

Onkologie

<https://doi.org/10.1007/s00761-020-00829-z>

© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2020



Christof Schäfer

MVZ Strahlentherapie, Barmherzige Brüder, MVZ Klinikum Straubing, Straubing, Deutschland

Wie sollte eine Strahlentherapie des Mammakarzinoms in den gegenwärtigen Zeiten der Pandemie verändert werden?

Ein Vorschlag einer nordamerikanischen Expertengruppe

Originalpublikation

Braunstein LZ, Gillespie EF, Hong L, Xu A, Bakhoum SF, Cuaron J, ... Khan AJ (2020) Breast radiotherapy under COVID-19 pandemic resource constraints—approaches to defer or shorten treatment from a Comprehensive Cancer Center in the United States. *Advances in Radiation Oncology*.

Hintergrund. Die Coronakrise hat die gesamte Gesundheitsversorgung unter erheblichen Druck gebracht. Die Behandlung dieser Infektionskrankheiten erfordert, dass besondere personelle und apparative Ressourcen für die Intensivtherapie bereitgestellt und verwendet werden. Dadurch kann es in anderen Bereichen, zum Beispiel der Behandlung onkologischer Patienten, zu Engpässen kommen. Gleichzeitig sind onkologische Patienten auch mit der Gefahr einer COVID-19-Infektion konfrontiert. Unter diesen Umständen sind das onkologische Risiko und das Infektionsrisiko gegeneinander abzuwägen. Um das infektiologische Risiko möglichst gering zu halten, müssen onkologische Therapien auf das erforderliche Mindestmaß reduziert werden. Was das für die Strahlentherapie heißt, wurde in einer aktuellen Arbeit aus Sicht des amerikanischen Gesundheitssystems untersucht.

Methodik. Ein Team aus Experten*Innen der Radioonkologie des Mammakarzinoms des Memorial Sloan Kettering Can-

cer Centers, New York, hat sich zu Beginn der COVID-19-Pandemie zusammgefunden, um Handlungsempfehlungen zu erarbeiten. Hilfestellung durch weitere Experten hat diese Arbeitsgruppe dabei auch aus anderen Ländern (aus Großbritannien, Italien und dem Libanon) erhalten. Ziel war es, eine evidenzbasierte Grundlage zu finden, wie und welche strahlentherapeutischen Behandlungen des Mammakarzinoms verkürzt oder verschoben werden können. Es sollte eine rationale Grundlage geschaffen werden, inwieweit die Strahlentherapie des Mammakarzinoms im Kontext der Coronakrise reduziert werden kann, ohne die Patientinnen zu gefährden. Als Basis diente die einschlägige Literatur. Es ging insbesondere um den Einsatz der hypofraktionierten Radiotherapie und um die Verwendung von verkürzten Bestrahlungsschemata. Bei der Literatursuche wurde das Hauptaugenmerk auf randomisierte, kontrollierte Studien des Levels 1 gelegt, gefolgt von prospektiven Beobachtungsstudien, systematischen Übersichtsarbeiten und Metaanalysen. Einzelne Landmark-Studien erhielten besondere Berücksichtigung.

Vorgeschlagene Erwägungen

Weglassen der Bestrahlung. Bei Patientinnen mit sehr günstiger Prognose (gemäß vorhandener Studienlage) kann unter Umständen auf die Radiotherapie

(RT) verzichtet werden. Es sind dies Patientinnen, die auch ohne RT eine sehr gute lokale Kontrolle haben und durch das Weglassen keinen Nachteil im Überleben haben. Dies sind vor allem nach den Autoren zwei Gruppen von Patientinnen.

DCIS: Bei Patientinnen mit mammographisch entdeckten Läsionen von <2,5 cm Größe, von geringer oder mittlerer Graduierung und mit adäquater Resektion (2 mm Randsaum) wird ein Verzicht angeraten. Vorsicht ist aber geboten bei jüngeren Patientinnen (jünger als 40 Jahre).

Invasives Karzinom: Bei Patienten (≥70 Jahre) mit günstiger Prognose (ER-positiv, pT1–2N0M0) nach sicherer R0-Resektion wird ein Verzicht der Strahlentherapie empfohlen, stattdessen können die Patientinnen eine alleinige Östrogentherapie erhalten. Auch für die Absenkung der Altersgrenze auf 65 Jahre statt 70 Jahre gibt es positive Daten aus einer großen Arbeit. Bei Patientinnen unter 65 Jahren wird nicht empfohlen, auf eine Radiotherapie zu verzichten.

Verzögerung der Strahlentherapie. Da die Pandemie in Wellen verläuft, könnte es sinnvoll sein, den Beginn einer RT zu verzögern. Bei Abflachen der Epidemie ist eine sichere Behandlung gewährleistet und es stehen dann wieder mehr Ressourcen für die radioonkologische Versorgung zur Verfügung. Solche Überle-

gungen zum Verlauf einer Epidemie sind allerdings schwierig, da die Entwicklung einer Epidemie nur schwer vorherzusagen ist.

Die Autoren schlagen vor, die RT eines DCIS bei benötigter RT bis zu 12 Wochen nach Op. zu verzögern.

Bei einer invasiven Erkrankung empfehlen sie bei Patientinnen im Frühstadium eines LK-negativen, ER-positiven Brustkrebs eine Verzögerung der RT 8–12 Wochen nach brusterhaltender Operation. Nach Einschätzung der Autoren ist dies ohne Beeinträchtigung der Krankheitskontrolle oder des Überlebens möglich. Selbst eine Verzögerung von bis zu 20 Wochen wird diskutiert. Bei Patientinnen nach Chemotherapie halten sie ebenfalls eine Verzögerung von bis zu 12 Wochen vom Abschluss der Chemotherapie bis zum Beginn der RT für möglich.

Im Falle einer ER-positiven Erkrankung plädieren sie dafür, durch den raschen Beginn einer AHT die Verzögerung zu kompensieren. Die Autoren meinen, dass dadurch das Überleben und die lokale Kontrolle durch den späteren Start der RT nicht beeinträchtigt werden.

Beschleunigte Teilbrustbestrahlung (APBI). Studien haben die Möglichkeit aufgezeigt, bei bestimmten Patientinnen nur die Teilbrust zu bestrahlen. Bei diesen reicht es aus, das Tumorbett zu bestrahlen. Bei kleinerem Zielvolumen (im Vergleich zu einer Ganzbrustbestrahlung) kann die Dosis dann akzeleriert werden und damit die Bestrahlungszeit verkürzt werden. Die Autoren führen das Florenz-Regime an mit 30 Gy in 5 Fraktionen, die jeden zweiten Tag verabreicht werden. Für die Teilbrustbestrahlung stehen unterschiedliche Techniken und Fraktionierungsschemata zur Verfügung. Die Brachytherapie wird im Rahmen der Coronakrise nicht empfohlen, da sie Krankenhausressourcen beansprucht und die Patienten bei stationärer Durchführung einem erhöhten Infektionsrisiko ausgesetzt sind. Bei Teilbrustbestrahlung sind dann unterschiedlichste Fraktionierungsschemata anwendbar, von denen unter diesen Gegebenheiten die kürzeren Schemata verwendet werden sollten.

Zur Patientenselektion werden folgende Kriterien angefügt, die sich aus ASTRO-Leitlinien bzw. britischen Leitlinien ergeben. Danach werden folgende Patientinnen als geeignet für die APBI betrachtet: 50 Jahre oder älter, detektiert in der Screeningmammographie, invasive Erkrankung, max. 2 cm groß, ER-positiv und LK-negativ oder ein DCIS, mit einem niedrigen/„intermediate“ Tumorgrading und max. 2,5 cm groß. In der NSABP-B39-Studie gab es auch 800 Patientinnen mit ER-negativen Brustkrebs, die eine ausgezeichnete lokale Kontrolle hatten, was darauf hindeutet, dass auch für diese Gruppe eine APBI eine Option sein könnte.

RT der gesamten Brust und hypofraktionierte Schemata. In den USA ist die hypofraktionierte RT der ganzen Brust mittlerweile Standard. Dabei kommen meist Fraktionierungsschemata zum Einsatz, die auch der deutschen Praxis entsprechen, nämlich 42,56 Gy in 16 Fraktionen und 40 Gy in 15 Fraktionen, da sie sich mittlerweile weltweit etabliert haben. Auch für eine extreme Hypofraktionierung können Studien herangezogen werden, z.B. 26 Gy in 5 Tagen. Langfristige Daten zur lokalen Kontrolle bei diesen extremeren Schemata stehen aus, aber die bisherigen Daten lassen auf eine gute akute Verträglichkeit schließen. Auch bei Tumoren mit höherem Tumorgrading, bei DCIS, bei jüngerem Erkrankungsalter und bei tripelnegativem Brustkrebs ist die Hypofraktionierung ein sicheres Verfahren und kein Ausschluss, wie früher gedacht.

RT nach Postmastektomie und/oder regionale Bestrahlung des Lymphabflusses. Anhand von 2 wegweisenden Studien, MA.20 und EORTC 22922, konnte reproduzierbar nachgewiesen werden, dass die Bestrahlung des LAG das Risiko eines Fernrezidivs und das krankheitsfreie Überleben verbessern kann. Deshalb ist die RT des LAG bei PMRT nach Brusterhaltung oft indiziert. Eine hypofraktionierte RT des LAG (Lymphabflussgebiet) ist allerdings sowohl in den USA als auch in Deutschland unüblich. Neuere Studien lassen aber den ersten Eindruck zu, dass das LAG (zum

Beispiel im Rahmen einer Epidemie) auch hypofraktioniert behandelt werden kann (40 Gy in 15 Fraktionen). Studien, die dieses Schema verwenden, laufen derzeit (RTCHARM: NCT03414970; FABREC: NCT03422103). Stärkere Hypofraktionierungen (wie zum Beispiel in der UK-FAST-Forward-Studie mit nur 5 Fraktionen) werden nicht empfohlen, da dieses Vorgehen nicht ausreichend durch Studien abgesichert ist.

Boost auf das Tumorbett. Der Einsatz der Boost-RT ist sowohl während der Pandemie als auch außerhalb davon beschränkt auf selektierte Patientinnen.

DCIS: Auf einen Boost kann verzichtet werden. Die Autoren erwähnen, dass bei jüngeren Patientinnen (unter 40 Jahre) die lokale Kontrolle durch eine RT des Boost verbessert werden kann.

Invasive Erkrankung: Nach Bestrahlung der gesamten Brust ist eine Boost-RT indiziert bei Vorhandensein von signifikanten lokalen Rezidivrisikofaktoren. Diese sind: Lebensalter ≤ 60 Jahre alt, High-grade-Tumoren oder inadäquate Schnittränder. Ein Standard-Boost nach hypofraktionierter Bestrahlung der ganzen Brust umfasst 4 bis 6 Fraktionen, auch eine simultan integrierte Boost-Technik (SIB) ist möglich. Bei einer Bestrahlung der Brust mit insgesamt nur 5 Fraktionen ist es vernünftig, eine einzelne 5,2 Gy-Dosis für das Tumorbett in Betracht zu ziehen, wofür die Autoren aber lediglich eine persönliche Korrespondenz als Evidenz anführen. Bei gleichzeitiger RT der Brust und des Lymphabflussgebiets wird eine SIB propagiert. Die eingesetzte Technik kann mit unterschiedlichen Techniken realisiert werden (mit IMRT, VMAT oder Elektronen).

Priorisierung von Patienten. Unter den extremen Umständen einer Pandemie schlagen die Autoren vor, die Patientinnen zu priorisieren. Dies beinhaltet die Unterteilung der Patientinnen in solche mit hoher, mittlerer und geringer Priorität (für eine RT). Für diese Einteilung verwendeten die Autoren evidenzbasierte Faktoren. Innerhalb jeder Stufe liegt das weitere Vorgehen im Ermessen des behandelnden Arztes auf der Grundlage

des Alters des Patienten, der Komorbiditäten, des Risikos von Exposition und des prognostizierten Nutzens von RT.

Diskussion. Die Coronakrise stellt einen extremen Stresstest für die betroffenen Gesundheitssysteme dar. Er testet zum einen die Leistungsfähigkeit der „primären“ klinischen Bereiche wie die der inneren Medizin und der Intensivmedizin, die direkt mit der Versorgung von COVID-19-Patienten befasst sind. Die Coronakrise ist aber auch eine Herausforderung für die „sekundären“ Bereiche der klinischen Medizin, die nicht direkt COVID-19-Patienten versorgen. Dazu zählt auch die Strahlentherapie.

Die besprochene Arbeit ist ein Beleg dafür, dass sich Strahlentherapeuten schon frühzeitig damit beschäftigt haben, wie sie am besten auf die Coronakrise reagieren sollen. Sie wurde bereits im März 2020 verfasst und wurde einen Tag nach Einreichung des Manuskripts akzeptiert. Ähnliches trifft auf vergleichbare Arbeiten zu [1, 2]. Bereits im Mai 2020 ist eine internationale Leitlinie zur Strahlentherapie bei Brustkrebs während der COVID-19-Pandemie publiziert worden [3]. So wurde in kürzester Zeit eine Menge zu diesem Thema geschrieben, das auch in kürzester Zeit häufig zitiert wurde. Arbeiten zu diesem Thema, die später, zum Beispiel im Juni 2020, erschienen sind, können fast als Nachzügler angesehen werden und werden bis dato nicht zitiert [4, 5]. Damit folgen die genannten strahlentherapeutischen Arbeiten dem Beispiel anderer medizinischer Fachgebiete, bei denen ebenfalls kein gründlicher Reviewprozess der Literatur im Kontext der Coronakrise stattfand. Als Folge dieser hektischen Publikationspraxis fehlt den Arbeiten oft eine kritische Abwägung der möglichen Vorgehensweisen und der Leser kann den Eindruck gewinnen, dass „alles“ möglich ist, was die Strahlentherapie irgendwie verkürzt.

Die besprochene Arbeit verfolgt dabei eher eine gemäßigte Argumentationslinie. So sind die Autoren der besprochenen Studie eher zurückhaltend, was die extreme Hypofraktionierung angeht. Simcock et al. sprechen bei der extremen Hypofraktionierung von guten Daten und empfehlen sie für geeignete Pati-

entinnen [1]. Dieser Empfehlung folgen auch andere Autoren, inklusive der erwähnten Leitlinie. Im Gegensatz zu Simcock erwähnen sie aber das Fehlen von 5-Jahres-Ergebnissen zur lokalen Kontrolle für das FAST-Forward-Protokoll [3, 5].

Auch beim Verzicht auf eine Strahlentherapie bei älteren Patientinnen mit prognostisch günstigem Brustkrebs sind die Autoren mit einer Altersschwelle von 70 Jahren eher vorsichtig. Luther et al. plädieren dagegen für einen Verzicht auf eine Strahlentherapie bei diesen Patientinnen mit einem Alter über 65 Jahre [5]. Als Beleg führen sie den PRIME 2 Trial an, der keinen Vorteil durch die Strahlentherapie im 5-Jahres-Überleben erbrachte. Dagegen muss man einwenden, dass bei diesen Patientinnen ein Zeitraum von 5 Jahren zu kurz ist und auch die lokale Kontrolle zu berücksichtigen ist.

Wie oben beschrieben, sind die Autoren der vorgestellten Arbeit relativ großzügig, wenn es darum geht, den Beginn einer Strahlentherapie zu verzögern. Der maximale Zeitraum, der diskutiert wird, beträgt 20 Wochen. Simcock et al. nennen sogar einen Zeitraum von 5 Monaten bei Patientinnen mit ER-positivem Brustkrebs, die zwischenzeitig eine Antihormontherapie erhalten und zuvor eine Chemotherapie erhalten haben [1]. Falls sich die Pandemie verschlechtern sollte, bringt es der Patientin eher einen Nachteil, die Strahlentherapie zu verschieben.

Kommentar

Die Empfehlung, eine Strahlentherapie zu verschieben, ist als riskant einzustufen, da bei Brustkrebs schon eine Verzögerung von mehr als 8 Wochen das Risiko eines Lokalrezidivs verdoppeln kann [6]. Gerade bei jüngeren Patientinnen kann dann eine Verschlechterung des Gesamtüberlebens nicht ausgeschlossen werden. Selbst bei einem alleinigen Lokalrezidiv kann sich die Lebensqualität der Patientin erheblich verschlechtern, wenn eine invasive Operation erforderlich wird [7]. Eine palliative Situation kann die Folge sein.

Die „COVID-19-Leitlinie“ ist extrem kurz, sehr lückenhaft und berücksich-

tigt – zum Beispiel – nicht das DCIS [3]. Sie besteht nur aus 5 Regeln, bei deren Anwendung die Strahlentherapie des Brustkrebses auf ein minimales Maß reduziert wird. Eine Untertherapie wird dabei in Kauf genommen, weil die Eindämmung der Pandemie oberste Priorität hat. Die aktuelle Literatur ignoriert die möglichen juristischen Implikationen einer Abweichung von der Leitlinie. Es ist nicht geklärt, inwieweit die „COVID-19-Leitlinie“ oder auch andere Handlungsempfehlungen auf deutsche Patientinnen angewendet werden sollen oder dürfen [3]. Unter den Autoren der „COVID-19-Leitlinie“ befand sich kein einziger deutscher Teilnehmer.

Einheitlich empfehlen alle Arbeiten eine umfassende Aufklärung, falls aufgrund der Coronakrise vom normalen Standardvorgehen abgewichen wird, insbesondere von der aktuellen Leitlinie des Mammakarzinoms [5]. Dies ist dann auch umfassend zu dokumentieren. Die Patientin sollte dabei erfahren, warum dies geschieht und inwiefern vom „normalen“ Vorgehen abgewichen wird. Die möglichen negativen Folgen wie die Erhöhung der Lokalrezidivrate müssen genannt werden. Jeder, der Patientinnen mit Brustkrebs berät, weiß, wie schwierig und zeitaufwendig sich solche Diskussionen gestalten können. Was ist aber zu tun, wenn eine Patientin auf einer Standardtherapie besteht? Eine längerfristige Nachsorge wird empfohlen. Aber bei den Patientinnen, bei denen auf eine Strahlentherapie verzichtet wird, wird der Strahlentherapeut in aller Regel keine Nachsorge durchführen. Es besteht somit die Gefahr, dass Lokalrezidive oder andere Ereignisse nicht lückenlos erfasst werden.

Das klinische Handeln in der Coronakrise muss den raschen Veränderungen der Pandemie Schritt halten. Es sollte aber nicht dazu führen, etablierte Standards unbesehen über Bord zu werfen. Der Strahlentherapeut hat die Verantwortung, auch unter diesen widrigen Umständen seine Patientinnen angemessen zu versorgen. Mögliche negative Folgen sollte er ehrlich mit seinen Patientinnen diskutieren.

Fazit für die Praxis

- Die Coronakrise erfordert auch von Strahlentherapeuten, das radioonkologische Vorgehen bei Brustkrebspatientinnen daraufhin anzupassen.
- Die zu dieser Thematik veröffentlichte Literatur ist mit kritischer Distanz zu bewerten.
- Vor einem unkritischen Kahlschlag der etablierten Radiotherapie wird gewarnt.
- Gegenwärtig gibt es keinen Grund, vom etablierten Standard abzuweichen.

Korrespondenzadresse

PD Dr. med. Christof Schäfer, MBM

MVZ Strahlentherapie, Barmherzige Brüder,
MVZ Klinikum Straubing
St.-Elisabeth-Str. 23, 94315 Straubing,
Deutschland
Christof.SchaeferMBM@klinikum-straubing.de

Interessenkonflikt. C. Schäfer gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Simcock R, Thomas TV, Mercy CE, Filippi AR, Katz MA, Pereira IJ, Saeed H (2020) COVID-19: Global radiation oncology's targeted response for pandemic preparedness. *Clin Transl Radiat Oncol*. <https://doi.org/10.1016/j.ctro.2020.03.009>
2. Combs SE, Belka C, Niyazi M, Corradini S, Pigorsch S, Wilkens J, Bernhardt D et al (2020) First statement on preparation for the COVID-19 pandemic in large German Speaking University-based radiation oncology departments. *Radiat Oncol* 15:1–12
3. Coles CE, Aristei C, Bliss J, Boersma L, Brunt AM, Chatterjee S, Mjaaland I et al (2020) International guidelines on radiation therapy for breast cancer during the COVID-19 pandemic. *Clin Oncol* 32(5):279–281
4. Vordermark D (2020) Shift in indications for radiotherapy during the COVID-19 pandemic? A review of organ-specific cancer management recommendations from multidisciplinary and surgical expert groups. *Radiat Oncol* 15(1):1–4
5. Luther A, Agrawal A (2020) A practical approach to the management of breast cancer in the COVID-19 era and beyond. *ecancer*. <https://doi.org/10.3332/ecancer.2020.1059>
6. Nagar H, Formenti SC (2020) Cancer and COVID-19—potentially deleterious effects of delaying radiotherapy. *Nat Rev Clin Oncol* 17(6):332–334
7. Maria MS, Rosario M, Diana G, Filippo A, Michela B (2020) In reply to Simcock et al. *Clin Transl Radiat Oncol*. <https://doi.org/10.1016/j.ctro.2020.03.011>