

BRACHYTHERAPIE AKTUELL

BRACHYTHERAPIE: RUECKBLICK 2001

AUS DEM INHALT:

<i>Brachytherapie: Rückblick 2001</i>	1
<i>Impressum</i>	2
<i>Veranstaltungen</i>	2
<i>Potenzzerhaltung nach Seedimplantation des Prostatakarzinomes</i>	2
<i>Positionspapier zur intrakoronaren Brachytherapie</i>	3-5
<i>GEC-ESTRO-Consensus Meeting on Breast Cancer: To boost or not to boost and how to boost</i>	6
<i>Phase-II-Studie : Alleinige PDR/HDR-Brachytherapie bei pT1/2pN0 Mammakarzinom</i>	7
<i>Mechanische Prophylaxe der Vaginalstenose</i>	7
<i>Akute Vaginitis bei Unterleibsbestrahlung</i>	8
<i>Sexuelle Aktivität nach postoperativer Unterleibsbestrahlung</i>	8

Brachytherapie Aktuell

bietet Informationen zu folgenden Themen:

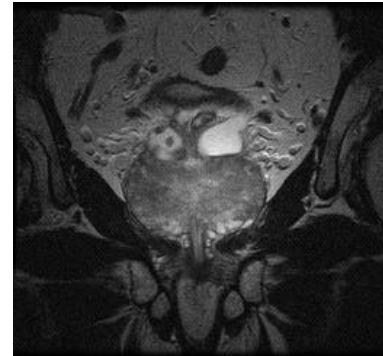
- Strahlenbiologie und -physik
- Interdisziplinäre Therapiekonzepte
- Permanentimplantate
- Afterloading
- Strahlenschutz
- Technische Entwicklungen
- Klinische Berichte
- Literaturberichte
- Kongress- und Tagungsberichte
- Leserbeiträge

Liebe Leserinnen und Leser, das Jahr 2001 geht zu Ende. Es hat uns viele interessante, hoffnungsvolle Neuigkeiten gebracht. Auf der 2.gemeinsamen Brachytherapiekonferenz der österreichischen, schweizerischen und deutschen Fachgesellschaften in Wien wurde deutlich, dass präzise Bildgebung, risikoadaptierte Indikationsstellung und die neuen 3-D-geplanten intensitätsmodulierten Brachytherapietechniken das Potential haben, den klinischen Stellenwert der Brachytherapie zu festigen.

Dies betrifft neben dem Prostatakarzinom vor allem die Tumoren der weiblichen Brust wie auch des gynäkologischen Bereiches und die Kopf-Hals-Tumoren.

Die endovaskulären Indikationen scheinen aufgrund der derzeit beeindruckenden Phase-I-Studien medikamentös beschichteter Stents etwas zurückzugehen. Aus dem Positionspapier der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (s. Seite 3-5) ist jedoch abzuleiten, dass die intracoronare Brachytherapie ihren Stellenwert zumindest für Risikokollektive behalten wird. In peripheren Gefäßen mit größerem Durchmesser ist die Implantation von Stents erheblich schwieriger.

Ein wichtiges Thema für das kommende Jahr wird eine sachgerechte Kostenerstattung einer nach aktuellem medizinischem Standard geplanten und durchgeführten Brachytherapie sein. Dies betrifft vor allem die Therapieformen mit hohen Sachkostenanteilen. Die bisherigen Standpunkte der Krankenkassen, des Medizinischen Dienstes, der Kassenärztlichen Vereinigungen sowie der an-



Endorektale Kernspintomographie der Prostata:

Coronale Schnittführung zur Abgrenzung der Samenblasen vor Brachytherapie
(Bild: RZM Muenchen)

bietenden Kollegen in Klinik und Praxis sind nur schwer vereinbar. Diese Diskussion wird derzeit auf dem Rücken der Patienten ausgegossen, denen oftmals nur der Ausweg bleibt, die Behandlungskosten selber zu tragen. Hierbei ist aus Sicht der Leistungserbringer wie auch der Kostenträger mitunter unbefriedigend, wenn private Zuzahlungen des Patienten durch ein Grundsatzurteil des Bundessozialgerichtes unterbunden werden.

BRACHYTHERAPIE AKTUELL wird sich seinen Lesern ab 2002 als vierteljährliches Periodikum präsentieren und jeweils als themenbezogene Schwerpunktausgabe erscheinen. Die Themenschwerpunkte werden weiterhin Prostata, Herz und Gefäße, Brustdrüse, Gynäkologie und Kopf-Hals-Tumoren sowie ein Spezialheft *Technik* zu aktuellen technischen Entwicklungen sein.

Ein gesegnetes Fest und ein friedensbringendes Neues Jahr 2002 wünscht

Die Redaktion

POTENZERHALTUNG NACH SEEDIMPLANTATION DES PROSTATAKARZINOMES

Es sollte der Potenzertalt nach Brachytherapie des lokalisierten Prostatakarzinomes untersucht werden.

Methodik:

Bei 482 Patienten mit einem lokalisierten Prostatakarzinom, die vor Therapie eine suffiziente Erektion hatten, wurde nach transperinealer Brachytherapie der Potenzstatus prospektiv evaluiert und der Effekt von Sildenafil untersucht.

Ergebnisse:

Der mediane Follow-up betrug 34 Monate (6-92), das mittlere Alter 68 Jahre (47-80). Die Potenz war bei 311 der 482 Patienten erhalten, dies entspricht einer 5-Jahres-Potenzrate von 52,7 %. Die aktuelle 5-Jahres-Potenzrate nach alleiniger Brachytherapie betrug 76%, nach Brachytherapie mit

perkutaner Bestrahlung 56% ($p=0.08$). Bei Patienten, die vor Brachytherapie eine neoadjuvante Hormontherapie (NAAD) erhalten hatten, betrug die 5-Jahres-Potenzrate 52%, bei Brachytherapie und perkutaner Bestrahlung und neoadjuvanter Hormontherapie 29% ($p=0,13$). Die Cox-Regressionsanalyse zeigte als prognostische Parameter des Potenzverlustes die NAAD und das Alter ($p=0.0001$ und 0.04). Von 84 Patienten, die Sildenafil erhielten, sprachen 52 (62%) gut an. Die Ansprechrate auf Sildenafil war bei den nur bestrahlten Patienten am besten (80% bei Brachytherapie alleine, 86% bei Brachytherapie + externe Bestrahlung).

Schlussfolgerungen:

Die aktuelle 5-Jahres-Potenzertaltungsrate nach transperinealer permanenter Prostata-

brachytherapie ist im vorliegenden Kollektiv geringer als üblicherweise angenommen, ausgenommen jene Patienten, bei denen die Brachytherapie als alleinige Therapie eingesetzt wird.

Patienten, die als Therapie der Potenzstörung Sildenafil erhielten, konnte überwiegend geholfen werden. Die Ansprechrate auf Sildenafil war bei Patienten ohne NAAD deutlich besser ($p=0.04$).

Potters L, Torre T, Fearn P, Leibel S, Kattan W:

Potency after permanent prostate brachytherapy for localized prostate cancer.

Int.J.Rad.Oncol.Biol.Phys., Vol 50 (2001), pp. 1235-42

VERANSTALTUNGEN

Jan 12-14, 2002: American Brachytherapy Society Breast School, New Orleans, Louisiana. Info: American Brachytherapy Society, Oak Brook, Illinois 60523, 630-368-3769, 630-571-7837, abs@rsna.org

Mai 9-11, 2002: Annual Brachytherapy Meeting GEC-ESTRO, Antalya, Türkei. Info: ESTRO OFFICE, Avenue E. Mournier 83, B-1200 Brussels, Tel. +32-2-77-59340, www.estro.be, Email: info@estro.be

Juni 16-20, 2002: ESTRO Teaching Course on Modern Brachytherapy Techniques, Lissabon, Portugal. Info: ESTRO OFFICE, Avenue E. Mournier 83, B-1200 Brussels, Tel. +32-2-77-59340, www.estro.be, Email: info@estro.be

September 1-3, 2002: ESTRO Teaching Course on Brachytherapy for Prostate Cancer, Utrecht, Niederlande. Info: ESTRO OFFICE, Avenue E. Mournier 83, B-1200 Brussels, Tel. +32-2-77-59340, www.estro.be, Email: info@estro.be

IMPRESSUM

Schriftleiter /Herausgeber:

Dr.med. J. S. Zimmermann (V.i.S.d.P.), Praxis für Strahlentherapie, Langenhorner Chaussee 369, 22419 Hamburg
Fon: ++49-(0) 40-533213-0, Fax: ++49-(0) 40-531 88 77

Redaktion:

Dipl.phys. C. Drexler, München, Dr.med. M. Feigl, München, Dr.med. J. Schneider, München, Dr.med. J.S. Zimmermann

Wissenschaftlicher Beirat:

Prof. Dr.med. T.H. Knocke, Wien; Dr.med. O. Micke, Münster; Prof. Dr.med. R. Pötter, Wien; Prof. Dr.med. R. Rohloff, München; Prof. Dr.med. W. Sauerwein, Essen; Prof. Dr.med. A. Schilling, München; Prof. Dr.med. S. Silber, München; PD Dr.med. V. Strnad, Erlangen; Prof. Dr. N. Stone, MD, New York; Prof. Dr.Dr. N. Zamboglou, Offenbach.

Erscheinungsweise: Ab 2002: vierteljaehrlich. Ausgabe A: Postversand. Ausgabe B: Emailversand

Auflage : Ausgabe A: 400, Ausgabe B: 1200

POSITIONSPAPIER ZUR INTRAKORONAREN BRACHYTHERAPIE DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR KARDIOLOGIE

Ausgangssituation

Die klinisch und angiographisch bedeutsame Restenose bleibt bei 30-40% der Patienten trotz zahlreicher - zumeist pharmakologischer Ansätze nach einer primär erfolgreichen Ballondilatation das Problem der interventionellen Kardiologie. Da bei den interventionellen Verfahren der initiale Lumengewinn auch entscheidend für den Langzeiterfolg ist, haben sich Stents in der interventionellen Kardiologie implantiert. Damit sind die Rezidivstenoseraten niedriger als bei der alleinigen PTCA und der Lumengewinn über einen Zeitraum von 6 Monaten bleibt größer.

Klinische Studien mit dem Einsatz intrakoronarer Brachytherapie zur Verhinderung der Rezidivstenose

Nach ersten Erfahrungen in Studien zur Praktikabilität mit Gamma- und Betastrahlen folgten die Wirksamkeitsstudien: Alle klinischen Studien mit Gammastrahlen wurden mit Iridium 192 durchgeführt. Therapeutische Betastrahlen entstammten meist dem Yttrium-90 (entweder dem Yttrium direkt wie in BETAMED oder indirekt über Strontium-90, wie z.B. in START und BETA-CATH). In PREVENT und INHIBIT diente als Betaquelle das Phosphor 32. Bei der Auswahl der Studien wurden placebokontrollierte, doppelblinde Studien und offene Register mit einer Mindestanzahl von 50 eingeschlossenen Patienten analysiert. Die aufgeführten Ergebnisparameter beschränken sich auf klinisch bedeutsame Angaben: Aufgrund der Randeffekte (s.u.) ist nicht die angiographische Restenose im Bereich der vormals bestehenden Stenose klinisch entscheidend—man muss vielmehr die (Re-)Stenose im längsten analysierten Segment (LAS) beurteilen. Dementsprechend ist für die Patienten nicht die TLR (Revaskularisation der ursprünglichen Zielstenose), sondern die TVR (Revaskularisation

des Zielgefäßes) entscheidend. Der klinische Verlauf wird am besten durch MACE (major adverse cardiac events, wie z.B. Tod, Herzinfarkt, instabile Angina, einschl. TVR) charakterisiert.

Die Brachytherapie hat in 8 kontrollierten Studien ihre Wirksamkeit bei In-Stent-Restenosen bewiesen. Bei de-novo-Stenosen fand sich lediglich in PREVENT eine signifikante Reduktion, BETAMED war leider nicht placebokontrolliert, und in BETACATH zeigte sich sogar eine signifikante Verschlechterung.

Welchen Patienten sollte in der nächsten Zeit eine intravaskuläre Brachytherapie vorgeschlagen werden ?

Unter den verschiedenen Typen der Rezidivstenose ist das Hauptproblem die langstreckige in-Stent-Restenose und besonders dann, wenn sie wiederholt auftritt. Von den theoretischen Vorbedingungen wäre dieses Patientenkollektiv für eine intravaskuläre Brachytherapie besonders gut geeignet: Die Ergebnisse der Verhinderung einer Intimaproliferation sind umso besser, je aggressiver die Proliferation in dem zu behandelnden Gewebe ist. Ein weiterer Vorteil ist in der Tatsache begründet, dass durch die zuvor vorgenommene Stentimplantation das Risiko einer Aneurysmabildung (bislang nur bei sehr hohen Strahlendosen >50Gy in der CONDADO-Studie beobachtet) nach Bestrahlung reduziert wird. Außerdem wird ein Schrumpfungseffekt auf die Adventitia infolge der Bestrahlung nicht zu einer Verkleinerung des Lumens führen, da dieser Effekt durch den Stent verhindert wird. Allerdings verhindern implantierte Stents auch mögliche strahleninduzierte Lumenerweiterungen infolge positiven Remodelings. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt gibt es keine ausreichende Begründung, um de-novo-Stenosen nach einer Ballonangioplastie oder Stentimplantation einer Brachytherapie zuzuführen.

Beta- oder Gamma-strahlen für die Brachytherapie ?

Die längeren Erfahrungen gibt es bei der intravaskulären Brachytherapie mit dem Einsatz der Gammastrahlen. Hier liegen inzwischen Ergebnisse über einen Zeitraum von 3 Jahren nach Bestrahlung (SCRIPPS-1-Studie) vor. Die neueren Studien sind nahezu alle - wegen des leichteren Umganges mit der Strahlenquelle— mit Betaemittern durchgeführt worden. Beide Strahlenarten haben den Nachweis der Reduktion von Rezidivstenosen (und damit ihrer Wirksamkeit) erbracht. Für Betastrahlen gibt es zwei Dosisfindungsstudien, die eine Dosiswirkungsbeziehung erkennen lassen. Einen direkten Vergleich zwischen den beiden Strahlenarten gibt es für die intravaskuläre Brachytherapie bisher nicht.

Zur intravaskulären Bestrahlung gehören auch intravaskuläre Bestrahlungen mit offenen Radionukliden, die „umhüllt“ (aber nicht umschlossen) zur Nutzung der emittierten Beta-, Gamma- oder Röntgen-Strahlung im Gefäß lokal appliziert werden. Dieses sind z.B. Ballonkatheter, die mit flüssigen oder gasförmigen radioaktiven Stoffen gefüllt werden, oder Ballonkatheter, in deren Wandung eine radioaktive Schicht (z.B. P-32-Membran) eingearbeitet ist. Weiterhin gehören zur Brachytherapie auch radioaktive Stents.

Welche Dosis sollte angewandt werden ?

Für die klinischen Studien sind bisher Dosen von 8 Gy für die äußere Gefäßwand und 30 Gy für die innere Gefäßwand angewandt worden. Aus Tierversuchen stammt die Empfehlung, dass die mittlere Dosis der Bestrahlung zwischen 12 und 18 Gy in 2 mm Tiefe betragen sollte. Die Europäische Dosisfindungsstudie war eine prospektive Studie, in der randomisiert die Strahlendosis nach PTCA bzw.

(Fortsetzung von Seite 3)

nach PTCA + Stent zwischen 9 und 18 Gy betrug. In der Gruppe, in der lediglich eine PTCA durchgeführt wurde, war eine klare Abhängigkeit der Rezidivstenoserate von der Strahlungs-dosis zu erkennen: Bei 18 Gy war diese mit nur 3,9 % am niedrigsten, bei 9 Gy mit 21,8 % am höchsten. Patienten, die wegen eines ungenügenden Dilatationsergebnisses einen Stent erhielten und zusätzlich eine Strahlendosis, profitierten allerdings nicht von der zusätzlichen Bestrahlung. Detaillierte Überlegungen zur Frage der optimalen Strahlendosis bei der intravaskulären Brachytherapie werden in Kürze in Zusammenarbeit mit der DEGRO (Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie) veröffentlicht.

Bisher ungelöste Fragen der intrakoronaren Brachytherapie

1. Überlegungen zum Wirkmechanismus

Gewebsmaterial aus restenosierenden Bereichen zeigt nur sehr wenig proliferierende Zellen. Da der Mechanismus der Bestrahlung aber vermutlich auf die Inaktivierung von Zellen abzielt, die sich aktiv teilen, besteht Erklärungsbedarf zum Strahlen- und molekularen Mechanismus dieser Therapie. Es gibt z.B. experimentelle Untersuchungen, die zeigen, dass bei bestrahlten Gefäßen die Apoptoserate erhöht ist. Sollten es die migrierenden und proliferierenden Zellen der Adventitia und nicht der Media sein, die bestrahlt werden müssen, so würden sich in Zukunft andere Dosisberechnungen ergeben. Solange das „Target“ der Strahlentherapie nicht eindeutig definiert ist, bleibt eine Unsicherheit in der Dosisfindung bestehen.

2. Proliferationsstimulation durch Verletzung und unterdosierte Bestrahlung

Eine Proliferationsstimulation durch unterdosierte Bestrahlung wurde klinisch erstmals an den Enden von radioaktiven Stents in größerem Maße bewusst, der

sog. „Candy-wrapper“-Effekt. Im Tierversuch wurde gezeigt, dass ein goldbeschichteter Stent, der Betaartikel emittiert, die Neointimabildung in der Schweinekoronararterie nicht etwa hemmt, sondern zu einer gesteigerten Proliferation beiträgt. Allerdings ist eine Goldbeschichtung von Stents ohne Radioaktivität bereits verbunden mit einer Zunahme der Rezidivstenoserate. Diese sog. „paradoxe“ Stimulation der Proliferation wird am ehesten durch eine Unterdosierung von Strahlung (<9Gy) hervorgerufen, wie sie an den Kanten von strahlenden Stents vorgegeben ist. Da die Kombination „Gefäßverletzung und unterdosierte Bestrahlung“ bei den radioaktiven Stents unvermeidbar ist, gelten diese heute als klinisch obsolet. Im Gegensatz zu den radioaktiven Stents kann die Kombination von Verletzung und unterdosierter Bestrahlung vermieden werden, wenn beim klassischen Afterloading die Bestrahlungslänge deutlich über der Verletzungslänge liegt (Vermeidung eines „geographic miss“). Die Missachtung dieser leider erst spät erkannten Problematik führte zu den enttäuschenden Ergebnissen von BETA-CATH und BRIE. In diesem Zusammenhang sei auf zwei Studien hingewiesen, die bei in-Stent-Restenose die Brachytherapie mit dem *cutting balloon* kombinierten und niedrige Restenoseraten beobachteten. Aufgrund der „Rutschfestigkeit“ des *cutting balloons* in in-Stent-Restenosen wurde vermutlich die Verletzungslänge kurz gehalten und ein „geographic miss“ meist vermieden.

3. Späte Stentthrombosen

Stentthrombosen traten in einem Zeitraum von 30-90 Tagen nach intravaskulärer Brachytherapie in ca. 4-15% der behandelten Patienten auf, wenn Clopidogrel nur über 4 Wochen gegeben wurde. Es wird vermutet, dass der endogene Schutz vor einer Stentthrombose, nämlich die Überziehung des implantierten Materials mit Endothel bzw. einer Neointima nicht oder nur sehr langsam stattfinden kann. Diese unzureichende und verzögerte Regeneration wä-

re eine direkte Folge der Bestrahlung und stellt somit ein höheres Risiko für Thrombosen in der Folgezeit dar. Allerdings war diesbezüglich unter verlängerter Clopidogrelgabe nach ca. 8 Monaten sowohl in START als auch in BETCATH kein Unterschied mehr zwischen Placebo und Brachytherapie zu beobachten. Dennoch kann es in Einzelfällen auch bis zu einem Jahr nach Brachytherapie zu einem Gefäßverschluss kommen, auch wenn kein neuer Stent bei der Brachytherapie implantiert wurde. Aus diesem Grund ist zu überlegen, ob nicht grundsätzlich nach Brachytherapie Clopidogrel für ein ganzes Jahr verabreicht werden sollte.

4. Zeitliche Verschiebung des Rezidivstenoseprozesses ?

Unser bisheriges Wissen über den zeitlichen Ablauf der Rezidivstenosierung nach Ballonangioplastie, nach Rotablation, nach Atherektomie und nach Stentimplantation geht davon aus, dass dieser Prozess nach 6 Monaten abgeschlossen ist. In der Folgezeit wird sogar häufig eine erneute Größenzunahme des Lumens ohne erneute Intervention in dem behandelten Gefäß gesehen. Nach zusätzlicher Brachytherapie liegen ausreichende Informationen noch nicht vor. Erste Anzeichen für eine zeitliche Verschiebung des Rezidivstenoseprozesses ergeben sich aus den 3-Jahres-Daten der SCRIPPS-1-Studie, da bei den bestrahlten Patienten eine leichte Zunahme des „late loss“, d.h. der späten Intimahyperplasie zwischen 6 Monaten und 3 Jahren beobachtet wurde.

Gezielte Untersuchungen an humanen glatten Gefäßmuskelzellen weisen darauf hin, dass diese Zellen durch Bestrahlung langfristig in ihrer Fähigkeit zur Teilung gehemmt werden. Allerdings ist die folgende Repopulation der überlebenden Zellen und damit die Zeit bis zum Auftreten der Rezidivstenose um den Faktor 6 - 8 verlängert. Diese Untersuchungen lassen eine Dosisabhängigkeit des Effekts erkennen und damit eine zeitliche Verschiebung der Rezidivstenosierung (bei 13 Gy: 36 Monate, bei

(Fortsetzung von Seite 4)

bei 15 Gy: 43 Monate). Man könnte daher annehmen, dass mit der Brachytherapie die In-stent-Rezidivstenose zwar zeitlich verschoben werden kann, ohne letztlich den Prozess komplett zu unterbinden. Allerdings werden dann die Zeitintervalle notwendiger Interventionen deutlich länger.

Aus den offenen Fragen ergeben sich Vorschläge zum Umgang mit der intravaskulären Brachytherapie als interventionellem Ansatz zur Verhinderung der Rezidivstenose:

- A) Vorerst sollte die Anwendung der intravaskulären Brachytherapie auf Patienten begrenzt bleiben, die ein besonders hohes Risiko zu einer Rezidivstenose haben und bei denen die Wahrscheinlichkeit, von dieser neuen Therapieform zu profitieren, dementsprechend hoch ist. Dies sind nach dem bisherigen Wissen insbesondere Patienten mit diffusen Rezidivstenosen im Stent und vor allem solche Patienten, bei denen wiederholt Rezidive auftreten.
- B) Für de-novo-Stenosen ergibt sich derzeit keine gesicherte Indikation. Wichtig

sind weitere Studien bei de-novo-Stenosen mit längeren Strahlenquellen (Vermeidung eines geographic miss), insbesondere bei erhöhtem Restenoserisiko, wie z.B. langen Stenosen und kleinen Gefäßen, insbesondere bei Diabetes mellitus.

- C) Aufgrund der bisher noch unzureichenden Datenlage sollten alle Patienten in ein Register aufgenommen werden. Sollte sich die Vermutung bestätigen, dass die Brachytherapie den Rezidivstenoseprozess lediglich zeitlich verschiebt, ist die standardisierte Überprüfung der Rezidivstenoserate nach 6 Monaten unzureichend. Vielmehr müssen die Ergebnisse der Brachytherapie über mindestens 5 Jahre verfolgt werden. Erst wenn alle Patienten in einem einheitlichen Register (in Deutschland: IST-Register (Intrakoronare-Strahlentherapie), geführt vom IKKF München) erfasst sind, können zeitlich auch (nach Abschluss von Studien) auftretende Rezidivstenosierungen dieser neuen Therapieform zugeordnet werden.

D) Die adjuvante Therapie mit Plättchenhemmstoffen (ASS+Clopidogrel) sollte länger (mind. 6 Monate) und intensiver sein als bisher nach Stentimplantation üblich, eventuell sogar grundsätzlich für ein ganzes Jahr.

- E) Die intravaskuläre Brachytherapie erfordert eine intensive Zusammenarbeit von Kardiologen, Strahlentherapeuten oder Nuklearmedizinern und Medizinphysikern. Dabei müssen die Strahlenschutzverordnung (Par. 9, Abs.3 StrSchV) der Leitlinie der DGMP und die Empfehlungen der Strahlenschutzkommission eingehalten werden.

Positionspapier zur intrakoronaren Brachytherapie.

R. Dietz, S. Silber, D. Baumgart, C. Hehrlein, U. Tebbe im Auftrag der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie.

Bearbeitet im Auftrag der Kommission für klinische Kardiologie (R. Dietz, M. Gottwick, B. Levenson, T. Meinertz, A. Osterspey, J. Senges, R. Strasser, K. Werdan, ausserdem G. Arnold, D. Behrenbeck, E. Fleck, H.J. Trappe)

Originaltext einschl. Tabellen und Literaturnachweis bei der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie auf Anfrage.

Zusammenfassung

Die intrakoronare Brachytherapie ist das zur Zeit einzige Verfahren in der interventionellen Kardiologie neben der Stentimplantation, mit dem Rezidivstenoseraten verringert werden können.

Der Goldstandard für die Verminderung von Rezidivstenoseraten bei de-novo-Stenosen ist der Stent. Wird ein Stent in eine de-novo-Stenose implantiert, macht eine zusätzliche Bestrahlung zum heutigen Zeitpunkt wenig Sinn.

Für die Behandlung der In-Stent-Rezidivstenose ist dagegen die Anwendung der intravaskulären Brachytherapie ein Fortschritt: Wiederholte Rezidive in diesem Gefäßbereich können mit diesem Verfahren deutlich reduziert werden. Wichtig ist, dass die Nachbeobachtungszeiten im Moment noch zu kurz sind und dass die Kombinationstherapie mit Clopidogrel und für einen Zeitraum von mindestens 6 Monaten fortgesetzt werden muss.

Die Implantation eines neuen Stents im Rahmen der endovaskulären Brachytherapie sollte allerdings möglichst vermieden werden. Sollte doch ein Stent implantiert worden sein, ist die Kombination von ASS und Clopidogrel über einen Zeitraum von mindestens 12 Monaten zu verabreichen.

Das Zeitintervall zwischen erneuter PTCA bei einer In-Stent-Rezidivstenose und Brachytherapie sollte kurz sein, d.h. < 5 Tage betragen.

Alle Patienten, die eine intrakoronare Brachytherapie erhalten haben, sollten in ein Register aufgenommen werden.

GEC-ESTRO CONSENSUS MEETING ON BREAST CANCER: TO BOOST OR NOT TO BOOST AND HOW TO DO IT

In der Vergangenheit waren die Meinungen über die Notwendigkeit eines Boostes beim Mammakarzinom sehr unterschiedlich. Zumeist wurde der Boost traditionsgemäß durchgeführt oder auch nicht. Das im Juni in Stresa/Italien von der Vereinigung der europäischen Brachytherapeuten (GEC-ESTRO) durchgeführte Consensus-Meeting sollte die Indikationen aufzeigen, die Möglichkeiten der Durchführung einer interstitiellen Implantation und die qualitätssichernden Maßnahmen.

Methodik:

Anhand von 6 Fragen wurden die Meinungen von Experten im Rahmen von Vorträgen und Panel discussions eingeholt. Dabei wurde auch dem Auditorium die Möglichkeit zur Meinungsäußerung und Erfahrungsaustausch gegeben. Bei Ende jeder Sitzung zu einer dieser 6 Fragen wurde über bestimmte Inhalte abgestimmt und damit ein Consensus eingeholt. Die 6 Fragen betrafen die Indikation zum Boost, die Definition des Zielvolumens, insbesondere in Bezug auf den Resektionsrand, die Frage nach der alleinigen Brachytherapie nach brusterhaltender Operation, die Frage nach der Dosierung des Boostes auch unter Einbeziehung der in-situ-Karzinome, ferner die

minimalen Anforderungen für die Lokalisation des Zielvolumens und die Diskussion über die optimale Boostmethode in Abhängigkeit von der Tumorbettlokalisierung.

Ergebnisse:

Die randomisierten Studien von Lyon, der EORTC und aus Nizza beweisen die Überlegenheit eines Boostes speziell bei jüngeren Patientinnen. Das Festlegen des Zielvolumens steht in Abhängigkeit von der Distanz des Resektionsrandes zum Primärtumor und einer allfälligen extensiven intraductalen Komponente. Brachytherapie allein sollte nur in Studien durchgeführt werden und nur bei Patientinnen mit guten prognostischen Faktoren. Die Boostdosis wird in Abhängigkeit zum Status der Resektionsränder gesetzt. Bezüglich der minimalen Anforderungen für die Zielvolumenlokalisierung wird die Empfehlung zur Verwendung von Klips und CT - bzw. MR-Planung gegeben. In Institutionen, in denen Klips und CT-Planung nicht möglich sind, ist es notwendig, mit den diagnostischen Radiologen als auch dem Operateur in guter Kommunikation zu stehen und von diesen entsprechend genaue Beschreibungen (Mammographie, Sonographie, OP-Bericht) anzufordern. Oberflächliche Zielvolumina können in-

terstitiell mit LDR oder PDR sowie mit Elektronen geboostet werden. Bei tiefer gelegenen Zielvolumina ist eine interstitielle Implantation (LDR,PDR,HDR) vorzuziehen. Auch die intraoperative Implantation von Kathetern wurde als Möglichkeit erwähnt.

Schlussfolgerungen:

Es wurden somit die Kriterien für die Indikation und für die Durchführung eines interstitiellen Boostes in der brusterhaltenden Therapie des Mammakarzinoms erarbeitet. Die Experten haben gemeinsam mit dem Auditorium zu einer weitgehend einheitlichen Meinung gefunden. Diese Erkenntnisse werden als Empfehlung in der Zeitschrift der ESTRO (Radiother.Oncol) publiziert werden.

Bericht über das GEC-ESTRO Consensus Meeting on breast cancer: To boost or not to boost and how to do it.

Juni 2001, Stresa, Italia

Erik Van Limbergen, Leuven

Josef Hammer, Linz

Abstract 2. Gemeinsame Brachytherapiekonferenz der ÖGRO/DEGRO/SASRO, Wien, 1./2.Dez.2001

Kommentar aus der Redaktion

Der vorliegende Konsensus der GEC-ESTRO, welcher gemeinsam von einem Expertenteam unter Mitwirkung zahlreicher weiterer Fachleute erarbeitet worden ist, bestaetigt den Trend zur individualisierten Behandlungsindikation einzelner Zielvolumina beim Mammakarzinom

Insbesondere aus der nahezu 6000 Patientinnen einschließenden EORTC Studie wird erkennbar, dass der Nutzen durch und damit die Indikation zur Boostbestrahlung ähnlich wie die Indikation zur Axillabestrahlung von einer Reihe von Prognosefaktoren abhaengt. Dies sind neben dem Alter (+- 50 Jahre) die Größe des Primärtumors, das Ausmass des Lymphknotenbefalls, das Grading, der Rezeptorstatus sowie weitere Faktoren, welche Rückschlüsse auf die Wachstumsaggressivität des jeweiligen Tumorklons zulassen.

Handelt es sich um einen Boost bei tief in der Brust gelegenen Tumoren, kommt es durch den Einsatz der Brachytherapie seltener zu Spätreaktionen der Haut wie Hyperpigmentierung, Teleangiektasien etc..

Da die kosmetischen wie auch die tumorkontrollbezogenen Ergebnisse der interstitiellen Behandlung vorzüglich sind, sollte im Rahmen arbeitsgruppenspezifischer Diskussionen dem Einsatz der Brachytherapie intraoperativ oder postoperativ mehr Raum gewidmet werden.

J.S. Zimmermann

PHASE-II-STUDIE: ALLEINIGE PDR/HDR- BRACHYTHERAPIE BEI PT1/2PNO MAMMAKARZINOM

In der vorliegenden multizentrischen Studie werden die Durchführbarkeit, Toxizität, kosmetisches Ergebnis und lokale Kontrolle bei alleiniger interstitieller Brachytherapie des Tumorbettes, nach brusterhaltender Operation in der Subgruppe der an einem Mammakarzinom erkrankten Frauen mit niedrigem Rezidivrisiko untersucht.

Methodik:

Es wurden die ersten 15 behandelten Patientinnen ausgewertet, die eine alleinige interstitielle PDR- oder HDR-Brachytherapie des Tumorbettes erhielten. Einzelpulsdosen von 0,6 Gy/h über 83 Stunden (PDR) bzw. 2 x 4 Gy/die (HDR) bis zu Gesamtdosen von 49,8 Gy (PDR) bzw. 32 Gy (HDR) wurden appliziert. Die Dosen wurden auf die 85%ige Isodose der mittleren

Dosis an den Referenzpunkten spezifiziert. Bei einem mittleren Tumordurchmesser von 12 mm wurden durchschnittlich 10 Afterloadingtubes implantiert. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 6 Monate. Begutachtet wurden Durchführbarkeit, Akuttoxizität und Kosmetik.

Ergebnisse:

Perioperative Komplikationen (z.B. Infektionen) traten bei keinem der Implantierten auf. Bei 6,7% der Patientinnen (1/15) wurde eine Radio-dermatitis Grad I dokumentiert. Bei keiner der Patientinnen wurde bis zum Untersuchungszeitpunkt eine Verschlechterung der durch die Brusterhaltung geschaffenen Kosmetik verzeichnet.

Schlussfolgerung:

Die alleinige interstitielle Brachytherapie des Tumorbettes beim

LOW-Risk-Mammakarzinom ist problemlos durchführbar und führt bei sehr niedriger perioperativer Morbidität im Vergleich zur perkutanen Radiotherapie der Restbrust zu keiner erhöhten Akuttoxizität. Bis zum Untersuchungszeitpunkt kann ein relevanter Einfluss auf das kosmetische Ergebnis nicht beschrieben werden.

O.Ott, V.Strnad, J.Hammer, R.Pötter, H.Jacobs, G.Kovacs, R.Sauer: Phase-II-Studie: Alleinige PDR/HDR-interstitielle Brachytherapie bei pT1/2pN0-Mammakarzinom nach brusterhaltender Operation. Erste Erfahrungen zur Durchführbarkeit, Akuttoxizität und Kosmetik. Abstract 2. Gemeinsame Brachytherapiekonferenz der ÖGRÖ/DEGRO/SASRO, Wien, 1./2.Dez.2001

MECHANISCHE PROPHYLAXE DER VAGINALSTENOSE

Vaginale Verklebungen bis hin zur Vaginalstenose nach Strahlentherapie sind eine schwerwiegende Behandlungsfolge. Sie beeinträchtigen die Lebensqualität der betroffenen Frauen und erschweren die Verlaufsbeurteilung. Ziel der retrospektiven Auswertung war die Beurteilung der Häufigkeit sowie der Zeitpunkt des Auftretens vaginaler Veränderungen. Seit 06/00 wird ein Vaginaldilator zur Prophylaxe vaginaler Stenosen eingesetzt. Dessen Anwendbarkeit und Nutzen wurden evaluiert.

Methodik:

In die Untersuchung gingen 137 Patientinnen mit gynäkologischen Tumoren (Cervix, Corpus, Scheidenstumpfrezidive) ein (01/98-04/01). 103 Pat. (75%) erhielten

eine kombinierte Tele- und Brachytherapie. 48% konnten 1 Jahr und länger nachbeobachtet werden, bei 21% betrug der NBZ < 5 Monate. 8 Patientinnen verwenden den Vaginaldilator. Compliance, Probleme bei der Anwendung, Veränderungen im Sexualverhalten und -empfinden wurden mittels Patientenfragebogen evaluiert.

Ergebnisse:

Nach kombinierter Tele- und Brachytherapie zeigten 41% der Patientinnen vaginale Verklebungen. Nach alleiniger endovaginaler Brachytherapie oder alleiniger Teletherapie waren keine Verklebungen zu beobachten. 81% der Verklebungen traten nach frühestens 6 Wochen nach Therapieende auf. Bei keiner der Patientinnen mit Vaginal-

dilatator konnten bisher Verklebungen (mitl. Nachbeobachtung 10 Monate) beobachtet werden.

Schlussfolgerung:

Nach kombinierter Tele- und Brachytherapie wird der Vaginaldilator mit Anwendungsbeginn ab 6 Wochen nach Therapieende empfohlen.

M.Metz, A. Bayerl, B. Pakisch. Vaginalstenosen und deren Prophylaxe mittels Vaginaldilator nach Strahlentherapie gynäkologischer Tumoren. Abstract 2. Gemeinsame Brachytherapiekonferenz der ÖGRÖ/DEGRO/SASRO, Wien, 1./2.Dez.2001

Die nächste Ausgabe von

BRACHYTHERAPIE AKTUELL

erscheint Ende März 2002.

AKUTE VAGINITIS BEI UNTERLEIBSBESTRAHLUNG

Da akute Strahlenreaktionen der Vagina bei der Behandlung von gynäkologischen Tumoren meist vernachlässigt werden, sollten im Rahmen einer prospektiven Studie Auftreten, Verlauf und Schweregrad dieser radiogenen Nebenwirkung untersucht und mit zytologischen Veränderungen am Epithel korreliert werden.

Methodik: Bei 45 Patientinnen mit Karzinomen des Corpus Uteri und der Cervix Uteri wurden bei alleiniger oder kombinierter Brachytherapie insgesamt 242 Vaginalabstriche vor Beginn der Radiatio, während der Behandlung sowie ca. 6 Wochen nach Ende der Therapie entnommen. Den jeweiligen klinischen Untersuchungsbefunden und subjektiven Beschwerdeangaben der Patienten wurde der Pro-

liferationsgrad (Funktionszytologie nach Schmidt), das Ausmaß der radiologischen Zellschädigung sowie Art der bakteriellen Besiedlung (Doederlein vs. Mischflora) gegenübergestellt.

Ergebnisse: 17 Patientinnen (38%) entwickelten eine akute Strahlenreaktion Grad 1 - 3 (mod.RTOG), die bei 36 Untersuchungsterminen dokumentiert worden waren. In Abhängigkeit von der applizierten Dosis an der Schleimhaut zeigten alle Patientinnen bei kombinierter Therapie eines Corpus-Ca eine Vaginitis, 38% der Patientinnen bei alleiniger Scheidenstumpfprophylaxe und 22% der Pat. bei kombinierter Therapie eines Cervix-Ca. Lag ein hoch aufgebautes Epithel (Grad 3 n. Schmidt) vor, so wurde bei 13% der Abstriche klinisch eine Strahlen-

reaktion gesehen im Gegensatz zu 41% bei Vorliegen eines atrophischen Epithels.

Bakterielle Mischflora dominierte in allen Abstrichen von Patientinnen mit klinischer Vaginitis.

Schlussfolgerung: Insbesondere bei Patientinnen mit Corpus-Carcinom sollte bereits zu Beginn der Bestrahlung eine gezielte supportive Therapie (z. B. Hygienemaßnahmen, lokale Östriolapplikation) eingeleitet werden.

*I.B. Fraunholz, B. Schopohl, H.D. Böttcher, S. Falk:
Akute Vaginitis bei der Radiotherapie von gynäkologischen Tumoren
Abstract 2. Gemeinsame Brachytherapiekonferenz der ÖGRÖ/DEGRO/SASRO, Wien, 1./2.Dez.2001*

SEXUELLE AKTIVITÄT NACH POSTOPERATIVER UNTERLEIBSBESTRAHLUNG

Wie verhält sich die sexuelle Aktivität nach der Bestrahlung beim Korpuserkarzinom verändert und ob es Faktoren gibt, die diese beeinflussen können.

Methodik: Im Rahmen einer postoperativen adjuvanten Behandlung des Korpuserkarzinoms erhielten alle Patientinnen eine vaginale Brachytherapie (BT) und stadienadaptiert zusätzlich eine perkutane Bestrahlung (GD 40-56 Gy) Zwischen 6/92-12/94 wurden 79 Pat. zusätzlich mit BT (Einzeldosis 6 - 7,5 Gy) behandelt (Gruppe 1). Von 1/95-12/97 wurden 145 Pat. mit Einzeldosen von 4 Gy behandelt. Gleichzeitig wurden alle Pat. mit einem topischen Östrogen (Promestrien)

behandelt.

Ergebnisse: Zu Beginn der Therapie waren 33/79 Patienten der Gruppe 1 (42%) und 62/145 Patienten der Gruppe 2 sexuell inaktiv. Während in Gruppe 1 24/79 Pat. (30%) 1 Jahr nach Therapie keinen Geschlechtsverkehr mehr hatten und weitere 15/79 Pat. (19%) eine signifikante Reduktion der Frequenzangaben, wurden in Gruppe 2 14/145 Pats (9,5%) inaktiv und weitere 34/145 Pat. (23,5%) reduzierten ihre Aktivität deutlich. Dieselbe Aktivität wie vor der Therapie behielten in Gruppe 1 nur 7/79 Pat. (9%), in Gruppe 2 hingegen 35/145 Pat (24%). Die Unterschiede sind statistisch signifikant ($p=0.001$). Besonders ausgeprägt zeigten sich die

Unterschiede bei Pat. < 65 J..

Schlussfolgerung:

Nach postoperativer Bestrahlung bei Korpuserkarzinom kam es zu einer deutlichen Reduktion der sexuellen Aktivität. Eine Reduktion der Einzeldosis in den einzelnen Sitzungen sowie die Applikation von topischem Östrogen reduzierte diese Nebenwirkung signifikant.

*Ch. von Briel, R.Mini, R.H. Greiner:
Sexuelle Aktivität vor und nach HDR-Brachytherapie der Vagina wegen Corpus Karzinom
Abstract 2. Gemeinsame Brachytherapiekonferenz der ÖGRÖ/DEGRO/SASRO, Wien, 1./2.Dez.2001*

Kommentar aus der Redaktion:

Die Arbeiten aus Wien, Bern und Frankfurt verdeutlichen den Wert einer therapiebegleitenden Hygiene und medikamentöser und mechanischer supportiver Therapie. Neben der Reduktion der Einzeldosen können Akutreaktionen des vaginalen Epithels wie auch möglicherweise subakut auftretende Veränderungen wie vaginale Stenosen und Atrophien durch therapiebegleitende Maßnahmen beeinflusst werden.

Für den Strahlenbiologen und strahlenbiologisch interessierten Strahlentherapeuten werfen die Ergebnisse erneut die Frage auf, ob es sich bei der vaginalen Atrophie und insbesondere der vaginalen Stenose nicht vielleicht doch um sog. *konsequente Spätwirkungen* handelt, die durch verbesserte Supportivstrategien zu beeinflussen sind.

Topisch applizierten Östrogenen kommt demnach eine grössere Bedeutung zu als bislang angenommen.

J.S. Zimmermann