Ein Interview von Dr. Nik Hauser mit Prof. Dr. med. Stephan Bodis, Chefarzt Radioonkologie am Kantonsspital Aarau

Entwicklungen und Optionen der Strahlentherapie beim Mammakarzinom

Prof. Dr. med. Stephan Bodis
Chefarzt Radioonkologie, Kantonsspital Aarau und Leitender Arzt Radioonkologie, Universitätsspital Zürich

Prof. Dr. med. Stephan Bodis studierte Medizin in Freiburg und Basel und schloss das Studium 1984 in Basel ab. Die Promotion erfolgte 1985. Seine Ausbildung absolvierte er mit Ausbildung in Innerer Medizin und Onkologie am Kantonsspital Baden und am Universitätsspital Zürich, gefolgt von einer Radio-Onkologischen Ausbildung in Paris und an der Harvard Medical School in Boston mit zusätzlicher Forschungstätigkeit (Dana Faber, MIT). Von 1995 bis 2003 war Prof. Stephan Bodis in der Radioonkologie am Universitätsspital in Zürich tätig. Seit 2003 leitet er als Chefarzt die Radioonkologie des Kantonsspitals Aarau, seit einigen Jahren das RadioOnkologieZentrum KSA-KSB. Prof. Stephan Bodis ist Mitglied in nationalen und vielen internationalen Fachgesellschaften und das Zentrum wurde zum ersten europäischen Studienmitglied der RTOG (Radiotherapy Oncology Group) ernannt.

Frauenheilkunde aktuell: *Das Konzept der Strahlentherapie gehört heute fest zum integralen Bestandteil der adjuvanten Mammakarzinombehandlung. Dies beinhaltet die lokale Therapie nach Brusterhaltung und die Radiatio der Thoraxwand in gewissen Situationen. Ist die Radiotherapie für diese Situationen heute fest definiert und ein Standardvorgehen ohne wenn und aber und ohne individuelle Anpassungsoptionen?*

Prof. Stephan Bodis: Es gibt ein Standartvorgehen, aber das ist in Bewegung. Zwei wichtige Datensäulen definieren dieses Vorgehen: Diverse Studien mit 20–30 Jahren Nachbeobachtungszeit haben gezeigt, dass das Lokalrezidivrisiko durch die Bestrahlung um durchschnittlich ca. 65 % gesenkt wird. Mit einer „gepoolten“ Datenanalyse konnte gezeigt werden, dass nach 15 Jahren die Brustkrebs-spezifische Mortalität um absolut 5 % gesenkt wird.
Die adjuvante Radiotherapie hat sich bewährt. Sie wurde sukzessive seit 1980 weiterentwickelt. Aktuell gibt es für mich ein paar wichtige Entwicklungen die zur Verbesserung des Überlebens bei Diagnose einer Mammakarzinom-Erkrankung beitragen können. Der Fokus liegt sicher auf dem Prinzip des „multimodality treatment“. Das heisst, dass man mit der Diagnosestellung ein interdisziplinäres Vorgehen plant mit optimaler Kombination von Operation, Systemtherapie und der technisch bestmöglichen Radiotherapie.
Es existieren heute auch Verbesserungsoptionen für die lokoregionäre Kontrolle. Als Stichwort nenne ich die Bestrahlung der Mammaria interna Lymphknoten in definierten Situationen. Die Bestrahlungstechnik für diese Indikation erfordert grosse Sorgfalt. Aeltere Daten zeigen, dass sich bei einer ungenügenden Technik wegen den Langzeitwirkungen (u.a kardiale Toxizitäten) der Vorteil dieser elektiven/therapeutischen Bestrahlung aufhebt. Eine Verbesserung der Lokalkontrolle konnte auch

dank dem gezielteren Einsatz des Tumorbett Boostes erreicht werden. Aber auch hier gibt es viele Optionen und noch offene Fragen: Wann? Wie? Dosis? Weitere Optimierungen gibt es für die Patientinnen mit der Radiotherapiedauer. Eine ein- bis drei-wöchige Therapieverkürzung kann dank der hypofraktionierten Bestrahlung erzielt werden. Hypofraktionierung gibt es für die Ganzbrustbestrahlung (evidenzbasiert), die Teilbrustbestrahlung (mit Vorteil noch in klinischen Studien) oder auch mit integriertem Boost während der Ganzbrustbestrahlung (Laufende RTOG/NRG-Studie). Bei diesen Methoden mit teilweise deutlich höheren Tagesdosen braucht es moderne Technologie und ein rigides QA-Programm. Beides ist in den Schweizer Radioonkologiezentren vorhanden.

Frauenheilkunde aktuell: *Können Sie uns die Möglichkeiten einer Teilbrustbestrahlung erläutern?*

Prof. Stephan Bodis: Es gibt die interstitielle Multikatheter Brachytherapie, die intrakavitäre Ballonkatheter-Brachytherapie, die intraoperative Bestrahlung mit Elektronen, die intraoperative Bestrahlung mit Photonen oder die postoperative perkutane Radiotherapie. Die intraoperativen Verfahren benötigen Infrastruktur und entsprechendes Personal im Operationssaal. Die interstitielle Therapie bedingt einen einwöchigen Spitalaufenthalt. Das letztgenannte Verfahren, die postoperative perkutane Teilbrustbestrahlung, kann ambulant durchgeführt werden. Einige der Verfahren sollten nur innerhalb klinischer Studien angeboten werden.

Frauenheilkunde aktuell: *Was sind die Vorteile und Nachteile einer Brachytherapie?*

Prof. Stephan Bodis: Ein Teil der Bestrahlung findet im Operationssaal statt mit radioonkologischem Fachpersonal. Das ist eigentlich banal, weil „nur“ eine leicht längere OP-Zeitbenutzung nötig ist – aber für die Radioonkologie kann dies einen Effizienzverlust bedeuten. Es braucht dazu ein neues Team und eine spezielle Einsatzplanung. Die interstitielle Brachytherapie gehört aus meiner Sicht nur in die Hände von spezialisierten Teams. Dieser Therapiemodus kann nicht „nebenbei“ durchgeführt werden. Es braucht hierzu eine spezielle Logistik, spezielle Fachexpertise und ist, nach meiner Meinung, nur dann sinnvoll, wenn diese Therapie als Schwerpunkt angeboten wird. Nur wenige Kliniken in Europa bieten dieses Verfahren an. Da diese Logistik aber aufwändig bleibt, wird die Bedeutung dieser Technik in den nächsten 10 Jahren eher abnehmen.

Frauenheilkunde aktuell: *Wieviele Katheter müssen für die interstitielle Brachytherapie gelegt werden?*

Prof. Stephan Bodis: Im Allgemeinen müssen sechs bis acht Katheter gelegt werden. Dies sind Plastikhohlröhrchen die repetitiv mit einem radioaktiven Material geladen werden. In den gängigen Verfahren wird das zweimal täglich während fünf aufeinander folgenden Tagen gemacht. Die Patientinnen sind während dieser Zeit hospitalisiert.

Frauenheilkunde aktuell: *Wie sind die kosmetischen Ergebnisse der Brachytherapie zu beurteilen? Gibt es negative Auswirkungen auf das kosmetische Resultat?*

Prof. Stephan Bodis: Die Studienergebnisse zeigen, dass die kosmetischen Ergebnisse in etwa äquivalent sind. Entscheidend ist sicher, dass die Patientinnen sorgfältig ausgewählt werden.

Frauenheilkunde aktuell: *Für welche Patientinnen empfehlen Sie diese Methode heute eher?*

Prof. Stephan Bodis: Es ist heute akzeptiert, dass sich für die alleinige Brachytherapie vor allem Patientinnen mit kleineren, gut lokalisierten Tumoren, die nicht unmittelbar an der Oberfläche sind, eignen. Die Indikation sollte auf Grund der bisherigen Resultate noch zu-

rückhaltend gestellt werden. Weniger Bedenken gibt es für den Brachytherapie-Boost.

Frauenheilkunde aktuell: *Wechseln wir nun zur hypofraktionierten Bestrahlung. In den aktuellen START-Studien konnte gezeigt werden, dass die hypofraktionierte Bestrahlung ein Gewinn für die Patientin sein kann. Reduziert diese Technik die Zeitdauer und somit den Aufwand für die Patientin, ohne eine Einbusse auf das Outcome in Kauf nehmen zu müssen?*

Prof. Stephan Bodis: Es gibt praktisch keinen Haken. Initial war man sehr vorsichtig. Vielleicht nochmals aus dem historischen Verständnis heraus: die perkutane Radiotherapie hat sich trotz vielen Warnrufen von chirurgisch-gynäkologischer Seite her sukzessive durchgesetzt. Man hatte lange Angst, die Hypofraktionierung einzuführen. Die Hauptbefürchtungen waren eine schlechtere Tumorkontrolle und vor allem ein potentiell schlechteres kosmetisches Ergebnis. U.a. der Ontario-Trial hat gezeigt, dass es funktioniert – sogar hervorragend. In diese Studie wurden allerdings nur nodal-negative low-risk Patientinnen eingeschlossen. Patientinnen mit voluminösen Brüsten wurden ausgeschlossen. Mit verbesserter Technologie haben dann die englischen START-Studien die kanadischen Daten bestätigt und diese Bedenken ausgeräumt. Heute kann man sagen, dass **Hypofraktionierung praktisch für alle Patientinnen möglich** ist. Eine kleine Einschränkung besteht jedoch, da bei diesen Studien kein Boost verwendet wurde. Wir wissen aber, dass der Boost, vor allem in Mittel- und Hochrisikosituationen, ein wesentlicher Bestandteil der Gesamttherapie ist und somit in diesen Situationen noch eine gewisse Vorsicht geboten ist.

Frauenheilkunde aktuell: *Zusammenfassend können wir festhalten, dass die Rezidivrate nicht verschlechtert wird, die applizierte Dosis absolut geringer ist und das Nebenwirkungsprofil inklusive kosmetischem Ergebnis keinen Nachteil erfährt. Wie sieht es aus in der Schweiz? Wird diese Therapieform häufig durchgeführt und gibt es viele Strahlentherapiezentren, die diese anbieten?*

Prof. Stephan Bodis: Es hat Zeit gebraucht und zusammenfassend würde ich sagen, dass in den letzten fünf Jahren etwa die Hälfte der Patientinnen aus meiner Sicht qualifizieren würden für die Hypofraktionierung und auch hypofraktioniert bestrahlt werden – Tendenz zunehmend.

Frauenheilkunde aktuell: *Also ein Verfahren, das sich am etablieren ist und sich durchzusetzen scheint?*

Prof. Stephan Bodis: Ja.

Frauenheilkunde aktuell: *Gibt es Patientinnen in der adjuvanten Situation nach brusterhaltender Therapie, denen man definitiv diese Bestrahlungsmethode empfehlen sollte?*

Prof. Stephan Bodis: Ich würde es so formulieren: da die Hypofraktionierung mindestens logistische Vorteile hat, nämlich eine dreiwöchige Therapie anstatt einer fünfwöchigen, darf man diese Therapie den Patientinnen in den Niedrig-Risikosituationen primär anbieten.

Frauenheilkunde aktuell: *Die Konzeptentwicklung der Therapien beim Mammakarzinom zeigt die Tendenz „weniger ist besser“: operativ weniger, systemisch weniger. Überbehandlungen sollen möglichst verhindert werden. In der Strahlentherapie zeigt sich der gleiche Trend. Gibt es Patientinnen, die vielleicht doch gar keine Strahlentherapie mehr brauchen nach brusterhaltender Therapie.*

Prof. Stephan Bodis: Das ist eine wichtige Frage. Diese Untersuchung wurde schon mehrmals durchgeführt, häufig in kleineren monozentrischen Phase II Studien. Interessanterweise haben wir noch keine schlüssigen Daten. Es wurden Patientinnen mit niedrigem Risikoprofil angeschaut. Das sind im allgemeinen Patientinnen

im Alter über 60–70 Jahre mit T1-Tumoren, M0, Hormonrezeptoren positiv, invasiv duktaler Subtyp, G1, R0, BRCA negativ und ohne Blut- und Lymphgefässinvasion – also wirklich das niedrigste Risikoprofil. Einige dieser Studien mussten frühzeitig abgebrochen werden, weil mehr Rezidive auftraten als vorausgesagt. Aktuell läuft eine einzige randomisierte Studie – allerdings wurde diese aufgrund einer schlechten Rekrutierung geschlossen. Diese Daten müssen abgewartet werden. Ich bin davon überzeugt, dass es in den niedrigsten Risikosituationen möglich ist, zukünftig mindestens auf die Ganzbrustbestrahlung zu verzichten. Eine korrekt durchgeführte adjuvante endokrine Therapie könnte aber zwingend sein. Dies ist aber einfach noch nicht evidenzbasiert.

Frauenheilkunde aktuell: *Nochmals zurück zum Konzept der intraoperativen Bestrahlung. Wir haben es vorhin schon kurz angesprochen: die Therapie ist aufwändiger, es braucht OP-Zeit und Technik im OP. Kann man zusammenfassend sagen, dass dieser Aufwand trotzdem nur den Boost ersetzt?*

Prof. Stephan Bodis: Ich glaube, das ist die kontroverseste aller Fragen. Ich probiere es kurz zusammenzufassen: Das Prinzip ist bestechend. Das Prinzip ist auch an tausenden von Patientinnen getestet worden: Stichwort Target A-Studie. Das ist das Gesamtkonzept der intraoperativen Bestrahlung mit Photonen. Bei der Target B-Studie wurde nur der Boost angeschaut. Es sind sehr sorgfältig durchgeführte, randomisierte, Multizenter-Studien. Mit der Betrachtung des Langzeit Follow-up muss man noch vorsichtig sein. In den Studien sind hochselektionierte Patientinnen – und bei dieser Population kann sich diese Therapie etablieren. Es wird aber Zeit brauchen, da die optimale Fraktionierung noch nicht klar ist, das zu bestrahlende Volumen ist nicht klar definiert und es gibt verschiedene Risikofaktoren. Was mir Sorge macht, ist dass im Langzeit Follow up des Eliot-Trials mit der intraoperativen Elektronen-Therapie doch deutlich mehr Lokalrezidive beobachtet wurden, als mit der perkutanen Radiotherapie. Die Target-Studie hat das so nicht bestätigen können. Es ist jedoch auch hier ein Trend vorhanden. Im Moment möchte ich die intraoperative Bestrahlung noch nicht als evidenzbasierte Alternative benennen und anbieten. Als Option könnte es eine gewisse Attraktivität bekommen – ich glaube an das Boost-Konzept und dort ist es wirklich eine spannende Option.

Frauenheilkunde aktuell: *Die Operateure werden zurückhaltender bei der operativen Therapie der Axilla. Wie kritisch beurteilen Sie diese Entwicklung – könnte dies in der Praxis zu einer Ausdehnung der Bestrahlungsfelder und -intensitäten führen?*

Prof. Stephan Bodis: Auch das ist eine ganz wichtige Frage. Ich glaube, es gibt drei Trends: zum einen hält man relativ lang am Traditionellen fest, weil eben die Radiotherapie und die lokoregionäre Therapie eine gewisse Erfolgspflicht hat und die Angst vor den Toxizitäten mit dem Fortschritt der Technologie kleiner geworden ist. Zum Zweiten kann die Radiotherapie, wenn sie natürlich bessere Vorgaben bekommt bezüglich Risikovolumen, selektiver werden. Und drittens besteht auch die Möglichkeit, dass mit besserer Kenntnis der Biologie auch die Radiotherapie deeskaliert angeboten werden kann. Dies bedeutet ein kleineres Volumen und/oder weniger Sitzungen – also wieder die Option der Hypofraktionierung. Die Guidelines sind kontrovers. Es gibt Guidelines, gerade in den europäischen und nordamerikanischen Gesellschaften, welche bei (multiplen) positiven axillären Lymphknoten noch empfehlen, relativ grosszügig zu bestrahlen, dh. das Strahlenfeld nach supraklavikulär und selektiv auch in Richtung Arteria mammaria interna auszudehnen. Es gibt aber auch andere Richtlinien die sagen, erst ab einer gewissen Anzahl von Lymphknoten und einem gewissen biologischen Risikoprofil die ausgedehntere Radiotherapie einzusetzen.

Frauenheilkunde aktuell: *Welchen Stellenwert teilen Sie der Option einer Strahlentherapie in der Rezidivsituation nach brusterhaltender Primärtherapie zu?*

Prof. Stephan Bodis: Beim Lokalrezidiv ist die Therapie der Wahl die Mastektomie. Eine erneute Radiatio der ganzen Brust ist kontraindiziert. In Ausnahmesituationen ist eine reine Tumorbettbestrahlung eventuell eine Option. Das Risiko liegt jedoch klar bei den Langzeitnebenwirkungen und dem erneuten Lokalrezidiv mit entsprechend erhöhtem systemischen Risiko.

Frauenheilkunde aktuell: *Welche Optionen können Sie beim Thoraxwandrezidiv oder bei progredienter kutaner Metastasierung im Thoraxbereich anbieten? Wann ist der Einbezug der Hyperthermie eine Option?*

Prof. Stephan Bodis: Wenn ein Thoraxwandrezidiv auftritt, ohne dass früher eine Radiatio vorgenommen wurde, dann kommt die konventionelle Thoraxwandbestrahlung zum Zug. Sollte in der adjuvanten Situation bereits bestrahlt worden sein, dann ist die kombinierte Therapie einer Radiatio mit Hyperthermie eine gute Option. Die Hyperthermie dient als Radiosensitizer. Dadurch kann bis zu 20 %–30 % der Strahlendosis eingespart werden.

Frauenheilkunde aktuell: *Ist eine kombinierte Radio-/Chemotherapie in so einer Situation, in Analogie zu anderen Karzinomentitäten, ein mögliches Vorgehen?*

Prof. Stephan Bodis: Zur Frage der kombinierten Radio-/Chemotherapie beim Rezidiv eines Mammakarzinoms liegen keine Studien zum Vergleich vor. Dies wäre als Option zu sehen und ich könnte mir beispielsweise eine Cisplatin-haltige Therapie vorstellen – dies ist aber eine Evidenz auf Level 4. Die Hyperthermie ist jedoch gerade in dieser Situation eine deutlich elegantere Variante.

Frauenheilkunde aktuell: *Herr Prof. Bodis, wir bedanken uns ganz herzlich für das Gespräch.*