



Körperstereotaxie und Lobektomie im randomisierten Vergleich beim NSCLC Stadium I – endlich Level-I-Evidenz?

Matthias Guckenberger · Nicolaus Andratschke

Online publiziert: 12. Oktober 2015
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2015

Hintergrund In drei randomisierten Studien sollte bei Patienten mit einem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) im Stadium I der Therapiestandard, bestehend aus Lobektomie und Lymphknotendisektion, mit der Körperstereotaxie (SBRT) verglichen werden. Alle drei Studien mussten aufgrund mangelnder Rekrutierung vorzeitig geschlossen werden. In der aktuellen Arbeit werden die gepoolten Daten von zwei dieser Phase-III-Studien (ROSEL- und STARS-Studie) ausgewertet.

Methodik In der ROSEL- sowie der STARS-Studie wurden Patienten mit einem NSCLC im Stadium I (<4 cm) randomisiert im Verhältnis 1:1 entweder mit SBRT oder Lobektomie und mediastinaler Lymphknotendisektion behandelt.

Ergebnisse Insgesamt konnten die Daten von 58 Patienten ausgewertet werden, 31 mit SBRT und 27 mit Lobektomie. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 35–40 Monaten war das 3-Jahres-Gesamtüberleben nach SBRT signifikant besser als das nach Lobektomie (95 vs. 79%; $p=0,037$). Im Rezidivmuster wurden keine signifikanten Unterschiede beobachtet, nach SBRT allerdings fünf lokoregionäre Rezidive, nach Lobektomie nur eins. Wäh-

rend 44% der Patienten nach Lobektomie eine Toxizität vom Grad 3–4 erlitten, wurde dies nach SBRT nur in 10% beobachtet.

Schlussfolgerung der Autoren Bei Patienten mit einem NSCLC im Stadium I stellt die SBRT eine alternative Behandlungsoption zur Lobektomie dar. Sie ist besser verträglich und resultiert in einem besseren Gesamtüberleben. Zukünftige Studien müssten diese Frage weiter untersuchen.

Kommentar

„Nichts wird oft so unwiederbringlich versäumt wie eine Gelegenheit“ (Marie Ebner-Eschenbach). Nachdem die drei randomisierten Studien zum Vergleich von SBRT mit Lobektomie beim NSCLC im Stadium I nach der Rekrutierung kleinster Patientenzahlen abgebrochen wurden, muss den Autoren zu dieser gepoolten Analyse gratuliert werden. Die zahlreichen Leserbriefe an *Lancet Oncology*, vor allem von Thoraxchirurgen, lassen die hohe Brisanz der Publikation erkennen. Trotzdem müssen wir auf Schwachstellen und berechnete Kritik an der Publikation hinweisen:

Die ROSEL- und STARS-Studien waren im Design zwar sehr ähnlich, aber eben nicht identisch, insbesondere was Einschlusskriterien, Dosierung und Fraktionierung der SBRT angeht. Die Studiencharakteristika sind in der Tab. 1 zusammengefasst.

Die Autoren haben die statistischen Unsicherheiten der geringen Fallzahl von 58 Patienten diskutiert, die insbesondere auch angesichts der Zahl von 38 teilnehmenden Zentren kritisch gesehen werden muss. Obwohl das randomisierte Studiendesign den Selektion-Bias minimieren sollte, ist ein solcher angesichts der niedrigen Fallzahlen wohl nicht auszuschließen. So betrug das 3-Jahres-Über-

Originalpublikation Chang JY, Senan S, Paul MA et al (2015) Stereotactic ablative radiotherapy versus lobectomy, for operable stage I non-small-cell lung cancer: a pooled analysis of two randomised trials. *Lancet Oncol* 16:630–637

Prof. Dr. M. Guckenberger, M.D. (✉) · Dr. N. Andratschke
Department of Radiation Oncology,
University Hospital Zurich (USZ),
Rämistrasse 100,
8091 Zurich, Schweiz
E-Mail: Matthias.Guckenberger@usz.ch

Tab. 1 Vergleich der Studiencharakteristika von STARS und ROSEL

	STARS	ROSEL
Technologie	Cyberknife	C-Arm-Beschleuniger
Diagnosesicherung	Biopsische Sicherung notwendig	Klinische Diagnose basierend auf Bildgebung möglich
Tumorlokalisation und Fraktionierung	Peripher: 3×18 Gy Zentral: 4×12,5 Gy	Peripher: 3×18 Gy Zentral: ausgeschlossen
Stratifizierung	Zentrum, Tumorklassifikation, Tumordurchmesser	Zentrum, Histologie, WHO-Performance-Status
Teilnehmende Zentren	N=28	N=10
Eingeschlossene Patienten	N=36	N=22

leben nach SBRT 100 % in der STARS-Studie und 89 % in der ROSEL-Studie. Nach Lobektomie betrug das 3-Jahres-Gesamtüberleben nur 67 % in der STARS-, aber 100 % in der ROSEL-Studie. Daher ist die Schlussfolgerung, dass eine SBRT das Gesamtüberleben mehr verbessert als eine Lobektomie zwar formal korrekt ($p=0,037$), eine vorsichtiger Formulierung wäre aber unseres Erachtens angebracht gewesen, z. B.: Nach SBRT ist das Gesamtüberleben nicht schlechter als nach Lobektomie.

Ungerechtfertigte Kritik an der Publikation Die Auswertung basiert auf zwei randomisierten Studien mit jeweils exzellenter Qualitätssicherung und der aktuelle chirurgische Therapiestandard der offenen Lobektomie war ebenso erfüllt wie der aktuelle radioonkologische Therapiestandard der SBRT. Ob durch die konsequente Anwendung von VATS der eklatante Unterschied in der Grad-3- und -4-Toxizität (10 % nach SBRT gegenüber 44 % nach Lobektomie) hätte vermindert oder sogar ausgeglichen werden, darf bezweifelt werden. Immerhin 5/27 operierten Patienten wurden mittels VATS behandelt, und auch nach VATS-Lobektomie erleiden immer noch fast 30 % der Patienten postoperative Komplikationen [1]. Lediglich ein Patient verstarb an den Folgen des operativen Eingriffs, was auf eine gute und repräsentative Qualität der Thoraxchirurgie rückschießen lässt. Umgekehrt hat sich seit dem Design der beiden Studien auch die Praxis der SBRT weiterentwickelt: Es kann spekuliert werden, dass durch den Einsatz der 4-D-Bildgebung und 4-D-Image-Guidance, der VMAT-Bestrahlungsplanung und FFF-Behandlungsapplikation die Ergebnisse der SBRT noch weiter hätten verbessert werden können.

Neuartigkeit der Publikation In vielerlei Hinsicht berichtet die aktuelle Publikation keine Erkenntnisse und Daten, die nicht schon identisch oder zumindest ähnlich bekannt waren. In zahlreichen Matched-Pair- und Propensity-Matched-Analysen wurde die SBRT mit Lobektomie, offen oder VATS, mit Segmentektomie oder Keilresektion verglichen.

Die Analysen sind alle konsistent im Ergebnis, nämlich dass die SBRT kein signifikant schlechteres Überleben als die chirurgischen Verfahren erzielt, allerdings bei besserer Verträglichkeit [2]. Auffällig war die höhere Zahl an regionären Lymphknotenrezidiven nach SBRT ($n=4$) im Vergleich mit der Lobektomie bei der mediastinalen Lymphknotendisektion ($n=1$). Die Autoren diskutieren, ob durch den systematischen Einsatz von EBUS-Biopsien in cN0-Patienten zukünftig die Anzahl der regionären Rezidive nach alleiniger SBRT des Primarius reduziert werden kann. Dies muss prospektiv untersucht werden, insbesondere auch, ob die erforderlich hohe EBUS-Qualität in spezialisierten Zentren auf die breite Anwendung übertragbar ist. Und im Übrigen, selbst in chirurgischen Studien konnte die Notwendigkeit der systematischen Lymphknotendisektion *quo ad vitam* nicht bewiesen werden [3].

Erklärungsmodelle der unerwarteten Ergebnisse Wenn wir die Zahlen und Ergebnisse der Arbeit akzeptieren, dann gilt es zu fragen, warum die lokal radikalere Therapiemodalität (Lobektomie mit Lymphknotendisektion) zwar die lokoregionäre Kontrolle verbessert, aber nicht das Überleben. Hierfür gibt es verschiedene Erklärungsmodelle, die über einfaches Negieren hinausgehen. Zum einen wird in kleineren, weniger spezialisierten thoraxchirurgischen Einrichtungen eine schlechtere Ergebnisqualität erzielt als in großen Zentren. Dies betrifft sowohl die perioperative Letalität, die postoperativen Komplikationen als auch das Langzeitüberleben [4–6]. Das wurde für die SBRT interessanterweise bisher nicht gezeigt: In nationalen Patterns-of-Care- und Registerstudien liegt die Letalität nach SBRT konsistent bei <1 % und die lokale Tumorkontrolle bei ≥ 90 %, wenn die Bestrahlung mit ausreichender Intensität durchgeführt wird [7, 8]. Eine bessere Standardisierbarkeit und sichere Implementierung der Strahlentherapie auf hohem Niveau „in der Breite“ könnte folglich zumindest teilweise die sehr guten Ergebnisse der SBRT erklären. Zweitens wissen wir, dass sowohl SBRT als auch Lobektomie erfolgreiche lokale Therapieverfahren darstellen und die Mehrzahl der Rezidive distant auftreten [9, 10]. Ob vor diesem Hintergrund eine weitere Intensivierung der lokalen Therapie über das bisherige Niveau der SBRT hinaus die Überlebenschancen tatsächlich weiter verbessern kann oder ob nicht zusätzliche Toxizität den potentiellen Benefit wieder zunichtemacht, ist durchaus zu bedenken [11], muss aber weiterhin untersucht werden.

Fazit

Bei Patienten mit einem NSCLC im Stadium I stellt die SBRT eine alternative Behandlungsoption zur Lobektomie dar. Sie ist besser verträglich und resultiert bezüglich des

Gesamtüberlebens in ähnlichen Ergebnissen. Wie so oft am Ende einer Diskussion wird auf die Notwendigkeit weiterer randomisierter Studien hingewiesen. Dies ist auch im aktuellen Fall sicher korrekt, zumal tatsächlich weitere solcher Studien in Vorbereitung sind. Ob solche Studien allerdings erfolgreicher rekrutieren werden als die bisherigen, bleibt abzuwarten. Gerade nach der Publikation der hier kommentierten Studie wird das nicht einfacher werden. Auch das sehr unterschiedliche Nebenwirkungsprofil der beiden Therapieoptionen könnte Patienten von einer Teilnahme abhalten. Auf absehbare Zeit werden wir folglich mit der aktuell verfügbaren Evidenz leben müssen. Diese erlaubt es noch nicht, beim NSCLC im Stadium I die SBRT als neuen Therapiestandard zu deklarieren. Aber alle Patienten müssen über die Möglichkeit der SBRT informiert werden; und das muss interdisziplinär erfolgen. Dieser Aufgabe müssen auch wir uns als Radioonkologen stellen. Die hier kommentierte Arbeit ist ein wichtiges Glied in der Argumentationskette, aber auch nur dann, wenn wir sie korrekt zu interpretieren wissen.

Matthias Guckenberger und Nicolaus Andratschke, Zürich

Literatur

1. Scott WJ, Allen MS, Darling G, Meyers B, Decker PA, Putnam JB, McKenna RW, Landreneau RJ, Jones DR, Incelet RI et al (2010) Video-assisted thoracic surgery versus open lobectomy for lung cancer: a secondary analysis of data from the American College of Surgeons Oncology Group Z0030 randomized clinical trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 139:976–981. (discussion 981–973)
2. Guckenberger M (2015) Stereotactic body radiotherapy in operable patients with stage I NSCLC: where is the evidence? *Expert Rev Anticancer Ther* 15(5):525–530. doi:10.1586/14737140.2015.1023190
3. Darling GE, Allen MS, Decker PA, Ballman K, Malthaner RA, Incelet RI, Jones DR, McKenna RJ, Landreneau RJ, Rusch VW et al (2011) Randomized trial of mediastinal lymph node sampling versus complete lymphadenectomy during pulmonary resection in the patient with N0 or N1 (less than hilar) non-small cell carcinoma: results of the American College of Surgery Oncology Group Z0030 Trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 141:662–670
4. Bach PB, Cramer LD, Schrag D, Downey RJ, Gelfand SE, Begg CB (2001) The influence of hospital volume on survival after resection for lung cancer. *N Engl J Med* 345:181–188
5. Cheung MC, Hamilton K, Sherman R, Byrne MM, Nguyen DM, Franceschi D, Koniaris LG (2009) Impact of teaching facility status and high-volume centers on outcomes for lung cancer resection: an examination of 13,469 surgical patients. *Ann Surg Oncol* 16:3–13
6. Lichtenborg M, Riaz SP, Coupland VH, Lim E, Jakobsen E, Krasnik M, Page R, Lind MJ, Peake MD, Moller H (2013) High procedure volume is strongly associated with improved survival after lung cancer surgery. *J Clin Oncol* 31:3141–3146
7. Guckenberger M, Allgauer M, Appold S, Dieckmann K, Ernst I, Ganswindt U, Holy R, Nestle U, Nevinny-Stickel M, Semrau S et al (2013) Safety and efficacy of stereotactic body radiotherapy for stage I non-small-cell lung cancer in routine clinical practice: a patterns-of-care and outcome analysis. *J Thorac Oncol* 8:1050–1058
8. Shirvani SM, Jiang J, Chang JY, Welsh JW, Gomez DR, Swisher S, Buchholz TA, Smith BD (2012) Comparative effectiveness of 5 treatment strategies for early-stage non-small cell lung cancer in the elderly. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 84:1060–1070
9. Su S, Scott WJ, Allen MS, Darling GE, Decker PA, McKenna RJ, Meyers BF (2014) Patterns of survival and recurrence after surgical treatment of early stage non-small cell lung carcinoma in the ACOSOG Z0030 (ALLIANCE) trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 147:747–752. (Discussion 752–743)
10. Senti S, Lagerwaard FJ, Haasbeek CJ, Slotman BJ, Senan S (2012) Patterns of disease recurrence after stereotactic ablative radiotherapy for early stage non-small-cell lung cancer: a retrospective analysis. *Lancet Oncol* 13:802–809
11. Zhang J, Yang F, Li B, Li H, Liu J, Huang W, Wang D, Yi Y, Wang J (2011) Which is the optimal biologically effective dose of stereotactic body radiotherapy for Stage I non-small-cell lung cancer? A meta-analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 81:e305–e316



Update zur kombinierten Radio-, Radiochemo- und alleinigen Chemotherapie bei der multimodalen Therapie des Nasopharynxkarzinoms – eine MAC-NPC-Metaanalyse

Martina Becker-Schiebe · Hans Christiansen

Online publiziert: 12. Oktober 2015
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2015

Zielsetzung Eine 2006 publizierte Metaanalyse der MAC-NPC-Arbeitsgruppe hatte ergeben, dass die cisplatinbasierte simultane Radiochemotherapie (RCT) der alleinigen Radiotherapie (RT) sowohl in Bezug auf die lokoregionäre Tumorkontrolle als auch auf das Gesamtüberleben überlegen ist. Ziel der aktuellen Arbeit war es, neue Studienergebnisse in diese Metaanalyse einzubeziehen und insbesondere den Stellenwert einer additiven Chemotherapie (CT) nach RCT zu prüfen.

Studiendesign Anhand der Daten aus randomisierten Studien zur RT und RCT des nichtmetastasierten Nasopharynxkarzinoms (publiziert in PubMed, Web of Science, Cochrane Controlled Trials Meta-Register, ClinicalTrials.gov und Kongressbänden) erfolgte ein Update unter Verwendung aktueller Studienergebnisse. Die Daten wurden nach einem vorab spezifizierten statistischen Protokoll auf „Intention-to-treat“-Basis analysiert.

Originalpublikation Blanchard P, Lee A, Marguet S et al on behalf of the MAC-NPC Collaborative Group (2015) Chemotherapy and radiotherapy in nasopharyngeal carcinoma: an update of the MAC-NPC meta-analysis. *Lancet Oncol* 16:645–655

PD Dr. M. Becker-Schiebe (✉)
Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie,
Celler Str. 38,
38114 Braunschweig, Deutschland
E-Mail: m.schiebe@klinikum-braunschweig.de

Prof. Dr. H. Christiansen · PD Dr. M. Becker-Schiebe
Strahlentherapie und Spezielle Onkologie,
Medizinische Hochschule Hannover,
Carl-Neuberg-Str. 1,
30625 Hannover, Deutschland
E-Mail: Christiansen.Hans@mh-hannover.de

Ergebnisse Ausgewertet wurden 19 Studien mit 4806 Patienten über einen Nachbeobachtungszeitraum von 7,7 Jahren (Spanne 6,2–11,9 Jahre). Hierbei führte die CT zu einem signifikanten Überlebensvorteil (HR 0,79; 95 %-KI 0,73–0,86; $p < 0,0001$; absoluter 5-Jahres-Benefit 6,3 %; 95 %-KI 3,5–9,1). Die zeitliche Abfolge der CT hatte einen signifikanten Einfluss auf das Überleben ($p = 0,01$) zugunsten der simultanen plus additiven CT (HR 0,65; 0,56–0,76). Dies war weniger ausgeprägt für die simultane RCT allein (HR 0,8; 0,7–0,93) und überhaupt nicht evident für die alleinige adjuvante (HR 0,87; 0,68–1,12) oder neoadjuvante CT (HR 0,96; 0,80–1,16). Der Benefit der simultanen plus additiven Systemtherapie zeigte sich auch für alle weiteren untersuchten Endpunkte ($p < 0,0001$) wie das progressionsfreie Überleben, die lokoregionäre Kontrolle, die Fernmetastasierung sowie auch die tumorspezifische Letalität.

Schlussfolgerung der Autoren Die simultane Applikation einer CT im Rahmen der primären RCT von Nasopharynxkarzinomen verbessert bekanntermaßen das Gesamtüberleben. Der Stellenwert einer zusätzlichen adjuvanten CT nach definitiver RCT muss noch in weiteren Studien geklärt werden.

Kommentar

Die platinbasierte simultane Radiochemotherapie (RCT) hat sich in der Behandlung des lokal fortgeschrittenen Nasopharynxkarzinoms (NPC) als Standard etabliert. Die Ergebnisse der bereits 1998 publizierten INT-0099-Studie [1] und der 2006 von der MAC-NPC-Arbeitsgruppe veröffentlichten ersten Metaanalyse [2] belegen die Radiochemosensibilität dieses Tumors mit einem signifikanten Überlebensvorteil bei simultanem Vorgehen. Basierend auf diesen Daten wird

nun mit einem aktuellen Update der MAC-NPC-Daten der Stellenwert einer zusätzlichen adjuvanten und/oder neoadjuvanten CT im primären Behandlungskonzept untersucht. Ausgewertet wurden die Behandlungsergebnisse von mehr als 4800 Patienten aus 19 randomisierten Studien zur RCT des Nasopharynxkarzinoms.

Bei allem Wert der erhobenen Daten für die Radio-onkologie sind doch einige Punkte kritisch anzumerken. Zunächst die erhebliche Heterogenität der ausgewerteten Studien hinsichtlich Designs und der verwendeten Chemotherapieprotokolle. Auch kamen bei mehr als drei Viertel der Untersuchungen ältere RT-Techniken zum Einsatz. Zudem ist bereits mit drei prospektiven Studien belegt, dass die kumulativ erreichte Cisplatin-Dosierung bei der simultanen RCT einen prognostisch signifikanten Einfluss auf die Ergebnisse hat [3]. Hier wurde aber weder die Dosisdichte noch die Gesamtdosis der applizierten Substanzen ausgewertet. Auch wurden nicht die für das NPC bekannten endemisch-tumorspezifischen Unterschiede berücksichtigt. Entsprechend der WHO-Klassifikation ist nämlich für die NPC vom WHO-Typ 2 und 3 im südostasiatischen Raum von einem Prognosevorteil wegen der höheren Radio- und Chemosensibilität auszugehen.

Methodisch hervorzuheben ist allerdings, dass die aktuelle Metaanalyse auf der Auswertung von individuellen Patientendaten mit einer statistisch deutlich höheren Aussagekraft im Vergleich zu bisherigen Metaanalysen aus aggregiert publizierten Studienergebnissen basiert [4]. Mit einem mittleren Follow-up von 7,7 Jahren liegen somit valide Langzeitdaten für ein großes Patientenkollektiv vor, welche die Verbesserung des Gesamtüberlebens durch die Kombination der primären Strahlentherapie mit einer Chemotherapie beim NPC signifikant belegen. Der absolute Überlebensgewinn betrug immerhin nach 5 Jahren 6,3% ($p < 0,001$). Die zeitliche Sequenz der CT hatte dabei einen Einfluss auf das Ausmaß des Überlebensvorteils. Zu beachten ist, dass sich weder für die alleinige adjuvante noch die neoadjuvante CT ein signifikanter Vorteil in Bezug auf das Überleben ergab. Die Subgruppenanalysen für die Gruppen „konkomitante CT“ und „konkomitante plus adjuvante CT“ bestätigten allerdings sowohl die Verbesserung im Gesamt- als auch im progressionsfreien Überleben. Mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 79,1% liefert die Metaanalyse für das konkomitante Vorgehen sogar noch günstigere Behandlungsergebnisse als eine im Jahre 2013 publizierte, randomisierte Phase-III-Studie [5] an 115 NPC-Patienten: OS mit RCT 73,2% verglichen mit 60,2% mit RT allein. Erwartungsgemäß waren natürlich die simultane CT und auch die adjuvante CT nach abgeschlossener RCT mit einer höheren Akuttoxizität assoziiert.

Die eigentlich neue Fragestellung der hier diskutierten aktuellen Metaanalyse nach dem therapeutischen Gewinn durch additive CT nach oder vor der standardmäßigen RCT

kann mit dieser Metaanalyse nicht abschließend beantwortet werden. Der relative prognostische Benefit durch die CT war zwar insgesamt für das konkomitante und zusätzlich adjuvante Vorgehen am größten, im Vergleich mit der simultanen RCT allein aber bei Überlappung der Konfidenzintervalle nicht signifikant. Betrachtet man die zuletzt mit diesem Studiendesign (RCT vs. RCT+CT) durchgeführten randomisierten Arbeiten, so ergibt sich nur in einer Studie ein Trend zu einem Prognosegewinn [6]. Wie die Auswertung von 450 Patienten der NPC-9901- und NPC-9902-Trials [7] zeigte, konnte dabei allerdings nur bei ca. 65% der Patienten wegen Begleittoxizitäten die geplante Dosis komplett appliziert werden. Die ersten Ergebnisse der randomisierten Studie der Hong-Kong-NPC-Arbeitsgruppe [8] deuten auf eine Gleichwertigkeit der neoadjuvanten und der adjuvanten Gabe vor bzw. nach definitiver RCT mit einem günstigeren Nebenwirkungsprofil für das neoadjuvante Setting hin. Dieses Schema wurde daher auch als Option in die amerikanischen NCCN-Leitlinien [9] aufgenommen. Eine Therapieoptimierung durch Akzelerierung der RT ließ sich nach den jüngsten Studiendaten nicht erreichen [8].

Inwieweit eine Individualisierung adjuvanter Maßnahmen nach RCT anhand von Biomarkern sinnvoll ist, wird derzeit geprüft. Hierbei scheint z. B. die Konzentration der Epstein-Barr-Virus-DNA ein signifikanter Prädiktor für das Rezidivrisiko zu sein [8]. Bei Kindern und Jugendlichen mit einem undifferenzierten Nasopharynxkarzinom bleibt unabhängig von der kommentierten aktuellen Metaanalyse die Behandlung nach den Protokollen der deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie (GPOH) der Standard. In diesen wurden mit einer neoadjuvanten Chemotherapie, gefolgt von kombinierter, dosisreduzierter Radiochemotherapie mit anschließender Interferontherapie herausragende Überlebensraten $> 90\%$ erzielt [10, 11]. Erste Erfahrungen zur Therapie von erwachsenen Patienten/innen mit einem solchen Regime liegen auch bereits vor [12]. Aktuell können Kinder und Jugendliche in das NPC-2014-GPOH-Register [13] eingeschleust werden.

Fazit

- Beim fortgeschrittenen Nasopharynxkarzinom ist die kombinierte, cisplatinbasierte Radiochemotherapie im Rahmen der Primärtherapie in allen prognoserelevanten Endpunkten einer alleinigen RT überlegen und stellt bei kurativer Intention nach wie vor die Standardtherapie dar.
- Inwieweit Subgruppen durch eine ergänzende Chemotherapie als Induktion oder unter adjuvanter Intention nach RCT profitieren, ist aufgrund der hier diskutierten Daten nicht abschließend zu beantworten und Gegenstand laufender Studien.

Martina Becker-Schiebe, Braunschweig/Hannover und Hans Christiansen, Hannover

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt M. Becker-Schiebe und H. Christiansen geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

- Al-sarraf BM, Leblanc M, Giri PS et al (1998) Chemoradiotherapy versus radiotherapy in patients with advanced nasopharyngeal cancer: phase III randomized Intergroup Study 0099. *J Clin Oncol* 16:1310–1317
- Baujatz B, Audry H, Bourhis J et al (2006) Chemotherapy in locally advanced nasopharyngeal carcinoma: an individual patient data meta-analysis of eight randomized trials and 1753 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 64:47–56
- Loong HH, Ma BB, Leung SF et al (2012) Prognostic significance of the total dose of cisplatin administered during concurrent chemoradiotherapy in patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma. *Radiother Oncol* 104:300–304
- Langendijk JA, Leemans CR, Buter J et al (2004) The additional value of chemotherapy to radiotherapy in locally advanced nasopharyngeal carcinoma: a meta-analysis of the published literature. *J Clin Oncol* 22:4604–4612
- Wu X, Huang PY, Peng PJ et al (2013) Long-term follow-up of a phase III study comparing radiotherapy with or without weekly oxaliplatin for locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma. *Ann Oncol* 24:2131O2136. doi:10.1093/annonc/mdt163 (Epub 2013 May 9)
- Kwong DL, Sham JS, Au GK et al (2004) Concurrent and adjuvant chemotherapy for nasopharyngeal carcinoma: a factorial study. *J Clin Oncol* 22:2643–2653
- Lee AWM, Tung SY, Ngan RKC et al (2011) Factors contributing to the efficacy of concurrent-adjuvant chemotherapy for locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: combined analyses of NPC-9901 and NPC-9902 Trials. *Eur J Cancer* 47:656–666
- Lee AW, Ngan RK, Tung SY et al (2015) Preliminary results of trial NPC-0501 evaluating the therapeutic gain by changing from concurrent adjuvant to induction-concurrent chemoradiotherapy, changing from fluorouracil to capecitabine, and changing from conventional to accelerated radiotherapy fractionation in patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma. *Cancer* 121:1328–1338
- National Comprehensive Cancer Network guidelines (2014) http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf. Zugegriffen: 23. Apr. 2015
- Mertens R, Granzen B, Lassy L et al (2005) Treatment of nasopharyngeal carcinoma in children and adolescents: definitive results of a multicenter study (NPC-91-GPOH). *Cancer* 104:1083–1089
- Buehrlen M, Zwaan CM, Granzen B et al (2012) Multimodal treatment, including interferon beta, of nasopharyngeal carcinoma in children and young adults: preliminary results from the prospective, multicenter study NPC-2003-GPOH/DCOG. *Cancer* 118:4892–4900
- Wolff A, Rödel RM, Gunawan B et al (2010) Nasopharyngeal carcinoma in adults: treatment results after long-term follow-up with special reference to adjuvant interferon-beta in undifferentiated carcinomas. *J Cancer Res Clin Oncol* 136:89–97
- NPC-2014-GPOH-Register – Multizentrisches Register zur Behandlung des EBV-assoziierten Nasopharynxkarzinoms bei Kindern und Jugendlichen



Hodgkin-Lymphom in Kindheit oder Jugend: Keine niedrigere Mutterschaftsrate nach Bestrahlungen außerhalb des Beckens

Matthias Günther Hautmann · Oliver Kölbl

Online publiziert: 14. Oktober 2015
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2015

Ziel der Arbeit Nach wie vor ist wenig über die Mutterschaftsrate von Patientinnen bekannt, die in ihrer Kindheit oder Jugend onkologisch behandelt wurden. Ziel dieser Studie war deshalb, die Geburtenrate von erwachsenen Frauen, die im Kindes- oder Jugendalter wegen eines Hodgkin-Lymphoms behandelt wurden, zu erfassen sowie mit einer unbehandelten weiblichen Kontrollgruppe zu vergleichen.

Patientinnen und Methode Diese prospektive Longitudinalstudie umfasst 590 Frauen, die als Kinder oder Jugendliche (< 18 Jahre) wegen eines Hodgkin-Lymphoms zwischen 19. Juni 1978 und 12. Juli 1995 in 5 Hodgkin-Lymphom-Studien behandelt wurden. Sie waren länger als 5 Jahre in der Nachsorge, dauerhaft in Komplettremission und hatten keine Sekundärmalignome entwickelt. Die Mutterschaft wurde als die Geburt eines lebensfähigen Kindes definiert. Als Vergleichsgruppe wurde die weibliche deutsche Allgemeinbevölkerung zwischen dem 16. und dem 49. Lebensjahr, die im Zensus 2012 erfasst worden war, herangezogen.

Ergebnisse Von den 590 Patientinnen war bei 467 ein langfristiges Follow-up durchgeführt worden (Median 20,4 Jahre; Spanne 16,3–24,8 Jahre). 228 (49%) der 467 Patientinnen gebären 406 Kinder (Median 1,78 Kinder pro Mutter; Spanne 1–7 Kinder). Nach 27,7 Jahren Nachbeobachtung, d. h. der längsten Zeit, die eine Frau nachgesorgt wurde, bis sie ein lebendes Kind zur Welt brachte, war die kumulative Inzidenz der Mutterschaften 67%. Bei einem Lebensalter von 39,8 Jahren (höchstes Alter einer Patientin zum Zeitpunkt der Geburt des ersten Kindes) war die kumulative Mutterschaftsrate 69%. Es gab keinen signifikanten Unterschied gegenüber der deutschen Allgemeinbevölkerung. Eine Ausnahme bildeten nur 66 Frauen, die in der letzten Nachsorge 40–44 Jahren alt waren; sie hatten eine signifikant niedrigere Geburtenrate als die Allgemeinbevölkerung (61 vs. 78%; $p=0,001$). Procarbazin (kumulative Dosis bis 11.400 mg/m²), Cyclophosphamid (kumulative Dosis bis 6000 mg/m²), Alkylanzien (Dosis-score von 1–5), eine abdominale oder supradiaphragmale Radiotherapie sowie Patienten- und Tumorparameter hatten keinen relevanten Einfluss auf die Geburtenrate. Lediglich Patientinnen, die pelvin bestrahlt worden waren, hatten verglichen mit Patientinnen, die abdominell und/oder supradiaphragmal bestrahlt worden waren, eine signifikant niedrigere Rate an Mutterschaften (HR 0,76; $p=0,01$).

Schlussfolgerung der Autoren Die Aussicht von jugendlichen Patientinnen nach der Therapie eines Hodgkin-Lymphoms später Kinder gebären zu können, ist gegenüber der Normalbevölkerung nicht beeinträchtigt, bis auf diejenigen mit einer Bestrahlung im Beckenbereich.

Originalpublikation Brämswig JH, Riepenhausen M, Schellong G (2015) Parenthood in adult female survivors treated for Hodgkin's lymphoma during childhood and adolescence: a prospective, longitudinal study. *Lancet Oncol* 16:667–675

Dr. med. M. G. Hautmann (✉) · Prof. Dr. med. O. Kölbl
Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie,
Universitätsklinikum Regensburg,
93042 Regensburg, Deutschland
E-Mail: matthias.hautmann@ukr.de

Kommentar

Die Ergebnisse dieser Studie sind insbesondere für Strahlentherapeuten interessant. Sie bieten eine gute Basis für die Beratung von Mädchen, die eine Bestrahlung wegen einer Hodgkin-Erkrankung erhalten müssen. Besonders zuverlässig und aussagekräftig sind die Ergebnisse deshalb, weil immerhin 554 der 590 Patientinnen eine Mindestnachbeobachtung von 5 Jahren (medianes Follow-up >20 Jahre) hatten. Der für Radioonkologen wichtigste Befund ist, dass nach Bestrahlungen außerhalb des Beckens keine niedrigere Geburten- bzw. Mutterschaftsrate gegenüber der Allgemeinbevölkerung befürchtet werden muss. Diese Erkenntnis sollte sowohl die medizinischen Laien und auch viele unserer Kollegen beruhigen, die immer noch ängstliche Vorbehalte gegenüber einer Radiotherapie im Kindes- und Jugendalter haben [1, 2].

Für den Befund, dass Frauen im mittleren Lebensalter (>40 Jahre) eine leicht niedrigere Geburtenrate aufwiesen, diskutieren die Autoren mehrere Ursachen:

- Diese Patientinnen wurden überwiegend nach den Protokollen HD-78 und HD-82 behandelt und erhielten dort höhere Chemotherapiedosen als Patientinnen, die später in das HD-85-Protokoll eingingen.
- Die Menopause tritt bei Patientinnen nach Chemo- oder Strahlentherapie früher ein. Angaben zum Zeitpunkt des Einsetzens der Menopause werden aber leider nicht gemacht. Als Konsequenz sollte den Frauen nach onkologischer Behandlung im Kindes- oder Jugendalter geraten werden, die Familienplanung möglichst frühzeitig zu beginnen [3, 4].

Die Beobachtung, dass Frauen nach pelviner Bestrahlung hinsichtlich Geburtenrate gegenüber Frauen mit abdomineller und/oder supradiaphragmaler Bestrahlung benachteiligt waren, bedürfte einer differenzierten Diskussion. Leider fehlen dazu wichtige Angaben, zum Beispiel zu den ermittelten Ovarial- bzw. Uterusdosen der bestrahlten Patientinnen oder überhaupt zur Ovarialfunktion nach Bestrahlung. Bekannt ist, dass Strahlendosen am Ovar von 10–20 Gy zu einer dauerhaften Ovarialinsuffizienz führen und Uterusdosen zwischen 14 und 30 Gy zu einer uterinen Dysfunktion [3, 5–7]. Diesbezüglich bereichert die hier kommentierte Studie unser bisheriges Wissen also kaum. Auch dürfen wir darauf hinweisen, dass nur ein sehr kleiner Teil der Patientinnen eine pelvine Bestrahlung erhielt ($n=37$). Immerhin brachten 30% der Frauen, die in der Kindheit bzw. Jugend eine Beckenbestrahlung erhalten hatten (verglichen mit 50% nach abdomineller oder supradiaphragmaler Bestrahlung), zumindest ein lebensfähiges Kind zur Welt.

In der kommentierten Arbeit werden keine Angaben zum Kinderwunsch der Patientinnen gemacht. Wurde dieser

Parameter erfasst, aber nicht angegeben? War die Zahl der Frau mit Kinderwunsch ähnlich wie in der Allgemeinbevölkerung [1, 2]? Insbesondere bei Patientinnen nach Beckenbestrahlungen wäre es durchaus vorstellbar, dass sich diese Frauen aus Ängsten vor Schwangerschaftskomplikationen, Missbildungen und Totgeburten bewusst gegen eine Schwangerschaft entschieden hatten [1, 2].

Auch weitere wichtige Punkte werden in der Publikation nicht diskutiert: Beispielsweise wird von drei Missbildungen berichtet. Die Rate ist nicht höher als in der Allgemeinbevölkerung. Aus dem Text wird nicht klar, ob es sich dabei lediglich um drei bekannt gewordene Fälle handelt oder ob diesbezüglich systematisch Daten von sämtlichen geborenen Kindern erfasst wurden [8, 9]. Auch fehlen die Daten über Totgeburten, Schwangerschaftsabbrüche und Schwangerschaftskomplikationen wie Plazentainsuffizienz, Frühgeburtlichkeit und Geburtsgewicht. Es gibt entsprechende Arbeiten, die auf solche Risiken nach Beckenbestrahlungen hinweisen [7, 8, 10, 11].

Schließlich stellt die Auswahl der Variablen in der kommentierten Studie einen sehr wichtigen Diskussionspunkt dar. Hier wird, wie übrigens auch in den meisten diesbezüglichen Arbeiten, von der Geburten- bzw. Mutterschaftsrate auf die Patientinnen mit unerfülltem Kinderwunsch zurück geschlossen. Eigentlich müssten aber Auswertungen generiert werden, die als Variable die Rate an Patientinnen mit unerfülltem Kinderwunsch erfassen und diese mit der Allgemeinbevölkerung vergleichen. Hierzu dürften allerdings kaum belastbare Vergleichsdaten aus der Allgemeinbevölkerung vorliegen [10, 11].

Fazit

Die Aussicht von jugendlichen Patientinnen, nach der Therapie eines Hodgkin-Lymphoms später doch Kinder gebären zu können, ist gegenüber der Normalbevölkerung nicht beeinträchtigt, außer bei denjenigen, die im Beckenbereich bestrahlt wurden. Die für Radioonkologen wichtigste Erkenntnis ist, dass nach Bestrahlungen außerhalb des Beckens keine niedrigere Geburten- bzw. Mutterschaftsrate gegenüber der Allgemeinbevölkerung befürchtet werden muss. Das sollte sowohl medizinische Laien und auch viele unserer Kollegen mit Vorbehalten gegen die Strahlentherapie beruhigen.

Die hier kommentierte Arbeit hilft trotz mancher ihrer Schwächen nachhaltig bei der Beratung von Mädchen und weiblichen Jugendlichen, die sich einer onkologischen Therapie, hier eben auch einer Strahlentherapie, unterziehen müssen, sowie von Frauen, die in ihrer Kindheit oder Jugend onkologisch behandelt wurden.

Auch Patientinnen nach pelviner Radiotherapie in ihrer Jugend können in einem relativ hohen Maße mit einer

Geburt lebensfähiger Kinder rechnen. Ob diese Rate durch moderne Bestrahlungstechniken mit Ovarial- und Uteruschonung gesteigert werden kann, muss abgewartet werden.

*Matthias Günther Hautmann und
Oliver Kölbl, Regensburg*

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt M.G. Hautmann und O. Kölbl erklären, dass kein Interessenskonflikt besteht.

Literatur

- Oosterhuis BE, Goodwin T, Kiernan M et al (2008) Concerns about infertility risks among pediatric oncology patients and their parents. *Pediatr Blood Cancer* 50:85–89
- Lee SJ, Schover LR, Oktay K et al (2006) American society of clinical oncology recommendations on fertility preservation in cancer patients. *JCO* 24:2917–2931
- Sklar C (2005) Maintenance of ovarian function and risk of premature menopause related to cancer treatment. *J Nat Cancer Inst Monogr* 34:25–27
- Haukvik U, Dieset I, Fossa D et al (2006) Treatment-related premature ovarian failure as long-term complication after Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 17:1428–1433
- Critchley HO, Wallace WH (2005) Impact of cancer treatment on uterine function. *J Nat Cancer Inst Monogr* 34:64–68
- Brydoy M, Fossa SD, Dahl O et al (2007) Gonadal dysfunction and fertility problems in cancer survivors. *Acta Oncol* 46:480–489
- Critchley HO, Bath L, Wallace H (2002) Radiation damage to the uterus – review of the effects of treatment of childhood cancer. *Hum Fertil* 5:61–66
- Nagarajan R, Robinsin L (2005) Pregnancy outcomes in survivors of childhood cancer. *J Nat Cancer Inst Monogr* 72–76
- Byrne J, Rasmussen SA, Steinhorn SC et al (1998) Genetic disease in offspring of long-term survivors of childhood and adolescent cancer. *AM J Hum Genet* 62:45–52
- Green D, Whitton J, Robinson L et al (2002) Pregnancy outcome of female survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Am J Obstet Gynecol* 187:1070–1080
- Byrne J, Mulvihill JJ, Holmes FF et al (1988) Reproductive problems and birth defects in survivors of Wilms' tumor and their relatives. *Med Pediatr Oncol* 16:233–240



Die adjuvante Nachbestrahlung reduziert die Lokalrezidivrate auch beim prognostisch günstigen DCIS der Brust signifikant

René Pahl · Jürgen Dunst

Online publiziert: 26. Oktober 2015
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2015

Hintergrund Die adjuvante Strahlentherapie senkt das Risiko für Lokalrezidive nach brusterhaltender Operation aufgrund eines DCIS. Die Effektivität, gemessen als Rezidivreduktion [also Hazard Ratio, (HR)], wurde anhand der bisherigen Daten aber geringer eingestuft als bei der Nachbestrahlung von invasiven Karzinomen. Der absolute Vorteil wurde daher, vor allem bei sehr günstigem DCIS, als gering angesehen. Dem gegenüber standen mögliche Nachteile durch die Bestrahlung (RT) der Brust, so dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis unklar war. Die RTOG-98-04-Studie liefert nun diesbezüglich klare Daten und räumt Vorurteile gegenüber der RT aus [5].

Material und Methoden RTOG 98-04 ist eine randomisierte Studie, die den Stellenwert der adjuvanten RT bei Patientinnen mit einem prognostisch sehr günstigen DCIS prüfte. Einschlusskriterien waren: mammografisch detektiertes DCIS, histologisch „low/intermediate risk“, Durchmesser bis 2,5 cm, freier Resektionsrand mindestens 3 mm (ansonsten Nachresektion erforderlich). Tamoxifen war als adjuvante Therapie kein Ausschlusskriterium. Nach brusterhaltender Operation erfolgte eine Randomisation zur Frage plus/minus adjuvante RT der gesamten Brust. Sie erfolgte in konventioneller Fraktionierung (25 × 2 Gy oder 28 × 1,8 Gy);

ab 2001 unter anderem auch in Hypofraktionierung (16 Fraktionen, Gesamtdosis 42,5 Gy). Ein lokaler Boost war nicht zulässig. Endpunkte waren kumulative Inzidenz von Lokalrezidiven und von kontralateralen Karzinomen sowie krankheitsfreies Überleben und Gesamtüberlebensrate. Geplant war die Rekrutierung von 1790 Patientinnen. Studienhypothese war die Senkung von Lokalrezidiven von 6 auf 3,5 % (entsprechend HR von 0,58).

Ergebnisse Zwischen 1998 und 2006 wurden 636 Patientinnen rekrutiert; die Studie wurde dann wegen Rekrutierungsproblemen geschlossen. Das mediane Alter der Patienten war 58 Jahre, das mediane Follow-up betrug 7,2 Jahre. Jeweils 69 % der Patientinnen erhielten Tamoxifen als adjuvante Therapie (identischer Anteil in beiden Therapiearmen). Bei nichtbestrahlten Patientinnen wurden 19 Lokalrezidive (davon 8 invasive Karzinome) beobachtet, bei bestrahlten Patientinnen 2 Lokalrezidive (davon 1-mal invasiv). Nach 7 Jahren betrug die Lokalrezidivrate 6,7 % ohne RT gegenüber 0,9 % mit RT (HR 0,11; $p < 0,001$). Sekundäre Mastektomien wegen Rezidiv erfolgten bei 8 Patientinnen ohne bzw. 4 Patientinnen mit RT (2,8 vs. 1,5 %). Die kumulative Inzidenz kontralateraler Karzinome betrug 4,8 % bei Patientinnen ohne RT gegenüber 3,9 % mit RT. Krankheitsfreies Überleben (86 vs. 88 %) und Gesamtüberleben (91 vs. 87 %) waren nicht signifikant unterschiedlich. Grad-3/4-Toxizitäten wurden bei 4,0 bzw. 4,2 % der Patientinnen beobachtet. Spätfolgen der RT waren sehr selten (0,7 % vom Grad 3, keine Grad 4–5).

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* 33:709–715

Dr. med. R. Pahl (✉) · Prof. Dr. med. J. Dunst
Klinik für Strahlentherapie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel,
Feldstr. 21,
24105 Kiel, Deutschland
E-Mail: rene.pahl@uksh.de

Schlussfolgerungen der Autoren Auch bei sehr günstigen DCIS (niedergradige bzw. intermediäre Histologie) senkt die postoperative RT die Rate an Lokalrezidiven signifikant.

Kommentar

Eine sehr gute, interessante und für interdisziplinäre Diskussionen wichtige und hilfreiche Studie! Vordergründig betrachtet zeigt sie, dass auch Patientinnen mit „Low-risk“-DCIS von einer Nachbestrahlung profitieren. Der absolute Vorteil ist zwar nur gering (1% Rezidive mit gegenüber 7% ohne RT), und die Bestrahlung bringt auch keinen Überlebensvorteil (Bemerkung nebenbei: das tut auch die Mastektomie nicht). Die Therapie war aber sehr gut verträglich; signifikante Nebenwirkungen oder Spätfolgen vom Grad ≥ 3 gab es nach Bestrahlung nicht. Die Studie wurde in den US-Medien ausführlich kommentiert, und man sprach von einer „Win-win“-Situation bei Befürwortern und Gegnern der adjuvanten Strahlentherapie. Fazit in den Medien: Man kann mit den Daten sowohl eine Strahlentherapie gut begründen (optimale lokale Kontrolle, fast keine Nebenwirkungen) als auch ihren Verzicht (geringe Unterschiede, kein Überlebensvorteil).

Das aus unserer Sicht Besondere liegt in einigen, in der öffentlichen Diskussion wenig beachteten Ergebnissen:

- Die Effektivität der RT (gemessen an der HR) war sehr hoch. In der Literatur war man bisher beim DCIS von einer HR von etwa 0,5 ausgegangen (man verhindert also die Hälfte aller möglichen Rezidive); das ist schlechter als beim invasiven Karzinom, bei dem die HR etwa 0,25 bis 0,3 beträgt [1, 4]. Entsprechend vorsichtig war auch die Hypothese der Studie mit einer HR von 0,58 formuliert. Beobachtet wurde aber eine HR von 0,11 (d. h. 9 von 10 Rezidiven wurden verhindert!). Eine so hohe Effektivität ist bisher beim DCIS nie gesehen worden. Daher darf man annehmen, dass das prognostisch günstige und gut operierte DCIS sehr viel besser auf Bestrahlung reagiert als bisher angenommen. Woran das liegt ist nicht eindeutig erklärbar, aber man kann vermuten, dass eine bessere Kenntnis der Biologie und Ausbreitung, verbunden mit besserer Operation und pathohistologischer Aufarbeitung dazu führen, dass heute behandelte Patientinnen weniger Resttumor haben als früher. Möglicherweise spielen auch synergistische Effekte durch die Kombination mit Tamoxifen eine Rolle; denn mehr als zwei Drittel der Patientinnen erhielten diese antihormonelle Therapie.
- Rezidivraten ohne Bestrahlung waren in dieser Studie so hoch wie von den Autoren erwartet oder sogar höher. Die kürzlich publizierten 12-Jahresdaten der ECOG-ACRIN E5194 Studie konnten in einem identisch selektionierten Patientenkollektiv ebenfalls hohe Rezidivraten von über 1% pro Jahr im low/intermediate risk Kollektiv sowie 2% pro Jahr im high risk Kollektiv prospektiv bestätigen, wenn auf eine Bestrahlung verzichtet wurde [8]. Das ist deutlich mehr als bei Patientinnen mit invasiven

Karzinomen, die eine adjuvante Radiotherapie erhalten. Entscheidend ist weiter, dass im gesamten zwölfjährigen Nachsorgeintervall ein stetiger Anstieg der Rezidive zu verzeichnen war und über die Hälfte aller Rezidive invasive Karzinome waren [8]. Durch einen Verzicht auf die Bestrahlung verschlechtert sich die Überlebenswahrscheinlichkeit zwar nicht, aber man mutet diesen Patientinnen mit sehr günstigen Tumoren (die ja überwiegend konsequent zum Screening gegangen sind und vom Arzt daher eine optimale Beherrschung der Erkrankung erwarten) ein höheres Rezidivrisiko zu als der Durchschnittspatientin eines Brustzentrums.

- Die kumulative Rate von ipsilateralen Rezidiven war bei bestrahlten Patientinnen niedriger als die Rate von kontralateralen Tumoren. Das ist nur so zu erklären, dass die RT einen protektiven Effekt auf das Entstehen neuer Tumoren hat. Die RT beherrscht also nicht nur die vorhandene (gerade operierte) Erkrankung, sondern verhindert auch, dass sich weitere Läsionen in der Brust von Vorstufen zu invasiven Karzinomen entwickeln. Strahlentherapie ist also die beste Prophylaxe gegen neue Tumoren, möglicherweise besser wirksam als Tamoxifen [2, 3, 6, 7]. Das würde aber auch bedeuten, dass die RT der ganzen Brust einen hohen Stellenwert hat. Somit sollten wir im Kontext dieser Daten auch das Konzept der Teilbrustbestrahlung sehr kritisch überdenken. Das bedeutet auch, dass der Boost beim DCIS vermutlich keinen wesentlichen Stellenwert hat. Er war in dieser Studie ja auch nicht vorgesehen.
- Das Risiko für strahleninduzierte Tumoren (auf der Gegenseite) kann man wohl vernachlässigen. Die Rate an kontralateralen Tumoren war nämlich bei bestrahlten und nichtbestrahlten Patientinnen gleich, was in historischen Serien nicht immer der Fall war. Hier besteht aber die Herausforderung, dieses gute Ergebnis zu halten und nicht durch unkritischen Einsatz von gut gemeinten hochkomplizierten Bestrahlungstechniken zu gefährden. Konkret: Der kontralaterale Drüsenkörper ist ein sehr wichtiges Risikoorgan!

Fazit

Die Daten sollte man in Ruhe durchgehen und jederzeit für die Diskussionen parat haben. Es ist nämlich unlogisch, einerseits das Mamma-Screening zur Frühdiagnose zu befürworten, dann aber andererseits die konsolidierende Nachbestrahlung einer nachgewiesenen Krebserkrankung abzulehnen.

René Pahl und Jürgen Dunst, Kiel

Literatur

1. Boyages J, Delaney G, Taylor R (1999) Predictors of local recurrence after treatment of ductal carcinoma in situ: a meta-analysis. *Cancer* 85:616–628
2. Cuzick J, Sestak I, Pinder SE et al (2011) Effect of tamoxifen and radiotherapy in women with locally excised ductal carcinoma in situ: long-term results from the UK/ANZ-DCIS-trial. *Lancet Oncol* 12:21–29
3. Houghton JD, George WD, Cuzick J et al (2003) Radiotherapy and tamoxifen in women with completely excised ductal carcinoma in situ of the breast in UK, Australia and New Zealand: randomized controlled trial. *Lancet* 362:95–102
4. Hughes LL, Wang 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
5. 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
6. Petrelli F, Barni S (2011) Tamoxifen added to radiotherapy and surgery for the treatment of ductal carcinoma in situ of the breast: a meta-analysis of 2 randomized trials. *Radiother Oncol* 100:195–199
7. Staley H, McCallum I, Bruce J (2012) Postoperative tamoxifen for ductal carcinoma in situ. *Cochrane Database Syst Rev* 10:CD007847
8. Solin LJ, Gray R, Hughes LL et al. Surgical Excision Without Radiation for Ductal Carcinoma in Situ of the Breast: 12-Year Results From the ECOG-ACRIN E5194 Study. *J Clin Oncol* 2015; JCO.2015.60.8588.



CityCube Berlin
24.–27. FEBRUAR 2016

www.dkk2016.de

Von der Krebsprävention über die Präzisionsmedizin bis zur Patientenbeteiligung

Der Deutsche Krebskongress 2016 bietet ein breites Themenspektrum.

Der 32. Deutsche Krebskongress steht bevor – vom 24. bis 27. Februar 2016 findet er im CityCube Berlin statt. Erwartet werden mehr als 10.000 Experten, die unter dem Motto „Krebsmedizin heute: präventiv, personalisiert, präzise, partizipativ“ über die jüngsten wissenschaftlichen Ergebnisse der Krebsmedizin diskutieren und dabei auch gesundheitspolitische Aspekte der Krebsversorgung in Deutschland beleuchten. Wie bereits beim letzten Mal wird auch der kommende Krebskongress gemeinsam von der Deutschen Krebsgesellschaft und der Deutschen Krebshilfe ausgerichtet.

Das Motto: Angelehnt an die P4-Medizin

„Wir haben uns bei der Auswahl unseres Kongressmottos von den Zielen der P4-Medizin nach Leroy Hood leiten lassen“, erklärt Prof. Dr. Angelika Eggert, Kongresspräsidentin des DKK 2016. Hood, ein Pionier der biomedizinischen Forschung, entwickelte schon frühzeitig die Vision einer modernen Medizin, die wirksam Krankheiten vorbeugt und molekulare Werkzeuge nutzt, um präzise Diagnosen zu stellen und maßgeschneiderte, auf das individuelle Krankheitsgeschehen abgestimmte Therapien zu entwickeln. Hinzu kommt die aktive Mitwirkung der Patienten, insbesondere bei Therapieentscheidungen – auch dieser Punkt kann für den Therapieerfolg wichtig sein. „Diese vier Grundaspekte unseres Mottos ziehen sich wie ein roter Faden durchs Programm des kommenden Kongresses. Allen, die an der Optimierung der Behandlung und Versorgung von Krebspatienten arbeiten, bietet der DKK 2016 eine exzellente Informations- und Diskussionsplattform“, betont Prof. Eggert.

Neuer Schwerpunkt:

Translationale Onkologie

Der Deutsche Krebskongress zeichnet sich durch ein hohes Maß an Interdisziplinarität aus: Von der der onkologischen Chirurgie,

der Radioonkologie und medizinischen Onkologie bis hin zur Palliativmedizin und Pflege sind nahezu alle Fachrichtungen vertreten, die bei der Versorgung Krebskranker zusammenwirken. Neu ist dieses Mal der Schwerpunkt „Translationale Onkologie“, der sich mit zahlreichen Sitzungen über alle vier Kongresstage erstreckt.

Weitere thematische Schwerpunkte sind die Supportiv-, Palliativ- und Komplementärmedizin sowie Konzepte für die Betreuung älterer Krebspatienten und Langzeitüberlebender; dazu kommen Plenarsitzungen zur Diagnostik und Therapie verschiedener Krebsarten. Interaktive Tumorkonferenzen und Sitzungen zu aktuellen Leitlinien bieten die Chance, moderne Strategien der Krebsmedizin praxisnah, fächerübergreifend aus der Sicht der Ärzte in Kliniken und Praxen zu diskutieren.

Besondere Angebote für junge Onkologen und Sozialarbeiter

Der Mangel an jungen Ärzten ist mittlerweile auch in der Onkologie deutlich zu spüren. Speziell für den klinischen Nachwuchs bietet der DKK 2016 vielfältige Möglichkeiten, um sich mit der eigenen wissenschaftlichen Arbeit zu präsentieren. Beim Tag der jungen Medizin können sich junge Ärzte außerdem über Karriereplanung und Fördermöglichkeiten für ihre wissenschaftliche Arbeit informieren. Erstmals beim Kongress vertreten sind auch die onkologisch tätigen Sozialarbeiter mit einem eigenen Programmangebot – die Arbeitsgemeinschaft Soziale Arbeit in der Onkologie (ASO) hat sich 2015 unter dem Dach der Deutschen Krebsgesellschaft gegründet.

Im persönlichen Gespräch:

Betroffene und Experten

Traditionsgemäß endet der Krebskongress mit dem Krebsaktionstag. Diese Informationsveranstaltung bietet Patienten, Angehörigen und Interessierten die Möglichkeit, sich in

Vorträgen und im direkten Gespräch mit Experten zu informieren, mit Selbsthilfegruppen und Patientenorganisationen Kontakt aufzunehmen und Krebsberatungsangebote kennenzulernen.

Alle Informationen, das Vorprogramm und die Onlineanmeldung gibt es auf der offiziellen Webseite www.dkk2016.de.



„Beim DKK2016 erwarten Sie über 10.000 Expertinnen und Experten mit ihrem geballten Wissen rund um das Thema Krebs. Die Sichtweisen der Teilnehmer und der interdisziplinäre Diskurs können dem eigenen Denken und Handeln enorme Impulse geben, mit denen man in den beruflichen Alltag zurückkehrt – egal, ob man heilt, forscht oder in der Politik tätig ist. Ich persönlich würde eine solche Gelegenheit nicht missen wollen.“

Prof. Dr. Angelika Eggert, Präsidentin des Deutschen Krebskongresses 2016