

Ist beim kleinen, nodal-negativen Mammakarzinom der Verzicht auf eine Chemotherapie gerechtfertigt?

Marie-Luise Sautter-Bihl · Felix Sedlmayer

Online publiziert: 15. November 2014
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2014

Ziel Evaluation von Behandlungstrends bezüglich des Einsatzes einer adjuvanten Chemotherapie bei Patientinnen mit nodal-negativen T1-Tumoren.

Patienten und Methode In einer prospektiven Kohortenstudie basierend auf der National-Comprehensive-Cancer-Network-Datenbank wurden die Therapieresultate von 4113 Patientinnen mit T1a/bN0M0-Mammakarzinomen analysiert, die zwischen den Jahren 2000 und 2009 behandelt worden waren. Es erfolgte eine Subgruppenanalyse hinsichtlich der Tumorgöße (T1a, T1b), des Hormonrezeptorstatus, Her2/neu-Status und der adjuvanten Behandlung mit oder ohne Chemotherapie sowie mit/ohne Trastuzumab.

Ergebnisse Die mittlere Nachbeobachtungszeit betrug 5,5 Jahre. Ein T1a-Tumor lag bei 1299, ein T1b-Tumor bei 2814 Patientinnen vor. Eine brusterhaltende Operation erfolgte bei 3012 Patientinnen, eine Mastektomie in 1100 Fällen. Eine Bestrahlung wurde bei 68% durchgeführt. Von den 3230 Patientinnen mit positiven Hormonrezepto-

ren (HR+) und negativem Her2/neu-Status (Her2-) wurden 8% mit einer Chemotherapie behandelt. Patientinnen mit Her2+(n=520) oder triple-negativen Tumoren (n=363) erhielten in 52% eine Chemotherapie, aber mit steigender Tendenz über das letzte Jahrzehnt. Die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit (OAS) für T1a und T1b lag ohne Chemotherapie über 95%. Das metastasenfremie Überleben nach 5 Jahren (DRFS) für Patientinnen mit pT1a-Tumoren, die keine Chemotherapie erhielten, lag zwischen 93% und 98%, für Patientinnen mit T1b-Tumoren zwischen 90% und 96%. Für alle Subgruppen und für Patientinnen mit T1b-Tumoren betrug das DRFS 94–96%. Bei HR+/Her2-Patientinnen machte die Chemotherapie insgesamt keinen Unterschied im metastasenfremie und Gesamtüberleben. Lediglich bei wenig differenzierten Tumoren lag das DRFS mit 94% (95%-KI 91–96) ohne Chemotherapie etwas niedriger als mit einer solchen (98%, 95%-KI 91–99). Insgesamt wurden nur 34 In-Brust-Rezidive (0,83%) sowie 17 lokoregionäre Rezidive (0,41%) beobachtet, außerdem 158 „Zweitumoren“ (3,8%), bei denen sowohl Malignome der Brust als auch weitere Zweitumoren unterschiedlicher Lokalisation enthalten waren.

Schlussfolgerung der Autoren Frauen mit T1a/b-Tumoren ohne Lymphknotenbefall haben auch ohne Chemotherapie eine exzellente Prognose. Tumorgöße und biologischer Subtyp können aber Patientinnen identifizieren, bei denen ein potentiell höheres Rezidivrisiko den Einsatz einer Chemotherapie rechtfertigt.

Kommentar

Der Verzicht auf eine adjuvante Strahlentherapie beim Mammakarzinom wurde in zahlreichen Publikationen der

Originalbeitrag Vaz-Luis I, Ottesen RA, Hughes ME et al (2014) Outcomes by tumor subtype and treatment pattern in women with small, node-negative breast cancer: a multi-institutional study. *J Clin Oncol* 32(20):2142–50. doi: 10.1200/JCO.2013.53.1608

Prof. Dr. M.-L. Sautter-Bihl (✉)
Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie,
Städtisches Klinikum Karlsruhe gGmbH,
Karlsruhe, Deutschland
E-Mail: marie-luise.sautter-bihl@klinikum-karlsruhe.de

F. Sedlmayer
Universitätsklinikum für Radiotherapie und Radio-Onkologie
Salzburger Landeskliniken und Paracelsus Medizinische
Privatuniversität,
Salzburg, Österreich

letzten Jahre untersucht. Hingegen hat eine Studie, die den Einsatz einer Systemtherapie kritisch hinterfragt, Seltenheitswert. Interessant ist darüber hinaus, dass Vaz-Luis et al. [9] hier anhand von Therapieergebnissen aus der NCCN-Datenbank die aktuellen Empfehlungen der NCCN-Guideline infrage stellen. Dort wird bei Her2-positiven Tumoren bereits ab 0,6 cm eine Chemotherapie mit Trastuzumab erwogen [4]. Die deutsche S3-Leitlinie empfiehlt sie sogar bei allen Her2-positiven Karzinomen. Eine Chemotherapie wird darüber hinaus bei HR-negativen Tumoren unabhängig vom Nodalstatus empfohlen sowie bei nodal-negativen Patientinnen mit niedrig differenzierten Karzinomen oder im jungem Erkrankungsalter (<35 Jahre, [3]). Prägend für die Empfehlungen zur Antikörpertherapie waren die Daten der HERA-Studie, in der >5000 Patientinnen mit Her2-positiven Tumoren randomisiert wurden, entweder zu einer alleinigen Chemotherapie oder zur zusätzlichen Trastuzumab-Gabe über 1 bzw. 2 Jahre [5]. Eine Subgruppenanalyse hatte bei nodal-negativen Patientinnen eine absolute Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens von 5,8% ergeben, allerdings waren die Tumoren ≤ 1 cm mit nur 8,4% der Fälle unterrepräsentiert. Der Gewinn durch eine Antikörpertherapie war weitgehend unabhängig vom Rezeptorstatus (HR- 6,1%; HR+ 6,6%; [8]).

Prinzipiell spricht die kommentierte Arbeit zwei Fragen an, einerseits die Notwendigkeit einer adjuvanten Chemotherapie bei kleinen, nodal-negativen Tumoren, andererseits die kombinierte Chemo-Antikörper-Therapie bei Her2-Positivität, die immerhin bei 520 Patientinnen vorlag. Leider werden hier diese Themen nicht getrennt abgehandelt; so stellt die Methodenbeschreibung „unbehandelte“ Patientinnen nur solchen nach „Chemotherapie mit oder ohne Trastuzumab“ gegenüber. Es wird nicht angegeben, wie viele Patientinnen tatsächlich Trastuzumab erhielten, ebenso wenig, wie viele der „Unbehandelten“ einer endokrinen Therapie zugeführt wurden. Lediglich zu triple-positiven Patientinnen findet sich die Aussage, dass 85% der „unbehandelten“ Patientinnen eine endokrine Therapie erhalten haben. Zu fragen ist, ob die Aussage, T1a/b-Tumoren hätten ohne Chemotherapie eine exzellente Prognose, auch auf die Kombination mit einer Trastuzumab-Behandlung bei Her2-positiven Tumoren auszudehnen wäre. In der Tat zeigt eine ähnliche, im selben Heft des *Journal of Clinical Oncology* publizierte Kohortenstudie an 234 Patientinnen mit nodal-negativen, Her2-positiven Tumoren ein DFRS nach 5 Jahren von 98,2% bei T1a, hingegen nur von 89,4% bei T1b. Die Autoren schlussfolgern, dass bei T1a der Nutzen einer adjuvanten Chemo-Trastuzumab-Therapie fraglich, bei T1b-Tumoren hingegen erwägenswert sei [2].

Erstaunlich ist, dass in dem NCCN-Kollektiv über ein Viertel der Patientinnen (26,7%) mit diesen kleinen Karzinomen mastektomiert wurde. Dies wird nicht kommentiert; medizinische Gründe dafür sind kaum vorstellbar. Wir müs-

sen uns fragen, ob beim im amerikanischen Schrifttum mitunter diskutierten Problem des Verzichts auf Brustreife die Kostenersparnis durch den Verzicht auf die Strahlentherapie [1] eine Rolle spielt.

In einem begleitenden Editorial [6] werden beide o. a. Arbeiten [2, 9] in Bezug auf Her2-positive Tumore kommentiert und neben dem Risiko einer Übertherapie mit entsprechender Toxizität auch der Kostenaspekt thematisiert. Allein für Trastuzumab – also ohne Chemo- und Supportivtherapie – werden für ein Jahr 57.000 \$ veranschlagt. Im Vergleich dazu erscheinen die Diskussionen um die Kosteneffektivität einer adjuvanten Bestrahlung [7] zumindest relativierungswürdig.

Fazit

- Insgesamt ist die Prognose von Patientinnen mit nodal-negativen T1a/b-Karzinomen so günstig, dass der absolute Nutzen durch eine adjuvante Chemotherapie selbst bei negativem Hormonrezeptorstatus minimal ist.
- Bei triple-positiven Patientinnen sollte geprüft werden, ob eine adjuvante Trastuzumab-Therapie in Kombination mit einer alleinigen endokrinen Therapie – wie sie in der Neoadjuvanz bereits als effektiv beschrieben wurde – die derzeitige Chemo-Antikörper-Therapie ersetzen kann.
- In Anbetracht der Zunahme von Patientinnen, bei denen Mammakarzinome bereits im Stadium T1 diagnostiziert werden, wäre es wünschenswert, einerseits jene Subgruppen noch genauer zu differenzieren, die von einer Systemtherapie substantiell profitieren, und andererseits weniger toxische Therapieregime zu entwickeln.

Marie-Luise Sautter-Bihl, Karlsruhe, und Felix Sedlmayer, Salzburg

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt M. Sautter-Bihl und F. Sedlmayer geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht. Dieser Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren

Literatur

1. Athas WF, Adams-Cameron M, Hunt WC et al (2000) Travel distance to radiation therapy and receipt of radiotherapy following breast-conserving surgery. *J Natl Cancer Inst* 92:269–271
2. Fehrenbacher L, Capra AM, Quesenberry CP et al (2014) Distant invasive breast cancer recurrence risk in human epidermal growth factor receptor 2-positive T1a and T1b node-negative localized breast cancer diagnosed from 2000–2006: a cohort from an integrated health care delivery system. *J Clin Oncol* 32:2151–2158

3. Interdisziplinäre S 3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Langversion 3.0, Aktualisierung 2012, AWMF-Register-Nummer: 032-045OL 2012.
4. NCCN. Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer, Version 1.2014. National Comprehensive Cancer Network 2014. www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#site
5. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B et al (2005) Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 353:1659–1672
6. Reeder-Hayer KE, Carey LA (2014) How low should we go? The search for balance in management of small human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancers. *J Clin Oncol* 32:2122–2124
7. Sher DJ, Wittenberg E, Suh WW et al (2009) Partial-breast irradiation versus whole-breast irradiation for early-stage breast cancer: a cost-effectiveness analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 74:440–446. doi:10.1016/j.ijrobp.2008.08.015
8. Untch M, Gelber RD, Jackisch C et al (2008) Estimating the magnitude of trastuzumab effects within patient subgroups in the HERA trial. *Ann Oncol.* 19:1090–1096. doi:10.1093/annonc/mdn005
9. Vaz-Luis I, Ottesen RA, Hughes ME et al (2014) Outcomes by tumor subtype and treatment pattern in women with small, node-negative breast cancer: a multi-institutional study. *J Clin Oncol* 32:2142–2150. doi:10.1200/JCO.2013.53.1608

Gleiche Langzeitergebnisse der laparoskopischen Resektion nach neoadjuvanter Radiochemotherapie beim lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinom wie durch konventionelle offene Chirurgie

Werner Hohenberger

Online publiziert: 21. November 2014
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2014

Ziel Die Arbeit vergleicht die Langzeitprognose von Patienten mit einem Karzinom des unteren und mittleren Rektumdrittels nach vorausgegangener Radiochemotherapie zwischen konventionell offen und laparoskopisch operierten Patienten.

Methode In die Arme mit entweder konventioneller offener oder laparoskopischer Operation wurden 340/1408 Patienten mit einem Karzinom des unteren und des mittleren Rektumdrittels randomisiert, welche nach der prätherapeutischen klinischen Untersuchung einschließlich Schnittbild-diagnostik bzw. Endosonographie als wandüberschreitendes Karzinom mit oder ohne Lymphknotenmetastasen diagnostiziert und deshalb der neoadjuvanten Radiochemotherapie zugeführt worden waren.

Ergebnisse Das Durchschnittsalter der Patienten lag bei 59,1 Jahren (offen) bzw. 57,8 Jahren (laparoskopisch), der BMI in beiden Gruppen bei 24,08. In der laparoskopierten Gruppe wurden nur 2 Patienten zur offenen Operation konvertiert (1,2%). Eine Rektumexstirpation wurde bei 14% der offenen und bei 11% der laparoskopisch operierten Patienten durchgeführt, alle anderen wurden durch tiefe anteriore Rektumresektion behandelt. Kein Patient verstarb postope-

rativ. Der zirkumferenzielle Sicherheitsabstand der Resektate von mehr als 1 mm wurde in 96 bzw. 97% erreicht. Als „inkomplett“ wurde die makroskopische Beurteilung der Qualität der Resektate in 6 bzw. 5% eingeschätzt, in 5 bzw. 4% erfolgte hierzu keine Angabe. In den übrigen Fällen wurde das Resektat als „komplett“ oder „nahezu komplett“ bewertet. Dies dürfte den Quirke-Kriterien „mesorektale“ und „intramesorektale“ Schicht entsprechen. Lymphknotenmetastasen wurden in 33 bzw. 31% der pathohistologischen Aufarbeitungen gefunden, eine ypT3/4-Kategorie in 58 bzw. in 44%. Diese beiden (negativen) Kategorien waren zwischen den beiden Gruppen zu Ungunsten der laparoskopischen signifikant unterschiedlich. Die 3-Jahres-Überlebensraten lagen für das rezidivfreie Überleben bei 72,5% für die offene und bei 79,2% für die laparoskopische Chirurgie. Für das Gesamtüberleben ergaben sich Raten von 90,4 bzw. 91,7% und für das Lokalrezidiv von 4,9 bzw. 2,6%.

Schlussfolgerung der Autoren Nach neoadjuvanter Radiochemotherapie erreicht die laparoskopische Resektion von lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinomen die gleichen Langzeitergebnisse bezüglich des Überlebens wie auch der Lokalrezidivrate wie das konventionelle offene Vorgehen.

Kommentar

Die Patienten für diese Studien wurden in drei südkoreanischen Kliniken in einem Zeitraum von 40 Monaten rekrutiert. Wenn man die hier nichteinbezogenen Patienten mit Fernmetastasen hinzunimmt, so liegt in jeder dieser Kliniken das jährliche Aufkommen von Rektumkarzinomen allein der beiden unteren Drittel bei durchschnittlich etwa 175 Patienten. Wenn man zudem unterstellt, dass im hier ebenfalls nicht einbezogenen oberen Rektumdrittel Karzi-

Originalbeitrag Seung-Yong Jeong et al. Open versus laparoscopic surgery for mid-rectal or low-rectal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy (COREAN trail): survival outcomes of an open-label, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 15(7):767–774, 2014

Prof. Dr. Dr. h.c. W. Hohenberger (✉)
Chirurgische Universitätsklinik,
Maximiliansplatz 3,
91054 Erlangen, Deutschland
E-Mail: werner.hohenberger@uk-erlangen.de

nome etwa gleich häufig wie jeweils in den beiden anderen Dritteln auftreten, so erhöht sich diese Zahl auf letztlich etwa 250 Rektumkarzinome pro Klinik und Jahr. Eine derartige Zentralisierung gibt es in Deutschland nicht. Nur in China werden in den Zentren jährlich noch deutlich mehr Rektumkarzinome operiert. Ein zweiter Unterschied sollte ebenfalls noch erwähnt werden, nämlich der Body-Mass-Index (BMI), der hier für asiatische Verhältnisse bei einem Wert von 24 relativ hoch liegt, jedoch deutlich unter dem medianen BMI in Deutschland, wo er in unserem eigenen Krankengut knapp über 27 beträgt.

All dies soll die herausragenden Ergebnisse der koreanischen Chirurgie nicht schmälern. Sie sind weltweit – bisher vor allen Dingen mit der laparoskopischen Chirurgie – nirgends sonst auch nur annähernd erreicht worden, und dies ohne jegliche Selektion. Diese Ergebnisse sind glaubhaft, wenn man die näheren Hintergründe kennt und persönlich das hohe Niveau der südkoreanischen Chirurgen, aber auch das der anderen asiatischen Länder erfasst hat.

In Südkorea werden zumindest in großen Kliniken mehr als 80% aller kolorektalen Karzinome mittlerweile laparoskopisch operiert. Weltweit dürfte dies der höchste Anteil überhaupt sein. Damit haben die dortigen Chirurgen bei einer sehr viel stärkeren Zentralisierung als hierzulande eine außergewöhnlich hohe Expertise in der laparoskopischen

Chirurgie. Ein wichtiges Selektionskriterium für laparoskopisches Vorgehen überhaupt ist die Adipositas, welche in den asiatischen Ländern bei Weitem sehr viel weniger ausgeprägt ist als bei uns in Europa.

Fazit

Die im Jahr 2013 publizierten deutschen S3-Leitlinien zur Behandlung kolorektaler Karzinome können auch uneingeschränkt auf die vorliegende Arbeit aus Südkorea angewandt werden, dass nämlich bei entsprechender Expertise des Operateurs und geeigneter Selektion mit der laparoskopischen Vorgehensweise gleiche onkologische Langzeitergebnisse erzielt werden können, wie mit dem offenen chirurgischen Vorgehen.

Werner Hohenberger, Erlangen

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt W. Hohenberger gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren.

Auch Patienten im Stadium „extensive disease“ eines kleinzelligen Bronchialkarzinoms profitieren von einer konsolidierenden Mediastinalbestrahlung, analog dem Vorgehen bei „limited disease“

Karen Huber · Jürgen Dunst

Online publiziert: 13. Dezember 2014
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2014

Hintergrund Therapeutischer Standard beim kleinzelligen Bronchialkarzinom (small cell lung cancer, SCLC) ist die Chemotherapie. Ebenso sind bei der Beschränkung auf Mediastinum oder eine Thoraxseite plus Supraklavikularregion („limited disease“, SCLC-LD) die additive thorakale Radiotherapie (Mediastinal-RT) und die prophylaktische Ganzhirnbestrahlung (PCI) Standard. Bei „extensive disease“ (SCLC-ED) wurde bis vor wenigen Jahren ausschließlich eine Chemotherapie durchgeführt, also eine zusätzliche Strahlentherapie abgelehnt. Die Überlebensraten sind seit zwei Jahrzehnten unverändert geblieben. In der Systemtherapie sind keine (oder nur minimale) Verbesserungen erreicht worden; neue Substanzen und Erhaltungstherapien haben das Überleben nicht verlängert. Im Jahr 2007 zeigte nun eine holländisch-britische Studie erstmals einen Überlebensvorteil durch prophylaktische Hirnbestrahlung auch bei Patienten mit SCLC-ED, die unter Chemotherapie mindestens eine partielle Remission (PR) erreicht hatten [4]. Seitdem wurde auch für diese Patienten die PCI in Leitlinien fixiert [2]. Allerdings kritisierte man an der holländisch-britischen Studie, dass vor der PCI keine MRT-Untersuchungen erfolgt waren; somit könnten einige Patienten nicht prophylaktisch, sondern therapeutisch wegen bereits vorliegender Hirnmetastasierung bestrahlt worden

sein. Die logische Konsequenz der Studie von Slotman et al. [4] vom Jahre 2007 ist nun, bei SCLC-ED in Analogie zu SCLC-LD nicht nur das Gehirn zu bestrahlen, sondern auch die thorakalen Manifestationen. Eine entsprechende Studie wurde von Slotman und Kollegen umgehend aufgelegt und jetzt publiziert [5].

Patienten und Methodik Zwischen Februar 2009 und Dezember 2012 wurden 498 Patienten aus 42 Krankenhäusern in Großbritannien, den Niederlanden, aus Norwegen und Belgien für die Studie rekrutiert. Alle hatten ein kleinzelliges Bronchialkarzinom im Stadium „extensive disease“, befanden sich in gutem Allgemeinzustand (ECOG-PS 0–2) und hatten auf die Chemotherapie (4–6 Kurse Platin/Etoposid) gut angesprochen (komplette Remission[CR] oder PR). Diese Patienten wurden in einer 1-zu-1-Randomisation entweder nur mit einer prophylaktischen Schädelbestrahlung (PCI; das war die Standardtherapie) behandelt oder erhielten zusätzlich auch noch eine Mediastinalbestrahlung mit 30 Gy. Die Schädelbestrahlung erfolgte jeweils über Gegenfelder mit entweder 5×4 Gy oder $10 \times 2,5$ Gy oder mit 30 Gy in 10, 12 oder 15 Fraktionen. Die thorakale Bestrahlung wurde im Mediastinum als 2D- oder 3D-RT auf das initiale Tumolvolumen durchgeführt und beim Primärtumor an das Restvolumen nach Chemotherapie angepasst.

Ergebnisse Im primären Endpunkt der Studie, nämlich der Überlebensrate nach einem Jahr, ergab sich kein signifikanter Unterschied (33 % vs. 28 %; $p=0,066$), wohl aber im Überleben nach 18 und 24 Monaten zugunsten der Patienten mit Mediastinalbestrahlung (13 % vs. 3 % nach 2 Jahren; $p=0,004$). Auch im progressionsfreien Überleben zeigte sich ein signifikanter Vorteil durch die thorakale Bestrahlung (24 % vs. 7 % nach 6 Monaten; $p=0,001$). Vor allem aber sank die Rate intrathorakaler Progressionen von 80 auf

Originalbeitrag: Slotman BJ, van Tinteren H, Praag JO, Kneijens JL, El Sharouni SY, Hatton M, Keijsers A, Faivre-Finn C, Senan S (2014) Use of thoracic radiotherapy for extensive stage small-cell lung cancer: a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* doi:[10.1016/S0140-6736\(14\)61085-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61085-0)

Dr. K. Huber (✉) · J. Dunst
Klinik für Strahlentherapie des UKSH Kiel & Lübeck,
Arnold-Heller-Str. 3,
24105 Kiel, Deutschland
E-Mail: Karen.Huber@uksh.de

44 % ($p < 0,001$). In der Subgruppenanalyse wurde keine Untergruppe mit signifikanten Abweichungen im Überleben identifiziert. Schwere Nebenwirkungen waren in beiden Therapiegruppen ohne signifikante Unterschiede (insgesamt 26 vs. 18 Ereignisse, vor allem Fatigue vom Grad 3–4 bei 11 vs. 9 Patienten und Dyspnoe vom Grad 3 bei 3 vs. 4 Patienten).

Schlussfolgerung der Autoren Zusätzlich zur PCI sollte bei Patienten mit SCLC-ED eine konsolidierende mediastinale Bestrahlung durchgeführt werden, wenn sie gut auf die Chemotherapie angesprochen hatten.

Kommentar

Das ist die erste Studie seit mehr als 20 Jahren, die bei Patienten mit einem kleinzelligen Bronchialkarzinom (SCLC) mit „extensive disease“ (ED) durch eine Therapieintensivierung einen derartig signifikanten und relevanten Vorteil im Langzeitüberleben zeigt. Der Überlebensvorteil ist beeindruckend gut; keine Chemotherapiestudie der letzten 20 Jahre hat eine auch nur annähernd ähnliche Verbesserung gezeigt.

Diese aktuelle Studie wurde erstmals auf dem ASCO 2014 vorgestellt und dort (und auch auf Post-ASCO-Symposien) wegen der fehlenden Signifikanz beim primären Endpunkt (Überleben nach einem Jahr) eher kritisch bewertet. Umso erfreulicher ist die Tatsache, dass diese jetzt aktualisierten Daten kurzfristig hochrangig publiziert wurden. Die mediastinale RT bei SCLC-ED wird also künftig sicher als neuer Standard in den Leitlinien genannt werden und man sollte schon jetzt darauf hinweisen.

Einige Aspekte sind für interdisziplinäre Diskussionen zu beachten:

- Die Studie war bezüglich der Radiotherapietechnik vergleichsweise einfach konzipiert, da nur 2-D- und 3-D-Techniken eingesetzt wurden. Ferner war die Strahlendosis am Mediastinum mit 30 Gy in 10 Fraktionen relativ niedrig und die Strahlentherapie wurde spät eingesetzt. Man sollte daher als Radioonkologe zu erkennen geben, dass sehr wahrscheinlich noch ein erhebliches Optimierungspotenzial besteht. Dies betrifft sowohl die modernen Techniken (IGRT, etc.) und vor allem die Frage, ob nicht alle Tumormanifestationen bestrahlt werden sollten, also nicht nur das Mediastinum, sondern auch die extrathorakalen Metastasen. Diese wichtige Frage wird in einer laufenden RTOG-Studie untersucht, so dass wir dazu in den nächsten Jahren eine Antwort erwarten können.
- Das Ergebnis ist für Radioonkologen nicht überraschend und keine Eintagsfliege. In zwei retrospektiven Analysen und einer Phase-II-Studie wurde bereits ein positiver

Effekt der Mediastinal-RT bei SCLC-ED beschrieben [1, 6, 7].

- Es ist zu überlegen, ob man nicht den Zeitpunkt der RT vorverlegen sollte. Das in Analogie zum Stadium LD, wo die frühe Radiotherapie effektiver ist als eine späte konsolidierende Bestrahlung. Andererseits erleichtert ein später RT-Beginn die Behandlungsentscheidung, weil dann die Patienten leichter ausgewählt werden können, die von einer RT vermutlich profitieren. Man erspart nämlich bei später RT einigen Patienten mit rascher Krankheitsprogression eine unnötige Übertherapie. Diesem Argument kann man umgekehrt die sehr geringe Nebenwirkungsrate der mediastinalen Bestrahlung entgegenhalten.
- In aktuellen Diskussionen wird sicherlich die Frage der prophylaktischen Hirnbestrahlung der kritischste Punkt sein. Auf dem ASCO 2014 wurde auch eine japanische Studie vorgestellt, welche die holländische PCI-Studie bei SCLC-ED [4] wiederholte und das Gegenteil herausfand [3]. In der japanischen Studie wurde zwar ebenfalls die Inzidenz von Hirnmetastasen signifikant gesenkt, das mediane Überleben war aber bei Patienten nach PCI schlechter. Diese Studie wird natürlich jetzt nach dem ASCO häufig als Gegenargument gegen die PCI bei SCLC-ED angeführt. Eine Erklärung für diese diskrepanten Befunde haben wir nicht. So besteht bezüglich der PCI bei SCLC-ED augenblicklich eine unklare Situation. Allerdings ist die aktuelle japanische Studie noch nicht als „full paper“ veröffentlicht, ihre Kritik an der früheren Studie [4] bezüglich PCI ohne vorherige MRT des Gehirns muss aber ernst genommen werden. Andererseits war die PCI in der jetzt von Slotman publizierten Nachfolgestudie enthalten, so dass ein Effekt der PCI, vor allem in der Kombination mit der verbesserten intrathorakalen Kontrolle, denkbar ist. Man könnte also in Ermangelung weiterer Daten argumentieren, dass die PCI nach optimaler MRT-Diagnostik und bei Verzicht auf eine Mediastinal-RT vielleicht – wie in der japanischen Studie – keinen Vorteil bringt und dass die Wirkung der PCI, wenn auch thorakal bestrahlt wird, zunächst unklar bleibt. Das rechtfertigt aber nicht – ähnlich wie bei SCLC-LD, wo die PCI weiterhin Standard ist – auf die thorakale RT zu verzichten. Nach unserer Meinung darf man auf jeden Fall noch nicht anhand der bisher unpublizierten japanischen Daten die etablierten Konzepte und Leitlinien ändern. Das einzige Gegenargument gegen eine PCI wären die (meist passageren) neurokognitiven Einschränkungen, die vermutlich zukünftig durch neue technische Verbesserungen der PCI (Schonung des Hippocampus) vermieden werden können (Gondi et al, Latebreaking Abstract auf dem ASTRO 2013, Ergebnisse der RTOG-Studie 0933: neurokognitive Einschränkungen wurden durch Hippocampus-Schonung um 75 % reduziert).

Fazit

Die konsolidierende Mediastinal-RT sollte auch bei Patienten mit SCLC-ED, die gut auf die Chemotherapie ansprechen, analog zum Vorgehen bei SCLC-LD eingesetzt werden. Der Wert der PCI bleibt dabei unklar. Für einen generellen Verzicht auf die PCI reicht die Datenlage aber nicht aus.

Karen Huber und Jürgen Dunst, Kiel

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt K. Huber und J. Dunst geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- Giuliani ME, Atallah S, Sun A et al (2011) Clinical outcomes of extensive stage small cell lung carcinoma patients treated with consolidative thoracic radiotherapy. *Clin Lung Cancer* 12:375–379
- Leitlinie DKG und AWMF zur Therapie des Kleinzelligen Lungenkarzinoms. www.krebsgesellschaft.de/download/ll_c_01a.pdf. Zugegriffen: November 2014
- Seto T, Takahashi T, Yamanaka T et al (2014) Prophylactic cranial irradiation (PCI) has a detrimental effect on the overall survival (OS) of patients (pts) with extensive disease small cell lung cancer (ED-SCLC): results of a Japanese randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 32:5s (suppl; abstr 7503)
- Slotman B, Faivre-Finn C, Kramer G et al (2007) Prophylactic cranial irradiation in extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 357:664–672
- Slotman BJ, van Tinteren H, Praag JO, Kneegjens JL, El Sharouni SY, Hatton M, Keijser A, Faivre-Finn C, Senan S (2014) Use of thoracic radiotherapy for extensive stage small-cell lung cancer: a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* doi:10.1016/S0140-6736(14)61085-0
- Yee D, Butts C, Reiman A et al (2012) Clinical trial of post-chemotherapy consolidation thoracic radiotherapy for extensive-stage small cell lung cancer. *Radiother Oncol* 102:234–238
- Zhu H, Zhou Z, Wang Y et al (2011) Thoracic radiation therapy improves the overall survival of patients with extensive-stage small cell lung cancer with distant metastasis. *Cancer* 117:5423–5431