

Warum lehnen Tumorpatienten eine kurative Strahlentherapie ab?

Thomas Herrmann

Online publiziert: 25. November 2014
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2014

Ziel der Arbeit Trotz der ärztlichen Empfehlungen, die kurativen Möglichkeiten von Operation und Bestrahlung bei ihrer Krebserkrankung zu nutzen, lehnen einige Patienten diese Therapieoptionen ab. Die Autoren wollen sowohl die Gründe hierfür, als auch die Konsequenzen der Therapieablehnung untersuchen.

Patienten und Methodik Im Surveillance, Epidemiology and End Results Programm (SEER) des National Cancer Institutes der USA wurden im Zeitraum zwischen 1995 und 2008 2.552.897 Patienten, älter als 18 Jahre, mit den am häufigsten diagnostizierten Tumoren ausgewählt und in zwei Gruppen aufgeteilt: Patienten, für die ein kurativer Nutzen von Operation oder Bestrahlung zu erwarten war, diese aber ablehnen bzw. Patienten, die sich einer Operation oder Bestrahlung unterzogen. Bestimmte Ausschlusskriterien (z. B. Mehrfachtumoren, Entscheidung zur anderen Therapieform, falls beide z. B. bei Prostatakarzinomen kurativ sein können) wurden eingehalten. Mittels einer multivariaten Regressionsanalyse wurden verschiedene soziodemographische Faktoren (Rasse, Geschlecht, Ehe, Einkommen, ländlicher oder städtischer Wohnsitz usw.) getestet.

Ergebnisse Eine Operation lehnten 2441 von 692.938 Patienten (0,4%) mit beurteilbaren Unterlagen ab, eine Strahlentherapie 2113 von 232.189 Patienten (0,9%).

Die Zahl der Ablehnungen stieg im Beobachtungszeitraum für Operationen an, bei der Bestrahlung sank sie. Die Ergebnisse werden in übersichtlichen Tabellen dargestellt. Gründe für eine Operationsverweigerung waren hohes Alter, niedriges Einkommen, keine weiße Rasse und unverheiratet Sein sowie bei einzelnen Tumoren auch männliches Geschlecht. Gegen eine Strahlentherapie entschieden sich Patienten höheren Alters, niedrigeren Einkommens, Asiaten und unverheiratete Personen. Die Konsequenz der Therapieablehnung nach im Mittel 5,5 Jahren war eine statistisch signifikante Zunahme der Krebsletalität (Hazard Ratio 2,54). Besonders bedeutsam für den Radioonkologen: Eine Ablehnung der Bestrahlung brachte keinen Anstieg der nichtkrebspezifischen Letalität bei Tumoren der Prostata, der Lunge, des HNO-Bereichs und beim Glioblastom, wohl aber beim Brustkrebs. Dort war erstaunlicherweise bei den die Bestrahlung Ablehnenden die nichtkrebsbedingte Letalität höher als bei bestrahlten Patienten.

Schlussfolgerung der Autoren Bei den 8 häufigsten Tumoren besteht eine eindeutige Korrelation zwischen der Ablehnung jeder kurativen Therapie und dem Alter, dem Einkommen, der Rassenzugehörigkeit sowie dem Nichtverheiratetsein der Patienten. Besonders wird die Bedeutung der Kommunikation zwischen Patienten und Arzt betont, die in einzelnen Gruppen (Ausländer, niedriges Bildungsniveau, afrikanische Rasse) sehr schwierig sein kann. Grundsätzlich ist die Ablehnung einer kurativen Therapie immer mit einer Verschlechterung der Heilungswahrscheinlichkeit verbunden. Die Autoren sehen ihre Analyse aber auch kritisch. Neben der fehlenden Berücksichtigung von Komorbiditäten, der nur pauschalen Aussagen hinsichtlich der rassischen Zugehörigkeit der Patienten generell und der Tatsache, dass sich Patienten zu einem späteren Zeitpunkt möglicherweise doch noch zu einer Therapie entschlossen

Originalbeitrag Aizer AA, Chen M-H, Parek A et al (2014) Refusal of curative radiation therapy and surgery among patients with cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 89:756–764

Prof. Dr. med. T. Herrmann (✉)
Elbeweg 8,
01326 Dresden, Deutschland
E-Mail: th.herrmann@macbay.de

haben, sollten auch der Einfluss einer vorhandenen bzw. fehlenden Krankenversicherung und das Einkommen eines Haushalts bei der Entscheidung für oder gegen eine Therapie bewertet werden.

Kommentar

Die vorliegende Studie stellt eine interessante Analyse mit für den Radioonkologen ganz praktischen Konsequenzen dar. Allerdings ist sie nicht ohne Einschränkungen auf deutsche Verhältnisse übertragbar. So sind die soziodemographischen Faktoren in den USA und in Deutschland nicht nur hinsichtlich der Zusammensetzung der Bevölkerung (Rasse, Einkommen usw.) unterschiedlich, sondern die Kosten einer Krebstherapie werden in Deutschland durch die jeweilige Krankenversicherung weitestgehend abgedeckt. Auch hinsichtlich des Zusammenhangs zwischen Rasse und Therapieentscheidung dürfte in Deutschland die Situation anders als in der vorliegenden Studie sein – sicher regional auch unterschiedlich, abhängig vom Migrationshintergrund der Bevölkerung.

So bleiben nur einige, für die deutschen radioonkologischen Kliniken relevante Faktoren. Entscheidend sind der Bildungsstand der Patienten und seine Kenntnisse über seine Krebserkrankung und die radioonkologischen Behandlungsmöglichkeiten. Frauen mit Brustkrebs waren beispielsweise in der Studie deutlich besser über die Notwendigkeit einer Strahlentherapie aufgeklärt und lehnten diese deshalb auch seltener ab. Überraschend ist in der Studie die häufigere Ablehnung von Operation und Strahlentherapie von unverheirateten Patienten. Ähnliche Aussagen sind zur Strahlentherapie auch für verwitwete Patienten [4] bekannt. Eine mögliche Erklärung liefert bereits eine Studie aus dem Jahre 1987: Unverheiratete stellen sich oft erst zur Therapie vor, wenn die Krebserkrankung deutlich fortgeschritten ist [3]. Diese Aussage bestätigten Aizer et al. 2013 [1] insbesondere für Männer, wenn alle bekannten “Cofounder” berücksichtigt werden. Überraschend – auch für die Autoren dieser Studienergebnisse – war der Befund, dass Patientinnen mit Brustkrebs, die eine Bestrahlung ablehnten, eine signifikant höhere Letalität durch nichtkrebsspezifische Todesursachen hatten als Bestrahlte. Im Gegensatz zu Patienten mit Geschwülsten von Prostata, Lunge, Hirn und im HNO-Bereich war dies die einzige Tumorgruppe. Also scheint zumindest nach nur 5 Jahren Nachbeobachtung im untersuchten Krankengut eine radiogene Herztoxizität [2] keine Rolle zu spielen.

Zu Recht verweisen die Autoren auf einen wesentlichen Mangel ihrer Studie: die fehlende Berücksichtigung von Komorbiditäten. Dies schränkt natürlich auch die Aussagen hinsichtlich des Alters als signifikanten Einflussfaktor ein [5]. Das Alter allein verliert nämlich relevant an Bedeutung hinsichtlich der Rate an Nebenwirkungen und für die Indikationsstellung einer Behandlung, wenn Komorbiditäten berücksichtigt werden.

Fazit

Trotz aller Einschränkungen hinsichtlich der Vergleichbarkeit der amerikanischen und deutschen Bevölkerung lassen sich einige grundsätzliche Schlussfolgerungen insbesondere für Aufklärungsgespräche vor einer geplanten Strahlentherapie ziehen: Unverheiratete oder verwitwete Patienten höheren Alters mit niedrigem Bildungsstand und ungenügenden Kenntnissen über die Krebserkrankung und deren Therapieoptionen bedürfen des intensiveren Gesprächs und der besonderen Zuwendung durch den Radioonkologen. Unzweifelhaft bedeutet die Ablehnung einer Krebstherapie (Operation oder Bestrahlung) durch den Patienten eine Verschlechterung seiner Heilungschancen.

Thomas Herrmann, Dresden

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt T. Herrmann gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Aizer AA, Chen M-H, Mccarthy EP et al (2013) Marital status and survival in patients with cancer. *J Clin Oncol* 31:3869–3876
2. Darby SC, Ewertz M, McGale P et al (2013) Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. *N Engl J Med* 368:987–998
3. Goodwin JS, Hunt WC, Kent CR et al (1987) The effect of marital status on stage treatment and survival of cancer patients. *JAMA* 258:3125–3130
4. Hamidi M, Moody J, Kozak KR (2010) Refusal of radiation therapy and its associated impact on survival. *Am J Clin Oncol* 33:629–632
5. Rothman MD, van Ness PH, O’Leary JR et al (2007) Refusal of medical and surgical interventions by older persons with advanced chronic disease. *J Gen Intern Med* 22:982–987

Einfluss von Dosis und Fraktionierung bei der intensitätsmodulierten Rebestrahlung von Patienten mit Rezidiv eines Nasopharynxkarzinoms

Eine randomisierte Phase-II-Studie

Carsten Nieder

Online publiziert: 7. November 2014
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2014

Hintergrund und Fragestellung Nach Radio(Chemo)therapie von Kopf-Hals-Tumoren fortgeschrittener Stadien sind lokoregionale Rezidive keine Seltenheit. Wenn keine chirurgische Salvagebehandlung mehr möglich ist, kann eine nochmalige (Re-)Bestrahlung erwogen werden [1]. Insbesondere bei guter Toleranz der initialen Behandlung, d. h. ohne höhergradige Spätnebenwirkungen und bei langem Intervall bis zum Rezidiv, ist die Applikation einer hohen kumulativen Dosis zu erwägen, um ein erneutes vollständiges Ansprechen zu erreichen [2]. Das Toxizitätsrisiko kann jedoch erheblich sein. Bisher lagen keine randomisierten Studien zu unterschiedlichen Rebestrahlungskonzepten (Dosis, Fraktionierung) vor, obwohl diese Parameter die therapeutische Breite beeinflussen.

Material und Methoden Die prospektive randomisierte Phase-II-Studie aus Guangzhou, China, inkludierte 117 Patienten mit Nasopharynxkarzinom und Karnofsky-Index ≥ 70 mit einem rezidivfreien Intervall > 6 Monate nach der primären Bestrahlung [3]. Die Rebestrahlung erfolgte intensitätsmoduliert (IMRT). Das klinische Zielvolumen (CTV) schloss den gesamten Nasopharynx und die befallenen Lymphknotenregionen ein. Nichtbefallene Regionen wurden nicht bestrahlt. Eine Randomisierung erfolgte zwischen einem konventionell fraktionierten (68 Gy in 34 Frak-

tionen) und einem hypofraktionierten Regime (60 Gy in 27 Fraktionen von je 2,22 Gy). Der primäre Endpunkt war das Gesamtüberleben. Allerdings war die Studie so angelegt, dass nur ein 23%iger Unterschied zwischen beiden Gruppen mit einer Power von 80% nachgewiesen werden konnte. So große Differenzen sieht man in der Realität praktisch nie. Interessanterweise sollte der Unterschied auf einer Reduktion fataler Nebenwirkungen beruhen.

Ergebnisse Die Studie rekrutierte von Januar 2003 bis Dezember 2007. Das Intervall zwischen der Erstbestrahlung und der Rebestrahlung betrug median ca. 2 Jahre. Über 80% der Patienten waren in der Primärsituation mit 2-D-Techniken behandelt worden (mediane Dosis 70 Gy). Bei zirka 80% lagen auch Rezidivtumoren T3 oder T4 (medianes Tumolvolumen etwas mehr als 30 ml) vor, meist ohne Lymphknotenmetastasen. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 25 Monate. Im hypofraktionierten Arm war das Überleben tendenziell länger ($p=0,06$; Hazard Ratio [HR] 1,52; 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,97–2,38). Die Lokalrezidivraten und das progressionsfreie Überleben waren sehr ähnlich. Insgesamt 26% der Patienten entwickelten danach wieder ein Lokalrezidiv. Die akuten Nebenwirkungen waren beherrschbar und erforderten keine Behandlungsunterbrechungen. In der hypofraktioniert behandelten Gruppe traten in den Jahren nach der Rebestrahlung signifikant weniger Schleimhautnekrosen (29% vs. 51%; $p=0,02$) und seltener massive Blutungen (19% vs. 31%; $p=0,12$) auf. Das Tumolvolumen war ein signifikanter Risikofaktor für diese schweren, oftmals tödlich verlaufenden Spätnebenwirkungen, da kleinere Tumoren $< 26 \text{ cm}^3$ selten mit schweren Komplikationen assoziiert waren.

Schlussfolgerung der Autoren Die hypofraktionierte Rebestrahlung mit reduzierter Gesamtdosis war besser ver-

Originalbeitrag Tian YM, Zhao C, Guo Y et al (2014) Effect of total dose and fraction size on survival of patients with locally recurrent nasopharyngeal carcinoma treated with intensity-modulated radiotherapy: a phase 2, single-center, randomized controlled trial. *Cancer*. doi:10.1002/cncr.28934 (Epub ahead of print)

Prof. Dr. C. Nieder (✉)
Bodø, Norwegen
E-Mail: cnied@hotmail.com

träglich und resultierte in weniger tödlich verlaufenden Spätreaktionen.

Kommentar

Die Rebestrahlung des Nasopharynxkarzinoms hat speziell im asiatischen Raum eine lange Tradition. Bereits 1987 wurde publiziert, dass mindestens 60 Gy erforderlich seien, wenn eine langfristige Tumorkontrolle erreicht werden soll: 45% 5-Jahres-Überlebende nach >60 Gy [4]. Wie aus anderen Mitteilungen bekannt, resultierte aber eine aggressiver dosierte Rebestrahlung von Kopf-Hals-Tumoren oftmals in erheblichen, manchmal tödlich verlaufenden Spätreaktionen und entsprechenden Komplikationen [5]. Dadurch kann ein potenzieller Überlebensvorteil zunichte gemacht werden. Die chinesische Studie untersuchte nun erstmals systematisch den Einfluss der Fraktionierung bei einer Rebestrahlung in der Kopf-Hals-Region. Traditionelle strahlenbiologische Prinzipien würden dabei am ehesten eine Hyperfraktionierung mit kleinen Einzeldosen als schonende Alternative zur konventionellen Fraktionierung nahelegen. Insofern erstaunt es, dass im experimentellen Arm mit Fraktionsdosen von 2,22 Gy bestrahlt wurde. Schaut man sich die biologisch effektiven Dosen (BED) näher an, entsprach der konventionell fraktionierte Arm mit 68 Gy einer BED von 81,6 Gy (α/β -Wert 10 Gy für Tumorzellen). Im hypofraktionierten 60-Gy-Arm muss der Zeitfaktor berücksichtigt werden [6]. Diese Patienten schlossen die Behandlung nach 27 Fraktionen ab, d. h. dann, wenn im konventionellen Arm erst 54 Gy appliziert worden waren. Korrigiert man diese Differenz, entspricht die Äquivalentdosis praktisch exakt der im konventionellen Arm (67,4 Gy mit 2-Gy-Fraktionen). Für Normalgewebe (α/β -Wert 3 Gy) sieht die Kalkulation jedoch anders aus. Die BED wurde nämlich von 113,3 Gy auf 104,4 Gy im experimentellen Arm reduziert. Insofern darf in der Tat eine Verbesserung der therapeutischen Breite durch Begrenzung der Gesamtdosis auf 60 Gy erwartet werden. Die Daten zeigten dann auch eine vergleichbare onkologische Effektivität in beiden Studienarmen bei gleichzeitiger Verminderung lebensbedrohlicher Spätfolgen und als Konsequenz daraus tendenziell auch ein verbessertes Überleben. Die Autoren klassifizierten 51% der Todesfälle im konventionell fraktionierten 68-Gy-Arm als Resultat der Strahlenspätoxität gegenüber nur 40% im hypofraktionierten 60-Gy-Arm. Einerseits sind dies beunruhigende Zahlen, andererseits betrug das 5-Jahres-Überleben nach Hypofraktionierung 38% – Zahlen, die mit einer palliativen systemischen Behandlung nicht zu erreichen sind.

Trotz IMRT sind hohe kumulative Dosen für Bindegewebe und Blutgefäße ein Problem. Da größere Tumoren meist näher an der Arteria carotis liegen, ist auch der Zusammenhang zwischen Tumolvolumen und Toxizitätsrisiko mit oft letal ver-

laufenden Blutungen plausibel. Möglicherweise war ein Teil der Toxizitätsprobleme auch eine Folge der initialen 2-D-Bestrahlungsplanung und ungünstiger Dosisverteilung. Außerdem hatte man auch einige Patienten mit schon vorhandenen Nekrosen in den Temporallappen und Hirnnervenausfällen inkludiert, obwohl allgemein empfohlen wird, ausschließlich Patienten ohne schwerwiegende Nebenwirkungen nach der primären Strahlentherapie erneut zu bestrahlen [7].

Fazit

Trotz der angesprochenen Kritikpunkte und der schwer nachvollziehbaren Fallzahlkalkulation mit einer unrealistischen Schätzung der erreichbaren Unterschiede bei den Überlebensraten ist die Publikation wichtig, da es kaum randomisierte und/oder strahlenbiologisch motivierte Rebestrahlungsstudien mit prospektivem Follow-up gibt. Ohne Zweifel sind noch schonendere Techniken möglich, um eine noch bessere Verträglichkeit zu gewährleisten. Patienten, die ein hohes Nebenwirkungsrisiko nicht akzeptieren wollen, können über eine palliativ ausgerichtete Rebestrahlung mit niedrigerer Dosis informiert werden.

Carsten Nieder, Bodø, Norwegen

Einhaltung ethischer Richtlinien

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

Literatur

1. Strojanc P, Corry J, Eisbruch A et al (2014) Recurrent and second primary squamous cell carcinoma of the head and neck: when and how to reirradiate. *Head Neck*. doi:10.1002/hed.23542
2. Wong SJ, Bourhis J, Langer CJ (2012) Retreatment of recurrent head and neck cancer in a previously irradiated field. *Semin Radiat Oncol* 22:214–219
3. Tian YM, Zhao C, Guo Y et al (2014) Effect of total dose and fraction size on survival of patients with locally recurrent nasopharyngeal carcinoma treated with intensity-modulated radiotherapy: a phase 2, single-center, randomized controlled trial. *Cancer*. doi:10.1002/cncr.28934
4. Wang CC (1987) Re-irradiation of recurrent nasopharyngeal carcinoma – treatment techniques and results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 13:953–956
5. Janot F, de Raucourt D, Benhamou E et al (2008) Randomized trial of postoperative reirradiation combined with chemotherapy after salvage surgery compared with salvage surgery alone in head and neck carcinoma. *J Clin Oncol* 26:5518–5523
6. Bentzen SM, Joiner MC (2009) The linear-quadratic approach in clinical practice. In: Joiner M, van der Kogel A (Hrsg) *Basic Clinical Radiobiology*, 4. Aufl. Hodder Arnold, London
7. Nieder C, Milas L, Ang KK (2000) Tissue tolerance to reirradiation. *Semin Radiat Oncol* 10:200–209

Hirnmetastasen bei pulmonalem Adenokarzinom mit EGFR-Mutation

Welchen Stellenwert hat die Therapie mit Erlotinib im Vergleich zur Strahlentherapie?

Clemens Seidel · Rolf-Dieter Kortmann

Online publiziert: 31. Oktober 2014
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2014

Hintergrund Die Behandlung von Hirnmetastasen hat in den letzten Jahren erheblich an Komplexität gewonnen. Neben etablierten Therapien aus Resektion, Radiochirurgie und Ganzhirnbestrahlung sind entitätsspezifische, zielgerichtete medikamentöse Therapien als Optionen hinzugekommen. Bei Adenokarzinomen der Lunge mit EGFR-Mutation haben Tyrosinkinaseinhibitoren (Erlotinib, Gefitinib) auch bei Hirnmetastasen Aktivität gezeigt [1, 2]. Entsprechend stellt sich die Frage nach dem Stellenwert der spezifischen medikamentösen Therapie im Vergleich zur Strahlentherapie.

Methode In einer retrospektiven Analyse wurden am Memorial Sloan-Kettering Cancer Center Patienten mit EGFR-mutiertem pulmonalem Adenokarzinom retrospektiv identifiziert, die seit 2006 direkt nach neu diagnostizierten Hirnmetastasen entweder erstmals mit Erlotinib oder Ganzhirnbestrahlung (WBRT) bzw. stereotaktischer Radiochirurgie (SRS) behandelt wurden. Neben der Art der EGFR-Mutation, dem Erkrankungsstadium und Patientencharakteristika wurden der GPA-Score, die neurologische Symptomatik sowie die Größe der Hirnmetastasen erfasst.

Gesamtüberleben und die Zeit bis zur Progression ab Erst-diagnose der Hirnmetastasen wurden ermittelt. Die Art der Progression wurde in extrakraniell/intrakraniell unterteilt. Der intrakranielle Progress (ICP) wurde untergliedert in Progression vorbestehender intrakranieller Läsionen und/oder das Auftreten neuer intrakranieller Läsionen.

Patienten Restospektiv wurden 110 geeignete Patienten mit vollständiger Dokumentation ohne Erlotinib-Vorbehandlung und ohne Erlotinib-Resistenzmutation ausgewertet. Von diesen erhielten 63 Erlotinib, 32 eine WBRT (Ganzhirndosis im Median 30 Gy) und 15 eine SRS (überwiegend 15–20 Gy Einzeitstereotaxien). Geschlechterverteilung und Nikotinanamnese waren zwischen den Gruppen nicht signifikant verschieden. Der GPA-Score zeigte eine Tendenz (GPA 2,5–4; Erlotinib 37%; WBRT 41%; SRS 67%; $p=0,1$). In der Erlotinib-Gruppe erhielten 67% der Patienten im weiteren Verlauf nie eine Strahlentherapie der Hirnmetastasen. 66% der bestrahlten Patienten wurden zeitnah nach Bestrahlung mit Erlotinib behandelt. Daten zur Lebensqualität wurden nicht erhoben.

Ergebnisse Das Gesamtüberleben (OS) aller Patienten nach dem Auftreten von Hirnmetastasen betrug 33 Monate (Median). Es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen der Erlotinib-Gruppe und Patienten nach WBRT (26 vs. 35 Monate; $p=0,62$). Patienten nach SRS hatten ein längeres Überleben (SRS 64 Monate, WBRT 35 Monate, Erlotinib 26 Monate; $p=0,004$). Dieser Effekt persistierte in der multivariaten Analyse. Im Verlauf waren 58% aller Patienten intrakraniell progredient. Die mediane Zeit bis zur intrakraniellen Progression betrug 16 Monate im Erlotinib-Arm und 24 Monate nach WBRT ($p=0,04$). In der multivariaten Analyse war dieser Unterschied nicht signifikant. Zwischen den Therapiegruppen bestanden signifikante Unterschiede

Originalbeitrag Gerber NK, Yamada Y, Rimmer A et al. (2014) Erlotinib versus radiation therapy for brain metastases in patients with EGFR-mutant lung adenocarcinoma. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 89:322–329

Prof. R.-D. Kortmann (✉) · C. Seidel
Universitätsklinikum Leipzig,
Stephanstr. 9a,
04103 Leipzig, Deutschland
E-Mail: Rolf-Dieter.Kortmann@medizin.uni-leipzig.de

C. Seidel
E-Mail: Clemens.Seidel@medizin.uni-leipzig.de

hinsichtlich des Typs der ersten Progression. Insgesamt 90 von 110 Patienten waren im medianen Follow-up von 20 Monaten progredient. Nach Erlotinib war das alleinige extrakranielle Therapieversagen als erster Progress seltener (Erlotinib 41 %, WBRT 76 %, SRS 19 %; $p=0,004$). Umgekehrt erfuhren nach WBRT 24 % der Patienten eine primär intrakranielle (+/- extrakranielle) Progression, nach Erlotinib 58 % und nach SRS 71 % ($p=0,004$). Die Progression vorbestehender intrakranieller Läsionen war häufiger nach Erlotinib (79 %) als nach WBRT (53 %) und SRS (30 %; $p=0,03$). Zum Zeitpunkt der Progression wurden 39 Patienten nochmals biopsiert, 18 zeigten eine neu erworbene EGFR-Mutation als Ausdruck von Therapieresistenz. Im Median trat diese nach 13 Monaten auf. Als Nebenbefund berichten die Autoren, dass bei Metastasen >10 mm auch nach multivariater Analyse die Zeit bis zur ICP signifikant länger war als bei Metastasen ≤ 10 mm ($p<0,003$).

Kommentar

Erlotinib hat in prospektiven Studien als Monotherapie [1, 2] und auch in Kombination mit der Ganzhirnbestrahlung [8, 9] Effekte gegen Hirnmetastasen gezeigt. In einer großen, wegen schlechter Rekrutierung abgebrochenen, randomisierten Phase-III-Studie wurde aber kein zusätzlicher Nutzen von Erlotinib in der Kombination mit WBRT und SRS bei 1–3 Metastasen gesehen [10]. Aktuell rekrutiert nur der TRACTS-Trial in China zu dieser Fragestellung (WBRT + Erlotinib vs. Erlotinib allein). Insofern ist die Arbeit von Gerber et al. eine wertvolle Ergänzung der vorhandenen Datenlage.

Zu den Restriktionen der Studie zählt neben dem retrospektiven, monozentrischen Charakter jedoch eine Bias bei der Zuordnung der Therapien zu Ungunsten der Bestrahlung. Bei Diagnose der Hirnmetastasen waren nur 3 % der Patienten in der Erlotinib-Gruppe symptomatisch, hingegen 31 % in der WBRT-Gruppe und 53 % in der SRS-Gruppe ($p<0,0001$). Auch waren in der Erlotinib-Gruppe die Metastasen meist kleiner als 10 mm (Erlotinib 73 %, WBRT 16 %, SRS 27 %; $p<0,0001$). Bei den einzelnen Therapiemodalitäten war auch die Zahl der Metastasen different (>3 Metastasen bei SRS in 20 %, bei Erlotinib in 48 % und bei WBRT in 88 %; $p<0,0001$). Insofern ist die Vergleichbarkeit der Gruppen eingeschränkt.

Fazit

- Im Kontext vorhandener Evidenz sind insgesamt folgende Schlussfolgerungen möglich: Zur besseren Therapieplanung sollte der EGFR-Mutationsstatus von

Hirnmetastasen von Adenokarzinomen der Lunge bekannt sein.

- Der Stellenwert der Erlotinib-Monotherapie ist noch nicht abschließend geklärt und sollte weiter in prospektiven Studien untersucht werden. Sie kann als Alternative zur primären zerebralen Bestrahlung prinzipiell diskutiert werden, wenn wenige kleine, asymptomatische Metastasen vorliegen, eine regelmäßige Verlaufskontrolle stattfindet und in Situationen, wo eine Aufschiebung der Systemtherapie ungünstig erscheint.
- Bei neurologischer Symptomatik bzw. führendem zerebralen Tumorprogress ist eine primäre zerebrale Bestrahlung indiziert, zeitnah gefolgt von Erlotinib oder eine Kombination beider.
- Sofern wenige Metastasen mit oder ohne Symptomatik vorliegen, ist die SRS die zu bevorzugende Therapieoption, sofern Metastasengröße und der Allgemeinzustand des Patienten dies zulassen.
- Für disseminierte intrazerebrale Metastasen bei schlechtem Allgemeinzustand des Patienten erscheint eine Ganzhirnbestrahlung am ehesten sinnvoll. Welche Metastasenanzahl die Grenze zwischen der Präferenz für WBRT oder SRS darstellt, bleibt nicht klar definiert. Nach neueren Publikationen können auch beim nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom 4–10 Hirnmetastasen mit einer SRS erfolgreich behandelt werden. Dabei unterscheidet sich die Erkrankungsprognose nicht von derjenigen bei Patienten mit 2–4 Hirnmetastasen [11].

Abschließend ist festzustellen, dass entscheidungsrelevante Daten zu Lebensqualität und Nebenwirkungen unter den verschiedenen Therapieoptionen nicht in ausreichendem Maß vorhanden sind, aber nicht zuletzt in Anbetracht des relativ langen Überlebens der betroffenen Patienten stärker Berücksichtigung finden sollten.

Clemens Seidel und Rolf-Dieter Kortmann, Leipzig

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt C. Seidel und R.-D. Kortmann geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

1. Park SJ, Kim HT, Lee DH et al (2012) Efficacy of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors for brain metastasis in non-small cell lung cancer patients harboring either exon 19 or 21 mutation. *Lung Cancer* 77:556–560
2. Wu YL, Zhou C, Cheng Y et al (2013) Erlotinib as second-line treatment in patients with advanced non-small-cell lung cancer and asymptomatic brain metastases: a phase II study (CTONG-0803). *Ann Oncol* 24:993–999

3. Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y et al (2010) Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 11:121–128
4. Matsumoto S, Takahashi K, Iwakawa R et al (2006) Frequent EGFR mutations in brain metastases of lung adenocarcinoma. *Int J Cancer* 119:1491–1494
5. Jamal-Hanjani M, Spicer J (2012) Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in the treatment of epidermal growth factor receptormutant non-small cell lung cancer metastatic to the brain. *Clin Cancer Res* 18:938–944
6. Eichler AF, Kahle KT, Wang DL et al (2010) EGFR mutation status and survival after diagnosis of brain metastasis in non-small cell lung cancer. *Neuro Oncol* 12:1193–1199
7. Gow CH, Chien CR, Chang YL et al (2008) Radiotherapy in lung adenocarcinoma with brain metastases: effects of activating epidermal growth factor receptor mutations on clinical response. *Clin Cancer Res* 14:162–168
8. Lind JS, Lagerwaard FJ, Smit EF et al (2009) Phase I study of concurrent whole brain radiotherapy and erlotinib for multiple brain metastases from non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 74:1391–1396
9. Welsh JW, Komaki R, Amini A et al (2013) Phase II trial of erlotinib plus concurrent whole-brain radiation therapy for patients with brain metastases from non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 31:895–902
10. Sperduto PW, Wang M, Robins HI et al (2013) A phase 3 trial of whole brain radiation therapy and stereotactic radiosurgery alone versus WBRT and SRS with temozolomide or erlotinib for non-small cell lung cancer and 1 to 3 brain metastases: Radiation Therapy Oncology Group 0320. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 85:1312–1318
11. Yamamoto M, Serizawa T, Shuto T et al (2014) Stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases (JLJK0901): a multi-institutional prospective observational study. *Lancet Oncol* 15(4):387–395