

POSITIONSPAPIER

Siroos Mirzaei¹, Michael Gabriel², Peter Wolf³,
Christian Posch⁴, Rainer Kunstfeld⁵, Martin Laimer⁶,
Johann W. Bauer⁶, Christoph Höller⁵

Rhenium-188-Therapie von weißem Hautkrebs: Positionspapier der Fachgesellschaften für Nuklearmedizin und Theranostik und Dermatologie und Venerologie in Österreich

¹ Institut für Nuklearmedizin mit PET-Zentrum, Klinik Ottakring, Wien, Österreich

² Institut für Nuklearmedizin und Endokrinologie, Kepler Universitätsklinikum GmbH, Linz, Österreich

³ Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie, Medizinische Universität Graz, Graz, Österreich

⁴ Dermatologische Abteilung, Klinik Hietzing, Wien, Österreich

⁵ Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich

⁶ Paracelsus Medizinische Privatuniversität, Salzburg, Österreich

Aktuelle Behandlungsrichtlinien für Basalzellkarzinome (engl. BCC) und kutane Plattenepithelkarzinome (engl. cSCCs) als Entitäten nicht-melanozytärer Hauttumore (engl. Non-Melanoma Skin Cancer, NMSCs) liegen seitens der European Association for Dermatooncology (EADO) in Kooperation mit dem European Dermatology Forum (EDF) und der European Association for Treatment and Research of Cancer (EORTC)^{1,2}, seitens des National Cancer Institute (NCI) der USA^{3,4} sowie in Deutschland in Form der unter Leitung der Arbeitsgemeinschaft für Dermatologische Onkologie (ADO) erstellten S2-Level Guideline für das BCC⁵ und S3-Level Guideline für das cSCC⁶ vor.

In der Mehrzahl der Richtlinien (Guidelines) werden hinsichtlich des Rezidiv- bzw. Metastasierungsrisikos bei beiden Entitäten Niedrig- und Hochrisikotumore anhand der Tumorgroße, Lokalisation sowie bestimmter histologischer und klinischer Merkmale unterschieden (Differenzierungsgrad; Wachstumsmuster wie z.B. knotiges, superfizielles oder sklerodermiformes Basaliom). Unabhängig von dieser Einteilung lautet bei lokalisierten NMSCs in allen Richtlinien die primäre Therapieempfehlung, die komplette Exzision des Tumors mit histopathologischer Kontrolle der Schnittränder sicherzustellen. Die Rezidivraten nach einer chirurgischen Resektion werden in der Literatur mit 2,9 bis 5% angegeben.

Tumore größerer Ausdehnung oder Tumore, deren Exzision mit primärem Wundverschluss aufgrund ihrer Lage funktionelle Defizite (z.B. mangelnder Lidschluss) hervorrufen würde, benötigen eine Defektdeckung mittels Verschiebelappen oder

Siroos Mirzaei¹, Michael Gabriel², Peter Wolf³,
Christian Posch⁴, Rainer Kunstfeld⁵, Martin Laimer⁶,
Johann W. Bauer⁶, Christoph Höller⁵

Rhenium-188 therapy of white skin cancer: Position paper of the Austrian societies for nuclear medicine and theranostics and dermatology and venereology

¹ Institute of Nuclear Medicine with PET Center, Ottakring Clinic, Vienna, Austria

² Institute of Nuclear Medicine and Endocrinology, Kepler University Hospital GmbH, Linz, Austria

³ Department of Dermatology and Venereology, Medical University of Graz, Graz, Austria

⁴ Dermatology Department, Hietzing Clinic, Vienna, Austria

⁵ Department of Dermatology and Venereology, Medical University of Vienna, Vienna, Austria

⁶ Paracelsus Medical Private University, Salzburg, Austria

Current treatment guidelines for basal cell carcinoma (BCC) and cutaneous squamous cell carcinoma (cSCC) as entities of non-melanoma skin cancer (NMSC) have been published in Europe by the European Association of Dermato-Oncology (EADO) in cooperation with the European Dermatology Forum (EDF) and the European Association for Treatment and Research in Dermatology (EORTC)^{1,2}, in the USA by the National Cancer Institute (NCI)^{3,4}, and in Germany in the form of the S2-level guideline for BCC⁵ and the S3-level guideline for cSCC⁶, which were created under the guidance of the Association for Dermatologic Oncology (ADO).

In most guidelines, low-risk and high-risk tumors are differentiated with regard to the risk of recurrence or metastasis in both entities based on the tumor size, location, and certain histological and clinical characteristics (degree of differentiation and growth pattern such as nodular, superficial, or sclerodermiform basal cell carcinoma). Irrespective of this classification, the primary treatment recommendation for localized NMSC given in all guidelines is to ensure the complete excision of the tumor by carefully checking the incision margins with histopathological methods. The recurrence rates after surgical resection are reported in the literature as 2.9 to 5%.

Larger tumors or tumors where the excision and primary wound closure would cause functional deficits (e.g., preventing eyelid closure) due to their location require

Hauttransplantaten. Solche erweiterten Operationstechniken können allerdings zu einer höheren perioperativen Morbidität, umfangreicheren Narben und beträchtlichen kosmetischen Einschränkungen führen. Insbesondere bei Tumoren mit großer, flächenhafter Ausdehnung, aber geringer Eindringtiefe, ist ein solches Vorgehen daher gegen mögliche Alternativen abzuwägen. Zusätzlich kann ein operatives Vorgehen bei multiplen Vorerkrankungen oder einem klinisch reduzierten Allgemeinzustand, insbesondere bei älteren Patienten, hochrisikobehaftet oder kontraindiziert sein. Als Alternative zur chirurgischen Exzision können bei oberflächlichen Niedrig-Risiko-BCCs oder cSCCs eine Curettage und Elektrodesikkation, eine Kryotherapie oder Laserablation des Tumors, eine photodynamische Therapie sowie topische Therapien mit Imiquimod oder 5-Fluorouracil angewandt werden. Die in der Literatur angegebenen Rezidivraten dieser Therapiemodalitäten schwanken abhängig von der Spezifikation der eingeschlossenen Tumoren (Niedrig- oder Hochrisiko; superfizielle oder knotige Wuchsform) zwischen unter 10% bei superfiziellen bis zu über 50% bei tieferen, knotigen Tumoren. Der Erfolg ist daher wesentlich von der klinischen Erfahrung bei der Auswahl der richtigen Therapie für die jeweilige Tumorsituation abhängig.

Neben diesen lokal destruirenden und topischen Therapien wird in allen Leitlinien eine Strahlentherapie zur Behandlung von inoperablen oder inkomplett resezierten Basazellkarzinomen oder kutanen Plattenepithelkarzinomen empfohlen, da diese zu den strahlensensiblen Tumorentitäten zählen. Abhängig vom Tumordurchmesser wird eine Gesamtdosis zwischen 40 und 70 Gy empfohlen, wobei eine stärkere Fraktionierung mit einem verbesserten kosmetischen Ergebnis und einem geringeren Ausmaß von lokalen Nebenwirkungen der Strahlentherapie assoziiert ist. Die Rezidivraten nach einer Strahlentherapie werden mit 3,5 bis 21% angegeben, wobei auch hier die erheblichen Schwankungen durch die Charakteristika der behandelten Tumore begründet sind.

Die Mehrheit der Richtlinien weist neben bekannten Nebenwirkungen wie der akuten und chronischen Radio-dermatitis auch explizit auf das Risiko der Entstehung von Sekundärtumoren im Bestrahlungsfeld nach längerer Latenz hin. Daher wird empfohlen, bei jüngeren Patientinnen und Patienten die Indikationsstellung zu einer Strahlentherapie restriktiv handzuhaben. Eine einheitliche Altersgrenze wird dafür jedoch nicht definiert. Gegenüber dem operativen Vorgehen haben alle angeführten alternativen Maßnahmen den Nachteil der fehlenden histopathologischen Radikalitätskontrolle.

Bei ausgedehnten inoperablen Tumorerläsionen besteht heute auch die Möglichkeit des Einsatzes systemischer Therapien. Bei BCCs können Smoothened-Inhibitoren zur Blockade des in diesen Tumoren aberrant aktivierten Hedgehog-Signalweges eingesetzt werden. Sowohl für cSCCs als auch für BCCs liegen positive Daten zur Anwendung einer Immuntherapie mit PD-1-Rezeptor-blockierenden Antikörpern vor. Allerdings ist trotz positiver Daten zu erwähnen, dass nur bei einem Teil der Patienten unter diesen Therapien eine anhaltende, komplette Rückbildung des Tumors erreicht werden kann.

the defect to be covered using a slide-swing flap or skin grafts. However, such extended surgical techniques can lead to higher perioperative morbidity, more extensive scarring, and considerable cosmetic limitations. Particularly when the tumors have a large, extensive area but low penetration depth, therefore, such a procedure must be compared against possible alternatives. In addition, a surgical procedure may be high-risk or contraindicated when multiple pre-existing conditions or a clinically reduced general condition exists, particularly in older patients. Curettage and electrodesiccation, cryotherapy or laser ablation of the tumor, photodynamic therapy, and topical therapies with imiquimod or 5-fluorouracil can be used as alternatives to surgical excision in cases of superficial, low-risk BCC or cSCC. The recurrence rates of these treatment modalities reported in the literature vary depending on the tumor specifications (low or high risk; superficial or nodular growth), ranging from less than 10% for superficial to more than 50% for deeper, nodular tumors. The treatment success, therefore, depends largely on the clinical experience in selecting the right therapy for the respective tumor situation.

In addition to these locally destructive and topical therapies, radiotherapy is recommended in all guidelines for treating inoperable or incompletely resected basal cell carcinomas or cutaneous squamous cell carcinomas, as these are among the most radiosensitive tumor entities. Depending on the tumor diameter, a total dose ranging from 40 to 70 Gy is recommended, whereby splitting the radiotherapy into more fractions is associated with an improved cosmetic result and a lower level of local side effects. The recurrence rates after radiotherapy are reported to range from 3.5 to 21%, although the considerable fluctuations observed here are also due to the characteristics of the tumors treated.

In addition to known side effects such as acute and chronic radiodermatitis, most guidelines also explicitly refer to the risk of secondary tumors developing in the radiation field after a longer latency period. For this reason, it is recommended that the indication for radiotherapy in younger patients should be considered critically; however, a uniform age limit is not defined for this. Compared to the surgical procedure, all of the alternative measures mentioned suffer from the disadvantage that the radicality cannot be assessed with histopathological methods.

In the case of extensive inoperable tumor lesions, it is now also possible to use systemic therapies. In BCC, smoothened inhibitors can be used to block the aberrantly activated Hedgehog signaling pathway in these tumors. Positive data on the use of immunotherapy with PD-1 receptor blocking antibodies are available for both cSCC and BCC. However, despite positive data, it should be noted that a sustained, complete regression of the tumor is achieved with these therapies in only some patients.

Brachytherapie bei Basalzellkarzinomen und kutanen Plattenepithelkarzinomen

Brachytherapie wird seit mehr als 100 Jahren zur Behandlung von Hauttumoren eingesetzt. Im Gegensatz zur oben erwähnten Bestrahlung mittels Teletherapie erfolgt bei der Brachytherapie die Applikation der Strahlenquelle direkt auf oder im Tumor. Der Vorteil dieser Methode ist die konzentrierte Applikation der Strahlendosis in einem gut abgegrenzten Bereich mit geringer Strahlenbelastung des umgebenden Gewebes, wodurch das Risiko der Schädigung benachbarter Strukturen sinkt und die Wahrscheinlichkeit eines guten kosmetischen Ergebnisses steigt⁷. In der Brachytherapie von Hauttumoren werden zwei Verfahren unterschieden. Bei der Radionuklid-basierten Brachytherapie werden Radionuklide wie zum Beispiel Ir-192 in Applikatoren oder Trägermaterialien eingebracht, welche zuvor an die Tumoroberfläche angepasst wurden. Bei der elektronischen Brachytherapie kommt hingegen eine miniaturisierte Röntgenquelle zur Anwendung, welche direkt auf den Tumor aufgesetzt wird. Auch bei der Brachytherapie wird aufgrund der geringeren lokalen Nebenwirkungen und des besseren kosmetischen Ergebnisses in den meisten Arbeiten die kalkulierte Gesamtdosis auf mehrere Fraktionen aufgeteilt.

Eine Meta-Analyse zum Vergleich zwischen konventioneller Chirurgie, mikrographisch kontrollierter Chirurgie, Teletherapie und Brachytherapie bei cSCCs und BCCs im Stadium T₁–T₂⁸ zeigte allgemein sehr niedrige Rückfallraten von 0,8%, 0,2%, 2% und 0% und ein gutes kosmetisches Ergebnis bei 81%, 96%, 79% und 97,6% der jeweiligen Patienten. Als wesentlicher Kritikpunkt ist allerdings anzuführen, dass die verfügbaren Daten überwiegend aus Fallserien und Kohortenstudien stammen und nur einzelne randomisierte Vergleichsstudien zwischen diesen Methoden verfügbar sind. Zudem fehlen adäquate Daten zur Langzeit-Sicherheit im Hinblick auf die Entstehung von Sekundärtumoren im Bestrahlungsfeld.

In den eingangs angeführten Leitlinien wird die Brachytherapie durch intratumoral applizierte oder oberflächlich aufgebrachte Strahlungsquellen derzeit nur in den EADO-Richtlinien zum Basaliom erwähnt. Dies mag der Tatsache geschuldet sein, dass die Brachytherapie von Hauttumoren in der zweiten Hälfte des 20. Jahrhunderts zunehmend durch die Teletherapie verdrängt wurde und erst seit kurzem durch die Entwicklung verbesserter und einfacher handhabbarer Techniken eine gewisse Renaissance erfahren hat.

Epidermale Radionuklidtherapie mit Rhenium-188

Rhenium-188 (Re-188) ist ein Beta-Gamma-Strahler, wobei 15% γ -Strahlen ausgesendet werden, die zur Kontaminationsmessung nach Ende der Therapie verwendet werden. In der Haut werden 90% der Dosis innerhalb der ersten 2 mm abgegeben, wodurch darunter gelegenes Gewebe mit einer nur sehr geringen Dosis belastet wird⁹. Die Brachytherapie mit Re-188 eignet sich daher besonders für oberflächliche Tumore.

Brachytherapy for basal cell carcinoma and cutaneous squamous cell carcinoma

Brachytherapy has been used to treat skin tumors for more than 100 years. Unlike the above-mentioned radiation treatment using teletherapy, brachytherapy involves applying the radiation source directly on or in the tumor. The advantage of this method is the concentrated application of the radiation dose in a well-defined area and low radiation exposure to the surrounding tissue, which reduces the risk of damage to neighboring structures and increases the likelihood of a good cosmetic result⁷. In brachytherapy of skin tumors, a distinction is made between two procedures. In radionuclide-based brachytherapy, radionuclides such as Ir-192 are introduced into applicators or carrier materials that have previously been adapted to the tumor surface. Electronic brachytherapy, on the other hand, uses a miniaturized X-ray source that is placed directly on the tumor. In brachytherapy as well, the calculated total dose is divided into several fractions in most studies due to the reduced local side effects and the improved cosmetic result.

A meta-analysis comparing conventional surgery, micrographically controlled surgery, teletherapy, and brachytherapy for cSCC and BCCs in stages T₁–T₂⁸ generally showed very low recurrence rates of 0.8%, 0.2%, 2%, and 0% and a good cosmetic outcome in 81%, 96%, 79%, and 97.6% of the respective patients. However, a major point of criticism is that the available data stem mainly from case series and cohort studies and that only individual randomized comparative studies of these methods are available. In addition, the amount of data on long-term safety is inadequate with regard to the development of secondary tumors in the radiation field.

In the guidelines mentioned at the beginning of this paper, brachytherapy provided via an intratumoral application or superficially applied radiation sources is currently only mentioned in the EADO guidelines with reference to basal cell carcinoma. This may be due to the fact that the brachytherapy of skin tumors was increasingly replaced by teletherapy in the second half of the 20th century and has only recently experienced a certain renaissance due to the development of improved and easier-to-use techniques.

Epidermal radionuclide therapy with rhenium-188

Rhenium-188 (Re-188) is a beta-gamma emitter, whereby 15% γ -rays are emitted, which are used to measure contamination after the end of therapy. Ninety percent of the dose is delivered within the first 2 mm of the skin, exposing underlying tissue to a very low dose⁹. Brachytherapy with Re-188, therefore, is particularly suitable for treating superficial tumors.

Zur Brachytherapie mit Re-188 bei Hauttumoren existieren bislang drei in peer-reviewed-Journalen publizierte Untersuchungen mit Kohorten von jeweils ca. 50 Patienten. In der Publikation von Sedda *et al.*⁹ wurden 53 Patienten mit cSCCs und BCCs eingeschlossen, die entweder Rezidivtumore aufwiesen oder als inoperabel eingestuft wurden bzw. der chirurgische Eingriff als „kosmetisch inakzeptabel“ bewertet wurde. 32% der Läsionen wurden als knotig oder infiltrativ angegeben, der mittlere Tumordurchmesser war 7 cm² bei BCCs und 14 cm² bei SCCs. Re-188 wurde in einer Acrylkunstharz-Basis formuliert. Die applizierte Dosis betrug 40–60 Gy in einer Tiefe von maximal 300–600 µm. Die Behandlungszeit lag zwischen 15 Minuten und 2 Stunden. Die mittlere Nachbeobachtungszeit nach der Brachytherapie betrug 51 (20–72) Monate. Zum Ende der Nachbeobachtung fand sich bei 100% der Patienten eine klinische Abheilung, wobei 18% der Patienten mehr als eine Behandlung benötigten. Als wesentliche Nebenwirkungen wurden selten bei großen Läsionen Ulzeration und Blutungen im Behandlungsareal berichtet, welche für 10–30 Tage anhielten.

Castelluci *et al.*¹⁰ schlossen 50 Patienten mit 60 NMSCs in eine prospektive Kohortenstudie ein, wobei 70% der Patienten BCCs aufwiesen. Die mittlere Tumorgöße lag bei 7 cm², die mittlere Tumordicke bei 1,1 mm. Die Patienten wurden mittels des Re-SCT Brachytherapie-Systems (Oncobeta GmbH, München, Deutschland) mit Re-188 in einer Kunstharzbasis behandelt. Die mittlere Behandlungsdauer lag bei 79 Minuten, die mittlere Dosis bei 63 Gy. Die mittlere Nachbeobachtungszeit betrug 18 Monate. Bei 54 von 60 Tumoren wurden in der Nachbeobachtung dermatoskopische Untersuchungen und Biopsien zur histologischen Verifizierung durchgeführt. In nur einer der 54 Biopsien war residuales Tumorgewebe nachweisbar, das in Folge exzidiert wurde. Insgesamt bildeten sich 98% der behandelten Läsionen zurück. Ein Tumorrezidiv wurde in einem Fall nach 2 Jahren beobachtet. An frühen Nebenwirkungen wurden Erytheme, Schwellung und Ulzeration beobachtet, an späten Nebenwirkungen Dyschromie, Atrophie und Alopezie berichtet. Die überwiegende Anzahl der Nebenwirkungen entsprach Grad 1 und 2 nach der CTC-AE-Klassifizierung.

Cipriani *et al.*¹¹ berichten in einer retrospektiven Analyse über 52 Patienten, welche zwischen 2005 und 2014 mittels Re-188-Brachytherapie behandelt wurden. Es wird nicht angegeben, ob alle in diesem Zeitraum behandelten Patienten erfasst wurden oder ob diese selektiv ausgewertet wurden. Da diese Patienten im selben Zentrum und ebenso in Rom wie die ursprüngliche Kohorte in der Publikation von Sedda *et al.* behandelt wurden, ist weiters nicht klar, ob es sich um überlappende Studienkohorten handelt. Insgesamt wurden 55 Tumore behandelt: 32 BCCs, 19 SCCs, 2 Morbus Bowen und 2 Fälle von extramammärem Morbus Paget. Die mittlere Tumorfläche betrug 9,8 cm². Die Dosierung wurde hier mit 50 Gy am tiefsten Punkt der Läsion angegeben, die mittlere Bestrahlungsdauer lag bei 47 min. Die mittlere Nachbeobachtungszeit betrug 296 Tage, wobei nur für 19 Patienten eine Nachbeobachtung von mehr als 12 Monaten vorlag. Alle 52 Patienten erzielten klinisch eine komplette Remission. Es wurden keine postinterventionellen

Three studies on brachytherapy with Re-188 for skin tumors have been published in peer-reviewed journals with cohorts of approximately 50 patients each. In the publication by Sedda *et al.*⁹, 53 patients with cSCC and BCCs were included who either had recurrent tumors or had been classified as inoperable or where the surgical procedure had been assessed as “cosmetically unacceptable”. Thirty-two percent of the lesions were reported as nodular or infiltrative, and the median tumor diameter was 7 cm² for BCCs and 14 cm² for SCCs. Re-188 was formulated in an acrylic resin base. The applied dose was 40–60 Gy at a maximum depth of 300–600 µm. The treatment time was between 15 minutes and 2 hours. The mean follow-up time after brachytherapy was 51 (20–72) months. At the end of follow-up, 100% of patients were clinically healed, with 18% of patients requiring more than one treatment. The main side effects reported were rare ulceration and bleeding in the treatment area of large lesions, which lasted for 10–30 days.

Castelluci *et al.*¹⁰ included 50 patients with 60 NMSCs in a prospective cohort study, where 70% of patients had BCCs. The mean tumor size was 7 cm², and the mean tumor thickness was 1.1 mm. Patients were treated using the Re-SCT brachytherapy system (Oncobeta GmbH, Munich, Germany) with Re-188 in a resin base. The mean treatment duration was 79 minutes and the mean dose was 63 Gy. The median follow-up time was 18 months. Dermoscopic examinations and biopsies for histological verification were performed on 54 of the 60 tumors during follow-up. In only one of the 54 biopsies was residual tumor tissue detectable, which was subsequently excised. Overall, 98% of the treated lesions regressed. Tumor recurrence was observed in one case after two years. Erythema, swelling, and ulceration were observed as early side effects, while dyschromia, atrophy, and alopecia were reported as late side effects. The majority of side effects corresponded to grade 1 and 2 according to the CTC-AE classification.

In a retrospective analysis, Cipriani *et al.*¹¹ reported on 52 patients who were treated with Re-188 brachytherapy between 2005 and 2014. The authors did not state whether all patients treated during this period were included or whether they were evaluated selectively. As these patients were treated at the same center in Rome as the original cohort described in the publication by Sedda *et al.*, it is also not clear whether these study cohorts are overlapping. A total of 55 tumors were treated: 32 BCCs, 19 SCCs, 2 Bowen’s disease, and 2 cases of extramammary Paget’s disease. The mean tumor area was 9.8 cm². The dose was given as 50 Gy at the lowest point in the lesion, and the mean radiation duration was 47 min. The mean follow-up time was 296 days, with only 19 patients having a follow-up of more than 12 months. Complete clinical remission was achieved in all 52 patients, and no post-interventional complications were reported. Similar results were obtained in another study

Komplikationen berichtet. Ähnliche Resultate wurden in einer anderen Studie aus Rostock erzielt. 95% der Patienten zeigten komplettes Ansprechen auf die Therapie, wobei die meisten Nebenwirkungen in den ersten 14 Tagen berichtet wurden, 20% Juckreiz und 12,5% leichte Schmerzen¹².

In von Onco-Beta bereitgestelltem Informationsmaterial zum Re-188-SCT-System werden mehr als 1300 behandelte Läsionen mit einer Abheilungsrate von 85% nach einer Behandlung angegeben. Es wird zudem angeführt, dass es keine „sekundären Effekte“ gab. Da es sich hier aber um keine peer-reviewed-Publikation handelt und keine detaillierten Angaben vorliegen, lassen sich diese Unterlagen für eine objektive Bewertung nicht heranziehen. Die Interim-Analyse einer rezenten Multizenterstudie mit 182 Patienten nach 6 Monaten zeigte ein 97,2%iges Ansprechen auf die Therapie und Verbesserung der Lebensqualität, und es wurden keine Schmerzen nach Therapie berichtet. Lediglich 15,9% (29/182) der Patienten berichteten über leichte bzw. mittelgradige Nebenwirkungen¹³.

Praktische Durchführung der Behandlung und interdisziplinärer Ablauf

Re-188 ist ein hochenergetisches, beta-emittierendes therapeutisches Radioisotop mit einer maximalen Energie von 2,12 MeV und einer mittleren Energie von 764 keV sowie einer zusätzlichen Gammastrahlung von 155 keV (15%). Es hat eine Halbwertszeit von 16,98 Stunden. Die therapeutische Wirkung der Betastrahlung von Re-188 ist im menschlichen Gewebe sehr gering und reicht bis zu einer Tiefe von 3 mm, sodass sich das Isotop ideal für die gezielte Behandlung von oberflächlichen Hautkrebsarten eignet, wie z.B. die meisten Formen der weißen Hautkrebsarten¹⁰⁻¹³.

Bei der Re-188-Therapie werden spezielle vorgefertigte Kartuschen bzw. Karpulen verwendet, die mit einer Re-188-Verbindung und einem Pinsel gefüllt sind. Vor der Anwendung werden die Kartuschen in einen speziell entwickelten Applikator (OncoBeta®, Garching, Deutschland), welcher ein Medizinprodukt ist, eingesetzt. Mit dem Applikator wird die Re-188-Verbindung mit einem Pinsel gleichmäßig auf die zu behandelnde Läsion aufgetragen. Die medizinische Anwendung setzt voraus, dass die entsprechende nuklearmedizinische Einrichtung über eine gültige behördliche Umgangsgenehmigung verfügt. Damit das Re-188 möglichst genau und homogen über dem Tumor aufgetragen werden kann, wird es in einem zunächst flüssigen Kunststoff (Compound) (Re188-SCT®, OncoBeta®, Garching, Deutschland) gebunden. Durch den Applikator und die dazu vorgesehene Basis- und Messstation wird die Strahlenbelastung während der Therapie sowohl für behandelte Ärzte als auch Patienten minimiert.

Ein Facharzt für Dermatologie und Venerologie stellt die Diagnose klinisch und ggf. apparativ mithilfe der Auflichtmikroskopie und/oder histologischer Untersuchung einer Biopsie, markiert

conducted in Rostock. In this study, 95% of patients responded completely to the therapy, with most side effects reported in the first 14 days, namely 20% itching and 12.5% mild pain¹².

In information material provided by OncoBetaR on the Re-188-SCT system, more than 1300 treated lesions are reported to display a healing rate of 85% after one treatment. The material also states that there were no “secondary effects”. However, as this is not a peer-reviewed publication, and no detailed information is available, these documents cannot be used for an objective evaluation. The interim analysis of data from a recent multicenter study with 182 patients after 6 months shows a 97.2% response to therapy and improvements in quality of life, and no pain was reported after therapy. Only 15.9% (29/182) of patients reported mild or moderate side effects¹³.

Practical implementation of the treatment and interdisciplinary procedure

Re-188 is a high-energy, beta-emitting therapeutic radioisotope with a maximum energy of 2.12 MeV and an average energy of 764 keV, as well as an additional gamma radiation of 155 keV (15%). It has a half-life of 16.98 hours. The therapeutic effect of beta radiation from Re-188 is very low in human tissue, reaching a depth of up to 3 mm, which makes the isotope ideal for the targeted treatment of superficial skin cancers, such as most forms of white skin cancer¹⁰⁻¹³.

Re-188 therapy uses special prefabricated cartridges or cartridges filled with a Re-188 compound and a brush. Before use, the cartridges are inserted into a specially developed applicator (OncoBeta®, Garching, Germany), which is a medical device. The applicator is used to apply the Re-188 compound evenly to the lesion to be treated using a brush. The medical application requires that the corresponding nuclear medicine facility has a valid official license to use nuclear materials. To ensure that the Re-188 can be applied as precisely and homogeneously as possible to the tumor, it is initially bound in a liquid plastic compound (Re188-SCT®, OncoBeta®, Garching, Germany). The exposure of both the doctors and patients to radiation during therapy is minimized by the applicator and the base and measuring stations provided for this purpose.

A dermatology and venereology specialist makes the diagnosis clinically and, if necessary, by using reflected light microscopy and/or histologically examining a biopsy, marks the area to be treated, and provides the nuclear medicine specialist with information about the depth of the tumor. The treatment is carried out in a nuclear medicine facility approved in accordance with local radiation protection regulations. The tumor cover-

das zu behandelnde Areal und gibt auch die Tumortiefe dem Nuklearmediziner bekannt. Die Behandlung erfolgt in einer nach lokalen Strahlenschutzvorschriften genehmigten Einrichtung für Nuklearmedizin. Die Tumorausdehnung mit 5 mm Abstand vom Rand wird vorab in cm² gemessen. Der Tumor wird mit einer speziellen Schutzfolie abgedeckt. Die radioaktive Paste mit Re-188 wird über den Applikator homogen über die Schutzfolie aufgetragen. Mithilfe einer Drucktaste kann der Arzt während der Re-188-Therapie die Menge des aufzutragenden Re-188-Compound gezielt steuern und es präzise auf die Spezialfolie über dem Tumor auftragen. Das Einwirken der Paste ist schmerzfrei und wird von Patienten kaum bemerkt. Je nach Tumortiefe und Tumorausdehnung wird die erforderliche Einwirkzeit mithilfe einer Software (Varskin, Renaissance Code Development, LLC, Corvallis) ermittelt, um die entsprechende therapeutische Dosis von 35–50 Gy zu erreichen. Die Folie und die radioaktive Paste bleiben bis zum Ende der Behandlung auf der Hautoberfläche fixiert. Die gesamte Prozedur, die in der Regel ambulant durchgeführt wird, dauert in der Regel 45–180 Minuten und ist schmerzfrei. Der Patient sitzt oder liegt möglichst bequem während der Behandlung. Nach Ende der berechneten Einwirkzeit wird die radioaktive Paste samt Plastikfolie mit einer Zange entfernt und eine Kontaminationsmessung des Behandlungsareals vorgenommen, die ein negatives Ergebnis zeigen soll.

Während der Zeit, in der die radioaktive Paste auf der Läsion aufgetragen ist und einwirkt, geht hiervon eine hohe Strahlungsaktivität aus. Aus diesem Grund sind Strahlenschutzmaßnahmen zu ergreifen. Dazu gehört das Tragen einer Kunststoffbrille durch den Patienten zum Schutz der Augen, insbesondere dann, wenn sich die Läsion nahe beim Auge befindet. In den ersten Wochen nach der Behandlung soll eine starke Sonnenexposition der behandelten Stelle vermieden werden. Weiters sind chemische Irritationen, wie sie z.B. durch Seifen verursacht werden, in den ersten 2–4 Wochen nach der Behandlung zu vermeiden. Nach Abschluss der Behandlung ist die behandelte Hautfläche nicht radioaktiv kontaminiert, da es zu keinem direkten Kontakt der radioaktiven Paste mit der Haut kommt.

Die Wirkung der Behandlung entfaltet sich nach einigen Tagen. Die abgestorbenen Tumorzellen werden nach und nach vom Körper abgestoßen und die behandelte Läsion verkrustet. Dieser Vorgang ist in der Regel nicht schmerzhaft. In Abhängigkeit der Tumorgöße und -tiefe sowie den individuellen Faktoren dauert die vollständige Abheilung im Normalfall wenige Wochen bis maximal 3 Monate. Die klinischen Nachkontrollen erfolgen beim betreuenden Dermatologen. Im Falle eines Rezidivs ist eine Wiederholung der Therapie nach 6 Monaten möglich. Sehr selten kann eine lokale Entzündung bzw. Infektion auftreten. Zu erwarten sind im Behandlungsareal zudem eine Pigmentstörung (meist Verlust des Pigments) sowie der Verlust der Behaarung.

Indikationen und Kontraindikationen

Im Allgemeinen kann die Re-188-Therapie an jeder beliebigen Körperstelle angewendet werden. Die Therapie der ersten

age is measured at a distance of 5 mm from the edge in advance in cm². The tumor is covered with a special protective foil. The radioactive paste containing Re-188 is applied homogeneously to the protective foil surface using the applicator. By using a push button, the doctor can control both the amount of Re-188 compound to be applied during Re-188 therapy and the precision of the application to the special foil on the tumor. The paste application process is painless and hardly noticed by patients. Depending on the tumor depth and coverage, the required exposure time is determined using software (Varskin, Renaissance Code Development, LCC, Corvallis) to set the appropriate therapeutic dose of 35–50 Gy. The foil and the radioactive paste remain fixed to the skin surface until the end of the treatment. The entire procedure, which is usually performed on an outpatient basis, generally takes 45–180 minutes and is painless. The patient sits or lies in as comfortable a position as possible during the treatment. At the end of the calculated exposure time, the radioactive paste and plastic film are removed with forceps, and the treatment area is measured for contamination, which should show a negative result.

During the time that the radioactive paste is applied to the lesion and acts on it, it emits a high level of radiation. For this reason, protective measures against radiation exposure must be taken. This includes the patient wearing plastic goggles to protect their eyes, especially if the lesion is close to the eye. In the first few weeks after treatment, the treated area should be protected from strong sun exposure. Furthermore, sources of chemical irritation, such as those caused by soap, should be avoided for the first 2–4 weeks after treatment. At the end of the treatment, the treated skin area should not be radioactively contaminated, as no direct contact occurs between the radioactive paste and the skin.

The treatment takes effect after a few days. The dead tumor cells are gradually shed by the body, and the treated lesion crusts over. This process is generally not painful. Depending on the size and depth of the tumor and individual factors, complete healing normally takes a few weeks to a maximum of three months. Clinical follow-ups are carried out by the dermatologist in charge. In the event of a recurrence, therapy can be repeated after six months. Very rarely, a local inflammation or infection may occur. A pigment disorder (usually loss of pigment) and loss of hair can also be expected in the treatment area.

Indications and contraindications

In general, Re-188 therapy can be applied to any part of the body. The treatment of first choice for NMSCs is surgical removal. However, in anatomically difficult locations, epidermal radionuclide therapy with Re-188 is a suitable alternative^{10,11}. The indication is determined

Wahl bei NMSCs ist die operative Entfernung. An anatomisch schwierigen Lokalisationen stellt jedoch die epidermale Radionuklidtherapie mit Re-188 eine geeignete Alternative dar^{10,11}. Die Indikationsstellung erfolgt durch den Hautfacharzt in enger Abstimmung mit einem Facharzt für Nuklearmedizin, welcher die eigentliche Therapie mit Re-188 in einer nuklearmedizinischen Einrichtung mit der dafür erforderlichen Umgangsbewilligung durchführt. Die Therapie kann auf einzelne oder mehrere Läsionen fast jeder Form oder Größe angewendet werden und erfordert in der Regel nur eine Sitzung. Sie ist auch für Patienten mit zuvor behandelten oder komplizierten Läsionen geeignet. Es ist allerdings zu beachten, dass aufgrund der geringen Eindringtiefe der von Re-188 abgegebenen Strahlung tiefe invasive Läsionen nicht primär für eine solche Behandlung ausgewählt werden sollten. Die Strahlenexposition ist unter Einhaltung von Strahlenschutzmaßnahmen und den vorgesehenen Abschirmungen am Applikationsgerät sowohl für Patienten als auch für das involvierte medizinische Personal sehr gering¹¹. Die Re-188-Therapie ist für Minderjährige und Patienten mit bestätigter oder vermuteter Schwangerschaft bzw. wenn eine Schwangerschaft nicht ausgeschlossen werden kann, kontraindiziert.

Zusammenfassung und Empfehlungen

Die Brachytherapie mit Re-188 zeigt auf Basis der vorliegenden Publikationen eine hohe Wirksamkeit bei oberflächlichen NMSC-Tumoren und führt überwiegend zu einem guten kosmetischen Ergebnis. Von Interesse ist, dass auch noduläre Läsionen, welche auf topische Therapien oft unzureichend ansprechen, ebenfalls ein gutes Ansprechen zeigen. Das Re-SCT-System bietet eine standardisierte Anwendung dieser Therapieform, wobei eine vergleichende Bewertung speziell dieses Systems schlussendlich seitens der Nuklearmedizin erfolgen muss. Die Nebenwirkungen sind auf das Behandlungsareal beschränkt und in ihrer Ausprägung mit CTC-AE Grad 1–2 überwiegend leicht. Die Brachytherapie mit Re-188 stellt daher eine interessante Erweiterung des therapeutischen Arsenal für NMSC-Tumoren dar. Einschränkend ist jedoch zu erwähnen, dass (1) das Datensubstrat bestenfalls auf lediglich 150 Patienten und 3 Publikationen beruht, (2) nur zwei dieser Publikationen eine prospektive Studie beschreiben, (3) 2 der 3 Veröffentlichungen äußerst spärliche Angaben zu den Patientencharakteristika machen und (4) keine kontrollierte, randomisierte Vergleichsstudie zu anderen, etablierten Therapiestandards vorliegt. Darüber hinaus liegt die längste berichtete Nachbeobachtungszeit bei etwas über 4 Jahren und erlaubt damit keine ausreichende Beurteilung hinsichtlich des Risikos von Sekundärtumoren im Bestrahlungsareal, welche oft mit einer Latenz von mehreren Jahrzehnten auftreten können.

Die Therapie mit Re-188 kann somit unter der Auflage empfohlen werden, dass diese nach Ausschöpfen aller anderen mit (höherer) Evidenz belegten Therapiealternativen und nur bei Patienten in fortgeschrittenem Alter eingesetzt wird. Die Therapieentscheidung muss an einem Hauttumorzentrum

by the dermatologist in close consultation with a nuclear medicine specialist, who carries out the actual therapy with Re-188 in a nuclear medicine facility with the necessary license to use nuclear materials. The therapy can be applied to one or multiple lesions of almost any shape or size and usually requires only one session. It is also suitable for patients with previously treated or complicated lesions. Due to the low penetration depth of the radiation emitted by Re-188, however, it is important to consider that more deeply invasive lesions should not be primarily selected for such treatment. Both the patients and the medical staff involved are exposed to very low amounts of radiation exposure if radiation protection measures are observed and the application device shielding is used¹¹. Re-188 therapy is contraindicated for minors and patients with confirmed or suspected pregnancy or if pregnancy cannot be ruled out.

Summary and recommendations

Based on the available publications, brachytherapy with Re-188 shows high levels of efficacy in superficial NMSC tumors and predominantly provides good cosmetic results. It is interesting to note that nodular lesions, which often do not respond adequately to topical therapies, also respond well. The Re-SCT system offers a standardized application method for this form of therapy, whereby a comparative evaluation of this system in particular must ultimately be carried out by nuclear medicine specialists. The side effects are limited to the treatment area and are predominantly mild (i.e., CTC-AE grade 1-2). Brachytherapy with Re-188, therefore, represents an interesting addition to the therapeutic arsenal for treating NMSC tumors. It should be noted, however, that (1) data are only available from 150 patients and three publications at best; (2) only two of these publications describe a prospective study; (3) two out of the three publications provide extremely sparse information on patient characteristics; and (4) no controlled, randomized comparative study has been carried out with other established treatment standards. In addition, the longest reported follow-up period is just over four years; thus, this does not allow a sufficient assessment of the risk of secondary tumors in the radiation area, which can often occur several decades later.

Treatment with Re-188 can therefore be recommended on the condition that it is used after all other treatment alternatives with (more) evidence of success have been exhausted and then only in older patients. The treatment decision must be made at a skin tumor center and involve a dermatology and radiotherapy or nuclear medicine specialist to ensure that all available treatment alternatives have been considered, also in view of the high costs of Re-188 therapy.

unter Beteiligung eines Facharztes für Dermatologie und Venerologie sowie Strahlentherapie oder Nuklearmedizin erfolgen, um sicherzustellen, dass u.a. auch in Hinblick auf die hohen Kosten der Re-188-Therapie alle verfügbaren Therapiealternativen in Erwägung gezogen worden sind.

Korrespondenz: siroos.mirzaei@gesundheitsverband.at
peter.wolf@medunigraz.at

Correspondence: siroos.mirzaei@gesundheitsverband.at
peter.wolf@medunigraz.at

Literatur

1. Peris K, Fargnoli MC, Garbe C, Kaufmann R, Bastholt L, Seguin NB, editors. European Dermatology Forum (EDF), the European Association of Dermato-Oncology (EADO) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). Diagnosis and treatment of basal cell carcinoma: European consensus-based interdisciplinary guidelines. *Eur J Cancer*. 2019;118:10–34.
2. Stratigos AJ, Garbe C, Dessinioti C, Lebbe C, Bataille V, Bastholt L, editors. European Dermatology Forum (EDF), the European Association of Dermato-Oncology (EADO) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). European interdisciplinary guideline on invasive squamous cell carcinoma of the skin: Part 2. Treatment. *Eur J Cancer*. 2020;128:83–102.
3. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nmsc.pdf
4. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/squamous.pdf
5. AWMF. S2k-Leitlinie Basalzellkarzinom der Haut. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/032-021.html>
6. AWMF. S3-Leitlinie Aktinische Keratose und Plattenepithelkarzinom der Haut. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/032-022OL.html>
7. Alam M, Nanda S, Mittal BB, Kim NA, Yoo S. The use of brachytherapy in the treatment of nonmelanoma skin cancer: a review. *J Am Acad Dermatol*. 2011;65(2):377–88.
8. Lee CT, Lehrer EJ, Aphale A, Lango M, Galloway TJ, Zaorsky NG. Surgical excision, Mohs micrographic surgery, external-beam radiotherapy, or brachytherapy for indolent skin cancer: An international meta-analysis of 58 studies with 21,000 patients. *Cancer*. 2019;125(20):3582–94.
9. Sedda AF, Rossi G, Cipriani C, Carrozzo AM, Donati P. Dermatological high-dose-rate brachytherapy for the treatment of basal and squamous cell carcinoma. *Clin Exp Dermatol*. 2008;33(6):745–9.
10. Castellucci P, Savoia F, Farina A, Lima GM, Patrizi A, Baraldi C, editors. High dose brachytherapy with non sealed 188Re (Re) resin in patients with non-melanoma skin cancers (NMSCs): single center preliminary results. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2021;48(5):1511–21.
11. Cipriani C, Desantis M, Dahlhoff G, Brown SD III, Wendler T, Olmeda M, et al. Personalized irradiation therapy for NMSC by Rhenium-188 skin cancer therapy: a long-term retrospective study. *J Dermatol Treat*. 2022;33(2):969–75.
12. Tietze JK, Heuschkel M, Krönert MIC, Kurth J, Bandow G, Ojak G, et al. Topical 188Re ionizing radiation therapy exerts high efficacy in curing nonmelanoma skin cancer. *Clin Nucl Med*. 2023;48(10):869–76.
13. Baxi S., Vohra S., Hong A., Mulholland N., Heuschkel M., Dahlhoff G., et al. Effectiveness and patient experiences of re-skin cancer therapy for non-melanoma skin cancer: Interim Results from Epic-Skin Study. *J Nucl Med*. 2024: Jul 25:jnumed.124.267988.

<https://doi.org/10.61783/oegdv10303>