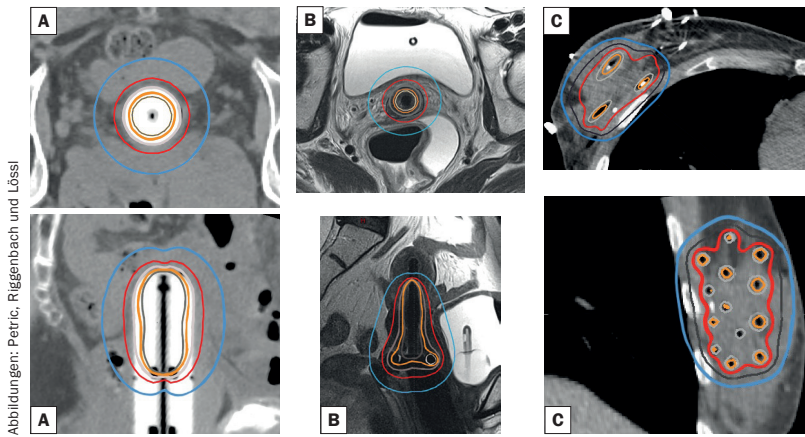
Praktische Durchführung: Die adjuvante intravaginale BT mittels VZ wird schweizweit in vielen Zentren angeboten. Der postoperative Hauptrisikobereich für Lokalrezidive ist neben der Absetzungsnahe der obere Vaginalbereich, weshalb die Behandlung des proximalen Drittels oder der proximalen Hälfte der Vagina (typischerweise 3–5 cm) empfohlen wird. Die Applikatoreinlage erfolgt in Steinschnittlage und ist für die Patientin mit dem Einführen eines Untersuchungspekulums vergleichbar. Der Durchmesser des VZ wird entsprechend der individuellen Anatomie ausgewählt. Basierend auf der Dicke der Vaginalwand wird die Dosis meist auf 5 mm Gewebetiefe dosiert und die Bestrahlungslänge an die jeweilige Vaginallänge angepasst (**Abb. 1**). Nach jeder Bestrahlungsfraktion, die dank der HDR (*high-dose rate*)-Afterloading-technik nur wenige Minuten dauert, wird der VZ entfernt. Der Gesamtbehandlungsablauf dauert eine halbe Stunde. Je nachdem ob bei der Ersteinlage eine bildgebungsgestützte Bestrahlungsplanung erfolgt, kann sich die Gesamtbehandlungszeit um 1–2 Stunden erweitern. Die Dosisfraktionierung (Anzahl Sitzungen

und Höhe der Einzeldosis) ist abhängig davon, ob die vaginale BT alleinig oder in Kombination mit einer vorgängigen pelvinen EBRT erfolgt, der technische Ablauf hingegen ist derselbe (**Tab. 1**).

Das Nebenwirkungsprofil ist günstig mit nur sehr selten klinisch relevanten Akut- oder Spätnebenwirkungen. Die langfristig bedeutendste Hauptnebenwirkung vaginaler Verkürzung und Verengung kann durch regelmässige Anwendung vaginaler Dilatatoren und topischer Massnahmen reduziert bzw. weitgehend vermieden werden.

Zervixkarzinom

Indikation und Datenlage: Die definitive kombinierte Radio-/Chemotherapie (RCT) ist der internationale Standard für jedes fortgeschrittene Zervixkarzinom. Sie besteht aus einer mind. 5 Wochen dauernden Beckenbestrahlung mit konkomittierender Chemotherapie (platinbasiert) gefolgt von der BT als Dosisaufsättigung (Boost) [3,4]. Konkret werden beim Zervixkarzinom Tumorstadien als «fortgeschritten» bezeichnet, wenn sie lokal ausgedehnt sind oder ein Lymphknotenbefall vorliegt. Lokal fortgeschrittene Zervixkarzinome haben eine Tumorgrösse >4 cm (cT1b3), einen ausgedehnten Vaginalbefall oder infiltrierte Parametrien (\geq cT2b). Grenzwertig ist die Therapieentscheidung in den frühen fortgeschrittenen Stadien cT1b2 (kleineren Tumoren, 2–4 cm) und cT2a (limitierter Vaginalbefall). Hier kann die Operation bei erfahrenen Chirurgen und in Zentrumsspitalern eine gute Alternative zur definitiven RCT sein [3,4]. Die Kombination radikaler Operation und postopera-



Abbildungen: Petric, Riggelbach und Lössl

Abb. 1: Typische Bestrahlungspläne der high-dose rate BT im Axial- (erste Reihe) und Sagittalschnitt (zweite Reihe): **A)** Vaginalzylinder beim Endometriumkarzinom, **B)** intrauterine BT beim Zervixkarzinom, **C)** adjuvante Teilbrustbestrahlung beim Mammakarzinom. Farbige Isodosenlinien zeigen die jeweilige Dosisverteilung (orange 200% der Dosis, rot 100%, blau 50%).

tiver Radiotherapie sollte, wo immer möglich, vermieden werden, weil sie die Morbidität signifikant erhöht und keinen Vorteil im Gesamtüberleben bringt. Dies unterstreicht die Bedeutung der initialen Diagnostik, um bestmöglich abschätzen zu können, ob ein Frühstadium vorliegt und entsprechend die alleinige Operation indiziert ist, oder es sich um ein fortgeschrittenes Tumorgeschehen handelt, welches mittels definitiver RCT behandelt werden sollte. Im Rahmen der postoperativen Radiotherapie kommt die BT eher selten zum Einsatz.

Praktische Durchführung: Die BT des Zervixkarzinoms braucht mehr Expertise und ein eingespieltes Gesamtbehandlungsteam, weshalb Patientinnen hierfür häufig an Zentrumsspitäler zugewiesen werden. Es stehen mehrere Implantationstechniken zur Verfügung, wobei in der Schweiz kommerzielle Applikatoren zum Einsatz kommen. Diese bestehen aus zwei Komponenten; einem intrauterinen Stift, der über den Zervikalkanal eingeführt und somit intrauterin platziert wird, sowie einer endovaginalen Komponente (einem Ring oder zwei Ovoiden) welche der Portio anliegen (siehe **Abbildung 2**, Teil 1 dieses Übersichtsartikels). Bei ausgedehntem parametranen und/oder

TAKE-HOME-MESSAGES

- Für den Nutzen der zusätzlichen BT liegt beim Endometrium-, Zervix- und Mammakarzinom Level 1 Evidenz vor.
- Die Teilbrustbestrahlung mit interstitieller BT sollte Niedrigrisikopatientinnen nach brusterhaltender Operation angeboten werden, da hierdurch radiogene Nebenwirkungen auf Haut, Lunge und Herz reduziert werden.
- Die BT ist integraler Bestandteil des Therapiekonzeptes beim Endometriumkarzinom der intermediären bis hohen Risikogruppe sowie bei der definitiven Radio-/Chemotherapie des Zervixkarzinomes.
- Bei vielen weiteren Indikationen kann die BT zwecks Organerhalt in der Rezidivsituation oder zur Palliation eingesetzt werden.

vaginalem Restbefund nach der mehrwöchigen perkutanen RCT, sind zusätzliche interstitielle Applikatoren für die ideale Tumorabdeckung empfohlen. Diese interstitiellen Katheter können von aussen unter Verwendung einer Lochanordnung am eingelegten Ring gezielt über einen vordefinierten Winkel und die gewünschte Strecke eingeführt werden. Sie treten auf Höhe der vaginalen Fornix ins parametranen Gewebe ein und vergrössern so die laterale Dosisverteilung um ca. 2 cm, was die Mitbehandlung der Parametrien ermöglicht. Kommen interstitielle Applikatoren zur Anwendung spricht man von der kombinierten intrauterinen und interstitiellen Brachytherapie. Die Gesamtbehandlungszeit (gerechnet ab Beginn der ersten perkutanen Radiotherapie) sollte <50 Tage betragen [5]. Ein häufiges Behandlungsschema sieht 4 Fraktionen von jeweils 7 Gy vor (**Tab. 1**), wobei der Zeitraum, über welchen diese appliziert werden, auch von logistischen Ressourcen der Klinik abhängt.

Nur die Applikatoreneinlage erfolgt in Narkose (Intubationsnarkose oder Spinalanästhesie). Für die anschliessende Bildgebung, die Bestrahlungsplanung und Radiotherapie liegt die Patientin mit Applikator im Bett. Dieser wird meist direkt im Anschluss an die Behandlung entfernt, wofür eine Basisanalgesie häufig ausreicht. Insgesamt dauert eine Fraktion einen ambulanten Halbtage.

Mammakarzinom

Indikation und Datenlage: Die Rolle der adjuvanten RT beim Mammakarzinom hat durch den breiten Einsatz der brusterhaltenden Operation an Bedeutung gewonnen. Die interstitielle BT wird beim Mammakarzinom (1) als Teilbrustbestrahlung alleinig postoperativ, (2) als lokale Dosisaufsättigung des Tumorbetts zusammen mit der perkutanen Strahlentherapie oder (3) in der Rezidivsituation vorbestrahlter Patientinnen angeboten.

Die alleinige Teilbrustbestrahlung (PBI, partial breast irradiation) als Alternative zur Nachbestrahlung der ganzen Brust, ist eine etablierte Deeskalationsstrategie beim frühen Mammakarzinom mit niedrigem Rezidivrisiko nach kompletter Tumorexzision. Das Bestrahlungsvolumen wird hierbei auf das erweiterte Tumorbett reduziert, womit ein günstigeres Toxizitätsprofil mit besserer Lebensqualität und eine Nicht-Unterlegenheit bezogen auf die lokale Kontrolle oder das Gesamtüberleben erzielt wird [6]. Für weitere PBI-Techniken (z.B. auch der intraoperativen einmaligen Bestrahlungsbehandlung oder der perkutanen PBI) liegen mittlerweile prospektive Daten mit teils guten Ergebnissen vor, die beste Evidenz mit der längsten Nachsorgezeit wird jedoch bei der hier beschriebenen interstitiellen BT gesehen [6,7].

Das Bestrahlungsvolumen und die Technik entspricht beim interstitiellen BT-Boost meist jenem der Teilbrustbestrahlung. Im Unterschied hierzu wird der BT-Boost jedoch in Kombination mit der perkutanen Ganzbrustbestrahlung eingesetzt, stellt also meist eine Form der gewünschten Therapieeskalation bei Hochrisikosituationen dar. Der onkologische Vorteil des BT-Boostes gegenüber anderen Formen der Dosisaufsättigung konnte im prospektiven Direktvergleich

nicht klar gezeigt werden [8]. Unabhängig der Radiotherapietechnik, erzielt der Boost beim Mammakarzinom eine Reduktion der Lokalrezidivrate (insbesondere bei jüngeren Patientinnen) ohne Einfluss auf das Gesamtüberleben.

In der Rezidivsituation kann die interstitielle BT in Ergänzung zum erneut brusterhaltenden Ansatz angeboten werden. Grössere retrospektive Auswertungen erreichten hiermit bei guter Verträglichkeit onkologische Resultate, die mit einer Salvage-Mastektomie mindestens äquivalent sind.

Praktische Durchführung: Die Schritte der Implantationstechnik und der Bestrahlungsplanung sind zwecks Standardisierung detailliert in Leitlinien festgehalten [9,10]. Die Applikatoren für die Multikatheter-BT können bereits während oder auch nach der Operation (in Vollnarkose oder Lokalanästhesie) platziert werden. Führungsnadeln werden über sogenannte Templates (Plastikschablonen mit vorgefertigter Lochanordnung) in regelmässigen, parallelen Abständen in 2–4 Ebenen bildgeführt ins Tumorbett der operierten Mamma eingebracht. Hiernach werden Plastikkatheter durch die hohlen Führungsnadeln hindurchgezogen und die starren Nadeln entfernt. Knöpfe an den jeweiligen Hautaustrittsstellen garantieren, dass sich die Applikatoren während der Behandlungszeit nicht verschieben. Das zu bestrahlende Zielvolumen ist definiert als 2 cm Saum um das direkte Tumorbett, welches unter Berücksichtigung von präoperativer Bildgebung, chirurgischer Narbe und Operationsclips lokalisiert wird. Die Brustwand und die Haut werden vom Zielvolumen ausgespart. Die anschliessende Bestrahlung erfolgt über wenige Tage mit klassischerweise zwei Bestrahlungsfraktionen pro Tag.

Als periinterventionelle Nebenwirkungen sind selten Infektionen, Blutungen oder Schmerzen zu nennen. In der Akutphase führt die PBI mit BT im Vergleich zur perkutanen Ganzbrustbestrahlung zu weniger Hautreaktionen und auch in der längeren Nachsorge nach >10 Jahren ist die Tolerabilität der BT günstig, mit Reduktion der Häufigkeit schwerwiegender Brustfibrose [6].

Für jede der gelisteten RT-Indikationen gibt es beim Mammakarzinom nicht-invasive Behandlungsalternativen. Der dosimetrische Vorteil der BT mit Schonung von umliegendem Gewebe (Haut, Herz und Lunge) ist eindeutig und korreliert bei vielen Patientinnen nachweislich mit einer tieferen Spätnebenwirkungsrate und besseren Kosmetik. Zudem erlaubt die höhere Bestrahlungsdosis pro Fraktion, welche durch den steilen Dosisgradienten ermöglicht wird, eine logistisch günstige Gesamtbehandlungsdauer von weniger als einer Woche (**Abb. 1**). Der minimal-invasive Charakter der BT ist diesen Vorteilen gegenüberzustellen und sollte bei gegebenem Risikoprofil mit der Patientin besprochen werden.

Literatur:

1. Concin N, Matias-Guiu X, Vergote I, et al.: ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2021; 31(1): 12–39.
2. Harkenrider MM, Abu-Rustum N, Albuquerque K, et al.: Radiation Therapy for Endometrial Cancer: An American Society for Radiation Oncology Clinical Practice Guideline. *Pract Radiat Oncol* 2023; 13(1): 41–66.
3. Cibula D, Pötter R, Planchamp F, et al.: The European Society of Gynaecological Oncology/European Society for Radiotherapy and Oncology/European Society of Pathology Guidelines for the Management of Patients With Cervical Cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2018; 28(4): 641–655.
4. Chino J, Annunziata CM, Beriwal S, et al.: Radiation Therapy for Cervical Cancer: Executive Summary of an ASTRO Clinical Practice Guideline. *Pract. Radiat. Oncol* 2020; 10(4): 220–234.
5. Pötter R, Tanderup K, Schmid MP, et al.: MRI-guided adaptive brachytherapy in locally advanced cervical cancer (EMBRACE-1): a multicentre prospective cohort study. *Lancet Oncol* 2021; 22(4): 538–547.
6. Strnad V, Polgár C, Ott OJ, et al.: Accelerated partial breast irradiation using sole interstitial multicatheter brachytherapy compared with whole-breast irradiation with boost for early breast cancer: 10-year results of a GEC-ESTRO randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2023; 24(3): 262–272.
7. Offerens BV, Alsner J, Nielsen HM, et al.: Partial Breast Irradiation Versus Whole Breast Irradiation for Early Breast Cancer Patients in a Randomized Phase III Trial: The Danish Breast Cancer Group Partial Breast Irradiation Trial *J Clin Oncol.* 2022; 40(36): 4189–4197.
8. Poortmans P, Bartelink H, Horiot JC, et al.: The influence of the boost technique on local control in breast conserving treatment in the EORTC “boost versus no boost” randomised trial. *Radiother Oncol* 2004; 72(1): 25–33.
9. Strnad V, Hannoun-Levi J-M, Guinot J-L, et al.: Recommendations from GEC ESTRO Breast Cancer Working Group (I): Target definition and target delineation for accelerated or boost Partial Breast Irradiation using multicatheter interstitial brachytherapy after breast conserving closed cavity surgery. *Radiother Oncol* 2015; 115(3): 342–348.
10. Strnad V, Major T, Polgar C, et al.: ESTRO-ACROP guideline: Interstitial multi-catheter breast brachytherapy as Accelerated Partial Breast Irradiation alone or as boost – GEC-ESTRO Breast Cancer Working Group practical recommendations. *Radiother Oncol* 2018; 128(3): 411–420.

Anzeige

1043 Mal von vorne angefangen.
3 Mal Ferien abgesagt.
1 neues Verfahren zur Krebsdiagnose erarbeitet.

Mit Ihrer Spende fördern wir engagierte Forscherinnen und Forscher. PK 30-3090-1, www.krebsforschung.ch

krebsforschung schweiz
Summi Beitrag zur Regel 1004.