

Schutz des Gedächtnisses durch konformale Aussparung des hippocampalen neuronalen Stammzellenkompartments während der Ganzhirnbestrahlung von Hirnmetastasen?

Rolf-Dieter Kortmann

Online publiziert: 28. März 2015
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2015

Hintergrund Beeinträchtigungen der hippocampalen neurogenen Stammzellen durch Ganzhirnbestrahlung spielen möglicherweise eine wesentliche Rolle bei Einschränkungen der Gedächtnisfunktion. Die intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT) kann technisch das neurogene Stammzellkompartiment des Hippocampus während der Ganzhirnbestrahlung schonen. Die RTOG-0933-Studie untersuchte in einer einarmigen Phase-II-Studie zur Ganzhirnbestrahlung von Hirnmetastasen den Effekt einer gleichzeitigen Schonung der Hippocampusregionen auf die Gedächtnisfunktion. Gleichzeitig erfolgte ein Vergleich mit einer historischen Kontrollgruppe, die eine Ganzhirnbestrahlung ohne Schonung des Hippocampus erhielt.

Patienten und Methoden Patienten mit Hirnmetastasen erhielten eine Ganzhirnbestrahlung mit Schonung des Hippocampus bis 30 Gy in 10 Fraktionen. Standardisierte Erhebungen zur kognitiven Funktion und Lebensqualität wurden vor Bestrahlung sowie nach 2, 4 und 6 Monaten durchgeführt. Primärer Endpunkt war das Abschneiden der Gedächtnisfunktion, gemessen mit dem Hopkins Verbal Learning Test-Revised Delayed Recall (HVL-R DR) nach 4 Monaten. Die historische Kontrollgruppe zeigte im Ver-

gleich zum Status vor Bestrahlung eine mittlere Abnahme im HVL-R DR um 30%. Um einen mittleren relativen Abfall von $\leq 15\%$ im HVL-R DR nach Ganzhirnbestrahlung zu entdecken, waren 51 evaluierbare Patienten notwendig.

Ergebnisse Von 113 Patienten, die von März 2011 bis November 2012 eingeschlossen wurden, waren 42 Patienten nach 4 Monaten auswertbar. Der mittlere Abfall im HVL-R DR im Vergleich zur Basisuntersuchung und nach 4 Monaten lag bei 7% (95%-KI $-4,7-18,7\%$) und war damit statistisch signifikant geringer im Vergleich zur historischen Kontrollgruppe ($P < 0,001$). Es wurde kein Abfall der Lebensqualität beobachtet. Zwei Grad-3-Toxizitäten und keine Grad-4/5-Toxizität traten auf. Das mediane Überleben lag bei 6,8 Monaten.

Schlussfolgerung der Autoren Die konformale Schonung des Hippocampus während einer Ganzhirnbestrahlung ist im Vergleich zu historischen Serien mit einer Schonung der Gedächtnisfunktion und einem Erhalt der Lebensqualität korreliert.

Kommentar

Die Strahlentherapie gehört zu den integralen Bestandteilen der Therapie von Hirnmetastasen. Sie kann jedoch Therapiefolgen hervorrufen, die maßgeblich die Lebensqualität der betroffenen Patienten beeinträchtigen. Hierbei steht ein Abfall der neurokognitiven Funktionen häufig im Mittelpunkt. Obwohl die Spätfolgenprofile von vielerlei Faktoren abhängen, stehen die strahlentherapiebedingten Behandlungsfolgen häufig im Zentrum der Diskussionen.

Retrospektive Analysen und auch präklinische Daten legen nahe, dass Strahlung die relevanten neurokogni-

Originalpublikation Gondi V, Pugh SL, Tome WA et al (2014) Preservation of memory with conformal avoidance of the hippocampal neural stem-cell compartment during whole-brain radiotherapy for brain metastases (RTOG 0933): a phase II multi-institutional trial. *J Clin Oncol* 32(34):3810–3816

Prof. Dr. med. R.-D. Kortmann (✉)
Universitätsklinikum Leipzig,
Stephanstraße 9a,
04103 Leipzig, Deutschland
E-Mail: Rolf-Dieter.Kortmann@medizin.uni-leipzig.de

tiven Funktionen maßgeblich in bestimmten Regionen einschränkt, wie den Temporallappenregionen unter Einschluss des Hippocampus. Die Einschränkungen scheinen einer Dosis-Wirkungs-Beziehung zu unterliegen [1, 2]. Heute erlauben moderne Bestrahlungstechniken eine selektive Schonung dieser Regionen auch bei Strahlenbehandlung des ganzen Gehirns. Die Dosisexposition kann hier um ca. 80% gesenkt werden. Gleichzeitig wird eine adäquate Erfassung der übrigen Hirnanteile mit einer ausreichenden Dosisinhomogenität gewährleistet [3].

In der Hippocampusregion sind wesentliche Funktionen des Arbeitsgedächtnisses verankert sowie neurogene Stammzellen, die prinzipiell eine Neuroregeneration und damit eine Erholung der neurokognitiven Funktion erlauben. Das Prinzip der Ganzhirnbestrahlung mit selektiver konformaler Schonung des Hippocampus war in diesem Studienprotokoll der RTOG darauf ausgerichtet, das radiosensitive, gedächtnisspezifische, neurale Stammzellkompartiment zu schonen. Die Ergebnisse bestätigen, dass dieses Ziel mit Erhalt der Gedächtnisfunktion und der Lebensqualität erreicht wurde. Die hier gewonnen Erkenntnisse sind möglicherweise wegweisend für zukünftige Bestrahlungskonzepte bzw. Behandlungsstandards.

Jedoch sollten die Ergebnisse noch mit Vorsicht bewertet werden. Denn es handelte sich hierbei lediglich um eine Phase-II-Studie mit einer historischen Kontrollgruppe. Die Patientenzahlen sind zudem gering. Darüber hinaus kann befürchtet werden, dass nach Hippocampusschonung rasch Rezidive im geschonten Gebiet auftreten könnten (4,5% in diesem Studienprotokoll, 10% in anderen Serien, [5]). Ferner wurden andere neurokognitive Teilleistungen, die maßgeblich das Arbeitsgedächtnis beeinflussen, nicht untersucht [4]. Schließlich können derzeit auch keine verlässlichen Rückschlüsse auf etwaige Dosis-Wirkungs-Beziehungen getroffen werden, da zwar eine pragmatische Dosisreduktion geplant war, ohne dass diese tatsächlich näher untersucht wurde. Es wurde zwar eine sog. Avoidance mit entsprechenden Sicherheitssäumen vorgesehen, jedoch ohne Berücksichtigung von etwaigen Lagerungsunsicherheiten während der Bestrahlung. So schlagen auch die Autoren wegen der noch eingeschränkten Aussagekraft der hier publizierten Studienergebnisse bereits eine Validierung im Rahmen einer Phase-III-Studie vor.

Fazit

Gegenwärtig kann eine Hippocampusschonung noch nicht als Standard bei einer Ganzhirnbestrahlung wegen Hirnmetastasen empfohlen werden. Weitere prospektive Studien sind notwendig.

An dieser Stelle muss auf die geplante prospektive Studie HIPPORAD (NOA14) hingewiesen werden. In dieser mul-

tizentrischen, randomisierten, zweiarmigen Phase-II-Studie geht es um die Frage, ob eine Schonung des Hippocampus bei einer Ganzhirnbestrahlung mit Dosisescalation auf die vorhandenen Hirnmetastasen die behandlungsbedingte Verschlechterung der Neurokognition (Lernen und Gedächtnis) und eine Verschlechterung der Hirnmorphologie (Hirn- und Hippocampusatrophie etc.) verhindern kann. Darüber hinaus wird evaluiert, ob die simultane Dosisescalation zur Verbesserung der lokalen Tumorkontrolle, des progressionsfreien Überlebens sowie des Gesamtüberlebens führt (<http://www.neuroonkologie.de/studien>). Die ersten monozentrischen Ergebnisse, die bereits publiziert wurden, sind vielversprechend [6].

Rolf-Dieter Kortmann, Leipzig

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt R.-D. Kortmann gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

1. Redmond KJ, Mahone EM, Terezakis S, Ishaq O, Ford E, McNutt T, Kleinberg L, Cohen KJ, Wharam M, Horska A (2013) Association between radiation dose to neuronal progenitor cell niches and temporal lobes and performance on neuropsychological testing in children: a prospective study. *Neuro Oncol* 15(3):360–369
2. Gondi V, Hermann BP, Mehta MP, Tomé WA (2013) Hippocampal dosimetry predicts neurocognitive function impairment after fractionated stereotactic radiotherapy for benign or low-grade adult brain tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 85(2):348–354
3. Kazda T, Jancalék R, Pospisil P, Sevela O, Procházka T, Vrzal M, Burkon P, Slavík M, Hynková L, Slampa P, Laack NN (2014) Why and how to spare the hippocampus during brain radiotherapy: the developing role of hippocampal avoidance in cranial radiotherapy. *Radiat Oncol* 9:139
5. Fry AF, Hale S (2000) Relationships among processing speed, working memory, and fluid intelligence in children. *Biol Psychol* 54(1–3):1–34
4. Gondi V, Tome WA, Marsh J, Struck A, Ghia A, Turian JV, Bentzen SM, Kuo JS, Khuntia D, Mehta MP (2010) Estimated risk of perihippocampal disease progression after hippocampal avoidance during whole-brain radiotherapy: safety profile for RTOG 0933. *Radiother Oncol* 95(3):327–331
6. Oehlke O, Wucherpfennig D, Fels F, Frings L, Egger K, Weyerbrock A, Prokic V, Nieder C, Grosu AL (2015) Whole brain irradiation with hippocampal sparing and dose escalation on multiple brain metastases: local tumour control and survival. *Strahlenther Onkol* (Epub ahead of print)

Radiotherapie auch beim DCIS mit günstiger Risikokonstellation?

Ergebnisse einer prospektiven randomisierten RTOG-Studie

Rainer Souchon

Online publiziert: 24. März 2015
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2015

Hintergrund Die Studie 9804 der Radiation Therapy Oncology Group prüfte, ob eine Radiotherapie (RT) bei Patientinnen mit einem duktalem Carcinoma in situ (DCIS) und günstiger Risikokonstellation gegenüber der alleinigen Beobachtung nach brusterhaltender Operation einen Vorteil bringt.

Patientinnen und Methodik In einer prospektiven, randomisierten Studie erhielten zwischen 1998 und 2006 insgesamt 636 von ursprünglich 1790 vorgesehenen Patientinnen aus den USA und Kanada mit mammographisch detektiertem niedriggradigen oder intermediären DCIS ($\leq 2,5$ cm mit ≥ 3 mm Sicherheitssaum) postoperativ eine Radiotherapie (RT-Arm) oder keine. Eine optionale Prophylaxe mit Tamoxifen erfolgte bei 62% der Patientinnen. Ein lokaler Rückfall war primärer Studienendpunkt. Lokalrezidive und kontralateraler Tumor wurden über deren kumulative Häufigkeiten, Gesamt- und krankheitsfreies Überleben mit der Kaplan-Meier-Methode geschätzt.

Ergebnisse Die mediane Verlaufsbeobachtungszeit betrug 7,17 Jahre (Spanne 0,01–11,33 Jahre). In der RT-Gruppe traten 2, bei den nichtbestrahlten Patientinnen 19 Lokalrezidive auf. Nach 7 Jahren betrug die Rezidivrate im RT-Arm 0,9% (95%-KI 0,0–2,2) gegenüber 6,7% (95%-KI 3,2–9,6)

in der Beobachtungsgruppe (Hazard Ratio 0,11; 95%-KI 0,03–0,47; $P < 0,001$). Grad-1- und -2-Akuttoxizitäten traten in 30 bzw. 76% in der Beobachtungs- bzw. RT-Gruppe auf, Grad-3- oder -4-Toxizitäten in 4 bzw. 4,2%. Radiogene Spättoxizitäten vom Grad 1 ereigneten sich in 30%, vom Grad 2 bei 4,6% und Grad 3 bei 0,7% der Patientinnen.

Schlussfolgerung der Autoren In der Subgruppe der DCIS-Patientinnen mit „Good-risk“-Kriterien waren die Rezidivraten nach 7 Jahren allgemein niedrig, allerdings signifikant zu verringern durch eine perkutane Bestrahlung der verbliebenen Brust (WBI). Dies hat keinen Einfluss auf die Überlebenszeit. Eine längere Nachbeobachtungszeit ist vorgesehen, da auch die Zeitintervalle bis zum Auftreten von Rückfällen protrahiert zu sein scheinen.

Kommentar

Die 9804-Studie der RTOG, eine Phase-III-Studie, bestätigt bei alleinigem DCIS 4 randomisierte Studien und Metaanalysen zum protektiven Effekt einer postoperativen RT für Lokalrezidive in der verbliebenen Brust. Dies hat keinen Einfluss auf die Überlebenswahrscheinlichkeit [1–4].

DCIS stellen eine recht heterogene Gruppe von präinvasiven Läsionen dar. Im Gegensatz zu allen anderen nichtinvasiven Brusttumoren begründen beim DCIS die klinisch relevanten Raten an lokalen Rückfällen, die sich sowohl in Form eines erneuten DCIS als auch in etwa der Hälfte der Fälle als invasives Karzinom manifestieren, die Empfehlung zur Reduktion dieses Risikos durch die RT als Alternative zur Mastektomie.

Seit Jahren wird untersucht, ob unter Beachtung unterschiedlicher biologischer Charakteristika eine Subgruppe mit vermuteter günstiger Risikokonstellation identifiziert

Originalpublikation McCormick B, Winter K, Hudis C et al (2015) RTOG 9804: a prospective randomized trial for good-risk ductal carcinoma in situ comparing radiotherapy with observation. *J Clin Oncol* 33(7):709–15

Prof. Dr. med. R. Souchon (✉)
Paul-Lincke-Ufer 8b,
10999 Berlin, Deutschland
E-Mail: r.souchon@t-online.de

werden kann, bei der auf eine postoperative RT verzichtet werden darf. Bisher konnte in keiner der randomisierten klinischen Studien eine solche Untergruppe von Patientinnen mit reinem DCIS gefunden werden. Immer bewirkte die postoperative RT eine erhöhte lokale Kontrolle durch Reduktion der lokalen Rezidive um >50% (!) [2, 5, 6].

Die Besonderheiten der RTOG-9804-Studie bestehen in ihrem prospektiv randomisierten Design und ihrer Beschränkung auf eine Subgruppe, deren Rückfallrisiko nach klinisch-biologischen Faktoren allgemein als günstig („good risk“) eingeschätzt wird: Unizentrität, geringe Größe bis maximal 2,5 cm, geringes oder intermediäres Kerngrading, R0-Resektionsstatus mit >3 mm Sicherheitsaum. Zusätzlich, und zwar vor der Identifizierung der RT als unabhängiger Prognosefaktor, also auch unabhängig von einer systemischen Therapie, insbesondere Tamoxifen, war in den Anfangsjahren der Studie aufgrund der ersten Resultate der NSABP-B24-Studie Tamoxifen obligat vorgeschrieben. Nachfolgend war dann aufgrund differierender Studienergebnisse zur Rolle des Tamoxifen deren Gabe optional in beiden Studienarmen. Der Anteil von Patientinnen mit zusätzlicher Einnahme von Tamoxifen war in beiden Studienarmen gleich.

Die Rekrutierung erfolgte in 200 Institutionen von Dezember 1999 bis zu ihrem vorzeitigen Abbruch im Juli 2006. Dieser war im Verfehlen der vorgesehenen Rekrutierungszahlen begründet. In die Auswertung wurden von geplanten 1790 Patientinnen lediglich 585 Patientinnen, die die Einschlusskriterien erfüllten, zusammen mit weiteren 51, die als nicht geeignet beurteilt wurden, deren Nachbeobachtungsdaten jedoch vorlagen, eingeschlossen.

Die Rückfallraten in den nach 5 und 7 Jahren vorgenommenen Auswertungen waren mit 0,4% bzw. 0,9% (2 von 312) im RT-Arm gegenüber 3,5% bzw. 6,7% (21 von 317) im Beobachtungsarm niedrig (42% von diesen als invasive Karzinome im Beobachtungsarm). Entscheidendes Ergebnis der Studie: In dieser „Low-risk“-Subgruppe wurde die Rückfallrate signifikant durch die RT weiter gesenkt. Erwartungsgemäß blieben aber die krankheitsfreien und Gesamtüberlebendenswahrscheinlichkeiten in beiden Gruppen identisch. Auch unterschieden sich die Inzidenzen eines kontralateralen Tumorgeschehens in beiden Gruppen nicht signifikant.

Die Resultate nach jeweils 7 Jahren sind vergleichbar mit denen der ECOG-5194-Studie, in der identische Kriterien für eine „Low-risk“-Risikokonstellation bestanden [3, 7], sofern die unterschiedliche Anzahl der Patientinnen mit zusätzlicher Tamoxifen-Einnahme berücksichtigt wird (RTOG 9804: 62%, ECOG 5194: 31%). Die geringe Rate von Rückfällen und die mit 7 Jahren sehr geringe Nachbeobachtungsperiode lassen allerdings – wie von den Autoren zurecht angemerkt – eine Abschätzung des Ausmaßes eines vermuteten risikomindernden Effekts von Tamoxifen bei der hier untersuchten DCIS-Subgruppe nicht zu.

Die relativ kurze Verlaufsbeobachtungszeit wirft die Frage auf, wie lang der protektive Effekt einer RT bei DCIS-Patientinnen mit vermuteter günstiger Prognose anhält und somit der absolute Vorteil für die Betroffenen. Diese Frage ist für die Empfehlung zugunsten oder gegen eine postoperative RT nach brusterhaltender operativer Therapie bei diesen Patientinnen von großer Bedeutung. Denn Langzeitauswertungen nach 10–15 Jahren, wie z. B. in der Metaanalyse der Early Breast Cancer Trialists' Collaboration Group [8], dokumentieren eine Annäherung der Raten erneuter ipsilateraler Tumormanifestationen bei „Low-grade“- an die der „High-grade“-DCIS-Patientinnen mit zunehmender Nachbeobachtungszeit. Somit bleiben die weiteren Verlaufsdaten der RTOG-9804-Studie abzuwarten, nicht zuletzt, da deren 7-Jahres-Rückfallraten vergleichsweise sehr gering sind und in der RT-Gruppe deutlich unter denen bisheriger retrospektiver Studien liegen.

Die biologisch noch interessantere Frage, ob es sich bei den im zeitlichen Verlauf kontinuierlich zunehmenden ipsilateralen Tumoren um echte Rezidive des nichtinvasiven Primärtumors handelt, die eine RT letztlich nicht dauerhaft verhindern kann, oder um sekundäre Zweitumormanifestationen, kann mit den bisherigen Studien allerdings nicht beantwortet werden. Möglicherweise kommt man ihrer Beantwortung nur mit molekulargenetischen Analysen in Form sog. Multigen-Expressions-Assays näher. Diese befinden sich derzeit noch in der klinischen Erprobungsphase.

Fazit

1. Die RTOG-9804-Studie verstärkt die bisherige Level-I-Evidenz bezüglich des positiven Effekts einer perkutanen homogenen RT der gesamten Brust (WBI) auf die Lokalrezidivrate nach organerhaltender Operation wegen eines reinen DCIS.
2. Ein Verzicht auf eine RT korreliert auch für die Subgruppe von DCIS-Patientinnen mit nach ausschließlich klinischen Parametern beurteilter sog. günstiger Prognose mit einem erhöhten lokalen Tumorrückfallrisiko.
3. Obwohl die Studie aufgrund unzureichender Rekrutierung und somit vorzeitigem Abbruch in ihrer statistischen Power signifikant eingeschränkt wurde, ist der Nachweis einer deutlich höheren proportionalen Reduktion lokaler Rückfälle durch eine RT nach 7 Jahren im Vergleich zu bisherigen Ergebnissen retrospektiver Auswertungen beachtenswert und macht weitere längere Nachbeobachtungsperioden erforderlich.
4. Die Schlussfolgerung der Autoren, dass die klinischen Parameter (Unifokalität, <2,5 cm, „low“ und „intermediate nuclear grade“, mammographisch entdeckt) erfolgreich die Untergruppe mit günstigem Risikoprofil

identifizieren ließe, ist vor dem Hintergrund der heute möglichen Bestimmbarkeit intrinsischer Faktoren und molekulargenetischer Profile zu relativieren. Daten hierzu liegen jedoch noch nicht vor.

5. Die durch die RTOG-9804-Studie verstärkte Empfehlung zur RT nach brusterhaltender operativer Therapie spiegelt sich nicht nur wieder in den DEGRO-Leitlinien [5], sondern auch in der aktuellen Empfehlung der Kommission Mamma der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) [9].

Rainer Souchon, Berlin

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt R. Souchon gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Donker M, Litière S, Werutsky G et al (2013) Breast-conserving treatment with or without radiotherapy in ductal carcinoma in situ: 15-year recurrence rates and outcome after a recurrence, from the EORTC 10853 randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 31:4054–4059
2. Goodwin A, Parker S, Ghersi D, Wilcken N (2013) Post-operative radiotherapy for ductal carcinoma in situ of the breast. *Cochrane Database Syst Rev* 11:CD000563
3. McCormick B, Winter K, Hudis C et al (2015) RTOG 9804: a prospective randomized trial for good-risk ductal carcinoma in situ comparing radiotherapy with observation. *J Clin Oncol* 33:709–715
4. Wärnberg F, Garmo H, Emdin S et al (2014) Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery for ductal carcinoma in situ: 20 years follow-up in the randomized SweDCIS trial. *J Clin Oncol* 32:3613–3618
5. Souchon R, Sautter-Bihl ML, Sedlmayer F et al (2014) Breast cancer expert panel of the german society of radiation oncology (DEGRO). DEGRO practical guidelines: radiotherapy of breast cancer II: radiotherapy of non-invasive neoplasia of the breast. *Strahlenther Onkol* 190:8–16
6. Wong JS, Chen YH, Gadd MA et al (2014) Eight-year update of a prospective study of wide excision alone for small low- or intermediate-grade ductal carcinoma in situ (DCIS). *Breast Cancer Res Treat* 143:343–350
7. Hughes LL, Wong M, Page DL et al (2009) Local excision alone without irradiation for ductal carcinoma in situ of the breast: a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 27:5319–5324
8. EBCTCG, Correa C et al (2010) Overview of the randomized trials of radiotherapy in ductal carcinoma in situ of the breast. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2010(41):162–177
9. www.ago-online.de/de/infothek-fuer-aerzte/leitlinienempfehlungen/mamma. Kapitel: Adjuvante Strahlentherapie (betrifft die aktuellen Empfehlungen vom 28.02.2015). doi: 10.1007/s00066-015-0836-0.

Prognostischer Vorteil durch postoperative Strahlentherapie zusätzlich zur adjuvanten Chemotherapie bei nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinomen im Stadium IIIA/N2

Carsten Nieder

Online publiziert: 20. März 2015
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2015

Fragestellung und Hintergrund Nach kurativer Resektion von nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinomen (NSCLC) mit mediastinalen N2-Lymphknotenmetastasen wird allgemein eine adjuvante platinhaltige Chemotherapie empfohlen. Trotz der dadurch erzielbaren Verbesserung der Überlebensraten kommt es allzu oft zu Rezidiven. Logischerweise sollte deshalb prinzipiell eine zusätzliche adjuvante Strahlentherapie (PORT) vorteilhaft sein, da ein Teil der Rezidive lokoregional begrenzt und potentiell vermeidbar ist. Eine vielzitierte Metaanalyse älterer Studien hatte jedoch einen negativen Einfluss der PORT auf das Überleben bei N0/1-Stadien gefunden und keinen Nutzen bei N2-Lymphknotenmetastasen [1]. Inwieweit moderne Behandlungstechniken zu anderen Resultaten führen, ist Gegenstand weiterer Studien und dieser Arbeit.

Material und Methodik Die retrospektive Studie basiert auf einem US-amerikanischen Register (National Cancer Data Base), in das mehr als 1500 Behandlungsinstitutionen Daten einspeisen [2]. Etwa 70% aller neu diagnostizierten Krebsfälle werden so erfasst. Inklusionskriterien sind: pathologisches Stadium IIIA (pN2, das klinische Stadium war in 34% der Fälle günstiger), Erhalt einer adjuvanten Chemotherapie, Intervall zwischen Operation und erster adjuvanter Behandlung (Chemotherapie oder PORT) maxi-

mal 120 Tage. Ausgeschlossen waren Patienten mit neoadjuvanter Behandlung, incompletter Resektion, Strahlendosen <45 Gy oder Beginn der PORT >240 Tage nach Operation. Die Behandlung erfolgte zwischen 2006 und 2010. Das Überleben wurde ab dem Zeitpunkt der Diagnose berechnet.

Ergebnisse Die Studie konnte die Daten von 4483 Patienten auswerten (1850 oder 41% erhielten eine PORT). Bedingt durch die hohe Fallzahl waren auch kleinere Unterschiede zwischen den Gruppen statistisch signifikant. Zum Beispiel waren PORT-Patienten signifikant jünger (median 64 vs. 66 Jahre). Komorbiditäten waren seltener (61 vs. 55%). In der PORT-Gruppe waren auch seltener Pneumonektomien durchgeführt worden (6 vs. 10%) und der mediane Klinikaufenthalt war um einen Tag kürzer. Auch der mediane Tumordurchmesser war geringfügig vorteilhafter, wobei die Verteilung der T-Stadien leider nicht mitgeteilt wird. Es überrascht daher nicht, dass auch das Zeitfenster zwischen Operation und Chemotherapie in der PORT-Gruppe signifikant kürzer war (median 42 vs. 46 Tage). Die PORT startete nach median 73 Tagen und dauerte median 43 Tage (Gesamtdosis 45–82,8 Gy, median 54 Gy). Die mediane Nachbeobachtungszeit aller Patienten lag bei 22 Monaten. In der multivariaten Analyse waren u. a. folgende Faktoren mit einer besseren Prognose assoziiert: jüngeres Alter, weibliches Geschlecht, urbanes Einzugsgebiet, weniger Komorbidität, kleinerer Tumor und PORT (Hazard Ratio 0,89; 95%-Konfidenzintervall 0,8–0,99; $p=0,029$). Das mediane Überleben verbesserte sich von 40,7 auf 45,2 Monate (3-Jahres-Überleben +4%).

Schlussfolgerung der Autoren Im Falle einer ansonsten optimalen Behandlung (komplette Resektion, adjuvante Chemotherapie) verbessert eine moderne PORT das Überleben von Patienten mit N2-NSCLC signifikant.

Originalpublikation Robinson CG, Patel AP, Bradley JD et al (2015) Postoperative radiotherapy for pathologic N2 non-small-cell lung cancer treated with adjuvant chemotherapy: a review of the national cancer data base. *J Clin Oncol* 33(8):870–6

Prof. Dr. med. C. Nieder (✉)
Dept. of Oncology and Palliative Medicine,
Nordland Hospital Trust, 1480, Bodø, Norwegen
E-Mail: cnied@hotmail.com

Kommentar

Die vorliegende Studie mit beeindruckender Fallzahl und einer für unser Fach wichtigen Botschaft versucht die Nachteile des retrospektiven Designs abzumildern, indem eine Reihe sinnvoller In- und Exklusionskriterien gewählt werden. Dennoch sind die beiden Gruppen nicht bezüglich aller Prognosefaktoren vergleichbar. Eine der großen Herausforderungen bei solchen Registerstudien ist die nicht immer eindeutige Festlegung des Behandlungsziels. Mit anderen Worten, wie vermeidet man die Inklusion von Patienten, die schon progredient waren und eher eine Salvage als eine unmittelbare postoperative Behandlung erhielten? Durch eine randomisierte Studie mit strikter Intention-to-treat-Auswertung könnten ohne Zweifel einige der Hürden umgangen werden. Andererseits wäre es schwierig, die Zahl von 1850 PORT-Patienten zu inkludieren.

Ein typisches Setting in der vorliegenden Studie war der Beginn der adjuvanten Chemotherapie 6 Wochen nach der Operation (median 42 Tage) und der PORT einen Monat später (median 73 Tage, d. h. zwischen 2. und 3. Zyklus). Somit sind offenbar Teile der Behandlung konkomitant erfolgt. Allerdings war die Variation enorm und Einzelheiten werden nicht berichtet. Durchführbarkeit der Behandlung und Nebenwirkungen bleiben im Dunkeln, ebenso Rezidivmuster und Todesursachen. Tendenziell erfolgte eine PORT öfter bei prognostisch günstigeren Patienten. Eine vollständige Beurteilung der Prognose ist uns nicht möglich, da histologischer Tumortyp, Mutationsstatus, T-Stadium, Anzahl der entfernten und befallenen Lymphknoten und ein eventueller Gewichtsverlust nicht mitgeteilt werden. Das liegt vermutlich daran, dass nicht alle Daten an das Register gemeldet wurden. Es wird auch nicht berichtet, wie letztlich die moderne PORT erfolgte (Zielvolumenkonzepte, Normalgewebedosen, Technik) und ob bzw. wann ein PET-Staging zum Einsatz kam. Da 1500 Behandlungsinstitutionen Daten lieferten, ist eine gewisse Inhomogenität mit Unterschieden in der Behandlungsqualität wahrscheinlich.

Trotz solcher Qualitätsunterschiede, die in einer randomisierten Studie eher vermeidbar sind, insbesondere wenn die Zielvolumina vorab zentral begutachtet werden, war die PORT mit einem besseren Überleben assoziiert. Dieses Ergebnis wurde auch in der multivariaten Analyse nach Korrektur der prognostischen Unterschiede bestätigt. Der unter Alltagsbedingungen außerhalb einer randomisierten Studie observierte signifikante Überlebensvorteil dürfte rea-

listischer sein als der Unterschied, den Studienzentren unter strenger kontrollierten Bedingungen in einer prospektiven Studie produziert hätten.

Interessanterweise wurde im letzten Jahr eine Metaanalyse moderner PORT-Studien für das Stadium IIIA/N2 publiziert [3]. Hier wurde berichtet, dass die Strahlentherapie mit Linearbeschleunigern im Vergleich zu historischen Telekobalt-Geräten das Überleben signifikant verbessert. Auch eine Analyse der National Cancer Data Base von 1998 bis 2006 zeigte einen signifikanten Vorteil in der N2-Situation im Gegensatz zu N0–1 [4]. Dasselbe gilt für das SEER-Register, wobei hier zusätzlich der Anteil befallener Lymphknoten betont wurde: Benefit für N2 mit mindestens 50% befallenen Lymphknoten [5]. Insofern wäre es eine schöne Bestätigung des derzeitigen Kenntnisstands, wenn auch die laufende randomisierte Lung-ART-Studie (NCT00410683) einen Vorteil nach PORT zeigen würde.

Carsten Nieder, Bodo

Einhaltung ethischer Richtlinien

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

Dieser Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

1. PORT Meta-analysis Trialists Group (2005) Postoperative radiotherapy for non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2:CD002142
2. Robinson CG, Patel AP, Bradley JD et al (2015) Postoperative radiotherapy for pathologic N2 non-small-cell lung cancer treated with adjuvant chemotherapy: a review of the National Cancer Data Base. *J Clin Oncol*. doi:JCO.2014.58.5380
3. Billiet C, Decaluwe H, Peeters S et al (2014) Modern post-operative radiotherapy for stage III non-small cell lung cancer may improve local control and survival: a meta-analysis. *Radiother Oncol* 110:3–8
4. Corso CD, Rutter CE, Wilson LD et al (2015) Re-evaluation of the role of postoperative radiotherapy and the impact of radiation dose for non-small-cell lung cancer using the National Cancer Database. *J Thorac Oncol* 10:148–155
5. Urban D, Bar J, Solomon B, Ball D (2013) Lymph node ratio may predict the benefit of postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 8:940–946