

Verzicht auf die adjuvante Radiotherapie beim duktalem Carcinoma in situ

12-Jahres-Daten der ECOG-ACRIN E5194-Studie

David Krug · Rainer Souchon

Online publiziert: 14. April 2016
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016

Ziel. Bestimmung des Lokalrezidivrisikos bei Patientinnen mit duktalem Carcinoma in situ (DCIS) in der Beobachtungszeit von 12 Jahren nach Tumorexzision unter Verzicht auf eine postoperative Radiotherapie.

Patientinnen und Methode. Diese prospektive, zweiar-mige ECOG-ACRIN-E5194-Kohortenstudie schloss von 1997 bis 2002 Patientinnen ein mit alleinigem DCIS nach brusterhaltender Operation und freien Absetzungs-rändern von mindestens 3 mm bzw. nach Nachresektion ohne Tumornachweis. In Kohorte 1 konnten Patientinnen mit gut oder mäßig differenzierten Tumoren $\leq 2,5$ cm eingebracht werden (561 Frauen in der aktuellen Auswertung), für Kohorte 2 war ein geringgradig differenziertes DCIS mit einer Tumorgöße von bis zu 1 cm vorausgesetzt (104 Frauen). Protollgemäß wurde bei allen Frauen auf eine adjuvante Bestrahlung nach Tumorexzision verzichtet. Eine prophylaktische Gabe von Tamoxifen (etwa 30 % der Patientinnen) war in einem Amendment zugelassen. Für die aktuelle Auswertung erfolgte an 500 Tumoren eine erneute referenzpathologische Beurteilung entsprechend den neuen Kriterien des College of American Pathologists (CAP). Das mediane Follow-up betrug 12,3 Jahre.

Ergebnisse. Das Durchschnittsalter der Patientinnen betrug knapp 60 Jahre. Die mediane Tumorgöße war mit 6 bzw. 7 mm gering. Bei den meisten Tumoren erfolgte die Resektion mit weiten Sicherheitsabständen. Die 12-Jahres-Lokalrezidivraten für die Kohorten 1 und 2 lagen bei 14,4 und 24,6 % ($p=0,003$) bzw. für invasive Rezidive bei 7,5 und 13,4 % ($p=0,08$). Die Rezidivraten stiegen in beiden Kohorten kontinuierlich an ohne Erreichen eines Plateaus. Das Überleben unterschied sich zwischen den Gruppen nicht signifikant. Univariat waren die Gruppenzugehörigkeit und die Tumorgöße signifikante Risikofaktoren für ein Lokalrezidiv; für Tamoxifen zeigte sich ein positiver Trend ($p=0,09$). In der multivariaten Analyse war der Einfluss der Tumorgöße grenzwertig signifikant. Sonst fanden sich keine weiteren Einflussfaktoren: Weder das Grading nach überarbeiteter CAP-Klassifikation noch der überarbeitete Van-Nuys-Prognoseindex konnten das Lokalrezidivrisiko signifikant prognostizieren.

Schlussfolgerung der Autoren. Die Autoren empfehlen eine individuelle Risikoabwägung für den Verzicht auf eine postoperative Bestrahlungsbehandlung bei brusterhaltend operiertem DCIS auf der Basis der um diese Studie erweiterten Datengrundlage.

Originalpublikation Solin LJ, Gray R, Hughes LL et al (2015) Surgical excision without radiation for ductal carcinoma in situ of the breast: 12-year results from the ECOG-ACRIN E5194 study. *J Clin Oncol* 33:3938–3944

Dr. med. D. Krug (✉)
RadioOnkologie und Strahlentherapie, UniversitätsKlinikum Heidelberg
Im Neuenheimer Feld 400, 69120 Heidelberg, Deutschland
E-Mail: David.Krug@med.uni-heidelberg.de

Prof. Dr. med. R. Souchon
Berlin, Deutschland

Kommentar

Die prospektive E5194-Kohortenstudie der Cancer Research Group der Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) und des American College of Radiology Imaging Network (ACRIN) zielte auf Patientinnen mit unter klinischen und pathomorphologischen Aspekten vermeintlich günstigem DCIS unterschiedlicher Differenzierungsgrade [1]. Obwohl die Studie nicht randomisiert angelegt und

somit das Ausmaß des Einflusses der Radiotherapie (RT) nicht zu bestimmen war, sollte sie dazu beitragen, die Beratungsgrundlagen für Patientinnen entsprechend ihrer Zugehörigkeit zu den jeweiligen Kohorten für oder gegen eine RT und auf der Basis von 12-Jahres-Verlaufsbeobachtungen zu erweitern [2].

Die individuell optimale Therapiestrategie bei Patientinnen mit solitärem DCIS ist weiterhin in der Diskussion. Bei einer auf Brusterhalt angelegten Therapie wird in den Leitlinien allgemein eine postoperative Radiotherapie (RT) empfohlen (z. B. in den aktuellen S3- oder DEGRO- oder NCCN-Leitlinien), aber auch die Möglichkeit eines Verzichts für eine Low-risk-Subgruppe angegeben. Allerdings sind die Kriterien für „low-risk“ nicht einheitlich und auch nicht ausreichend definiert. Maßgebliche Grundlage für die Empfehlung zur RT sind die Daten der Metaanalyse der Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Trial Group (EBCTCG): Dort senkte die RT das Lokalrezidivrisiko relativ um 54 %, absolut nach 10 Jahren um 15,2 % [2]. Dieser signifikante Vorteil durch RT bestand für nahezu jede Subgruppe, wobei die Größenordnung des absoluten Vorteils variierte. Ein Einfluss der RT auf die brustkrebspezifische Letalität oder die Überlebenschance bestand nicht.

Durch die Einführung des Mammographie-Screenings ist die Diagnosestellung eines DCIS angestiegen: Es werden mehr Tumoren in einem frühen Stadium, d. h. ohne Symptomatik und mit kleinerer Größe diagnostiziert. Da die brustkrebspezifische Letalität nach Diagnose eines DCIS aufgrund der biologischen und definitionsgemäßen Nichtinvasivität des DCIS gering ist und die adjuvante RT und/oder auch eine Tamoxifen-Prophylaxe das Überleben der betroffenen Frauen nicht beeinflusst, wird eine Therapieaufskalierung beim DCIS als mögliche weitere Option diskutiert [3].

Beachtenswerterweise haben die 10-Jahres-Lokalrezidivraten im zeitlichen Verlauf abgenommen, laut einer Publikation vom Memorial Sloan Kettering-Cancer Center in New York von etwa 20 % im Zeitraum 1978–1998 auf etwa 14 % im Zeitraum 1999–2010 [4]. Allerdings beschränkte sich diese Reduktion nur auf die allein operierten Patientinnen und betraf nicht diejenigen, die eine adjuvante RT erhalten hatten und unverändert weiterhin ein signifikant geringeres Lokalrezidivrisiko haben. Dies ließe eine Interpretation zu, dass Patientinnen, die bestrahlt werden, nicht ausreichend vom medizinischen Fortschritt profitieren. Wahrscheinlicher ist allerdings, dass eine zunehmende Patientenselektion zugunsten einer alleinigen Tumorexzision unter Brusterhalt erfolgte und die RT die negativen Prognosefaktoren kompensiert [5].

Ebenso wie in der E5194-Studie wurde auch von anderen Forschungsgruppen versucht, DCIS-Patientinnen zu identifizieren, die ein so geringes Lokalrezidivrisiko haben,

dass sie faktisch nicht von einer RT profitieren. Die Selektionskriterien in den Studien unterschieden sich allerdings. Bei den meisten wurden Alter, Tumorgröße und Grading, z. T. aber auch tumorbiologische Faktoren wie ein modifizierter Oncotype Dx-Genexpressionstest als Selektionsparameter verwendet [6]. So hat beispielsweise die RTOG-9804-Studie nachgewiesen, dass klinische und histopathologische Selektionskriterien zu unspezifisch für eine zuverlässige Abschätzung sind, ob auch Patientinnen mit vermeintlich günstiger Prognose von einer RT profitieren.

Die RTOG-9804-Studie ist bislang die einzige Studie, die randomisiert die Effektivität einer RT in einem definierten und entsprechend selektionierten Niedrigrisikokollektiv untersucht hat. Eindrucksvoll konnte gezeigt werden, dass auch hier ein deutlicher Benefit durch eine RT besteht: Die Lokalrezidivrate nach 7 Jahren wurde durch von 6,7 % auf 0,9 % gesenkt [7]. An dieser Stelle sei auf zwei Literaturkommentare in dieser Zeitschrift verwiesen, welche die Ergebnisse dieser Studie ausführlich diskutieren [8, 9].

Die E5194-Studie belegt nun, dass das Rezidivrisiko sowohl für ein DCIS als auch für ein invasives Karzinom kontinuierlich über einen Zeitraum von 12 Jahren in beiden Kohorten ansteigt, ohne dass ein Plateau erreicht wird. Damit bestätigt und bekräftigt die E5194-Studie das Ergebnis der RTOG-9804-Studie, in der die Verlaufsbeobachtungsperiode nur etwa 7 Jahre betrug. Der auch in dieser Studie dokumentierte fehlende Nachweis einer Plateauphase für das Auftreten von Rezidiven kann die Diskussion beleben, ob es sich bei den im Langzeitverlauf beobachteten Lokalrezidiven um *echte* Rezidive handelt oder um Zweitkarzinome [7].

Fazit

- Der Erkenntnisgewinn durch die 12-Jahres-Daten der E5194-Studie ist gering. Die Studie bestätigt im Wesentlichen Daten anderer prospektiver Studien und die bisherigen Therapieempfehlungen.
- Auch für vermeintliche Niedrigrisikokollektive ist ein Verzicht auf die adjuvante Radiotherapie mit einem kontinuierlichen Anstieg der Lokalrezidive ohne Erreichen eines Plateaus verbunden.
- Aktuell besteht für das DCIS weiterhin keine allgemein akzeptierte Risikoklassifikation, die einen Verzicht auf die adjuvante Radiotherapie erlauben würde. Im Einzelfall muss mit der Patientin weiterhin das postoperative Vorgehen unter Erörterung ihres individuellen Risikos eingehend besprochen werden.

David Krug, Heidelberg und Rainer Souchon, Berlin

Interessenkonflikt D. Krug und R. Souchon geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Solin LJ, Gray R, Hughes LL et al (2015) Surgical excision without radiation for ductal carcinoma in situ of the breast: 12-year results from the ECOG-ACRIN E5194 study. *J Clin Oncol* 33:3938–3944
2. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group [EBCTCG] (2010) Overview of the randomized trials of radiotherapy in ductal carcinoma in situ of the breast. *J Natl Cancer Inst* 2010:162–177
3. Morrow M, Katz SJ (2015) Addressing Overtreatment in DCIS: what should physicians do now? *J Natl Cancer Inst* 107:djv290
4. Subhedar P, Olcese C, Patil S et al (2015) Decreasing recurrence rates for ductal carcinoma in situ: analysis of 2996 women treated with breast-conserving surgery over 30 years. *Ann Surg Oncol* 22:3273–3281
5. Krug D, Souchon R (2015) Radiotherapy of ductal carcinoma in situ. *Breast Care* 10:259–264
6. Solin LJ, Gray R, Baehner FL et al (2013) A multigene expression assay to predict local recurrence risk for ductal carcinoma in situ of the breast. *J Natl Cancer Inst* 105:701–710
7. 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
8. Souchon R (2015) Radiotherapy also for good-risk ductal carcinoma in situ? Results from a prospective randomized RTOG trial. *Strahlenther Onkol* 191:536–538
9. Pahl R, Dunst J (2015) Adjuvant radiotherapy significantly also reduces local recurrence rate for prognostically favorable DCIS. *Strahlenther Onkol* 191:997–999

Die Bedeutung der kraniellen Bestrahlung als Bestandteil moderner Therapieprotokolle für das Überleben bei Kindern mit akuter lymphoblastischer Leukämie

Martin G. Sauer

Online publiziert: 18. April 2016
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016

Fragestellung. Die Autoren versuchten, mittels einer Metaanalyse die Frage zu beantworten, ob noch eine Untergruppe bei Kindern mit akuter lymphoblastischer Leukämie (ALL) existiert, die zur Vermeidung eines Rezidivs eine kraniale Strahlentherapie (kST) benötigt.

Methode. In einer einarmigen Metaanalyse wurde unter Verwendung des sog. „random effects model“ die kraniale Bestrahlung als dichotome Variable verwendet. Daten von 16.623 Patienten unter 18 Jahren aus 10 kooperativen Studiengruppen wurden ausgewertet. Diese waren zwischen 1996 und 2007 wegen einer neu diagnostizierten ALL behandelt worden. Der Anteil an Patienten, die eine kST erhalten hatten, war abhängig von der Studiengruppe und variierte zwischen 0 und 33 %.

Ergebnisse. Eine beträchtliche Heterogenität der Behandlungsprotokolle mit ihren unterschiedlichen Endpunkten vorausgesetzt, verringerte die kST das Risiko für isolierte ZNS-Rezidive in der Gruppe von Kindern, die schon bei Diagnosestellung einen ZNS-Befall aufwiesen. Es wird darauf verwiesen, dass diese Gruppe unabhängig davon, ob sie eine kST erhalten hatte, eine höhere Rate an Ereignissen während der Gesamttherapie aufwies.

Originalpublikation Vora A, Adreano A, Oui CH, Hunger SP et al (2016) Influence of cranial radiotherapy on outcome in children with acute lymphoblastic leukemia treated with contemporary therapy. *J Clin Oncol.* Jan 11 (Epub ahead of print)

Prof. Dr. med. M. G. Sauer (✉)
Klinik für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie,
Medizinische Hochschule Hannover, OE 6780
Carl-Neuberg-Straße 1, 30625 Hannover, Deutschland
E-Mail: sauer.martin@mh-hannover.de

Schlussfolgerung der Autoren. Die Autoren folgern, dass die kST das Rezidivrisiko bei Kindern mit ALL nicht reduziert, sofern eine Behandlung mit modernen Therapieprotokollen erfolgt ist.

Kommentar

Bei ungefähr 5 % aller Kinder mit neu diagnostizierter ALL wird ein ZNS-Befall diagnostiziert. Dieser extramedulläre Befall ist normalerweise asymptomatisch. Die Subgruppe mit einer T-Zell-ALL trägt ein höheres Risiko (15–30 %) für einen ZNS-Befall und kann im Fall eines Rezidivs – unabhängig vom ursprünglichen Vorliegen eines ZNS-Befalls – kaum noch geheilt werden [1].

Langzeitergebnisse der ALL-BFM-90-Studie zeigen bei Patienten 16 Jahre nach Therapieende eine kumulative Inzidenz für Hirntumoren von $3,4 \pm 1,6$ %, wenn diese eine prophylaktische kST von 12 Gy erhalten hatten [2]. Diese Ergebnisse unterstreichen, dass Zweitmalignome nach kST ein großes Problem darstellen [3]. Deshalb wird von allen pädiatrischen Studiengruppen versucht, die Bestrahlungsindikation möglichst restriktiv zu stellen oder sogar völlig aufzugeben. Dank intensivierter ZNS-gerichteter Chemotherapie kann die prophylaktische Schädelbestrahlung bei vielen Kindern nun vermieden werden, ohne dass es zu einem erhöhten Risiko von (ZNS-)Rezidiven kommt [4, 5]. Ein Großteil der Kinder in Deutschland wird zurzeit nach AIEOP-BFM ALL 2009 behandelt. Eine prophylaktische Schädelbestrahlung ist dort nur noch für die kleine Gruppe von Kinder vorgesehen, die älter als 2 Jahre ist, eine T-ALL hat und bei Diagnose mehr als 100.000 Leukozyten/ μ l aufweist. Eine therapeutische Bestrahlung ist für Patienten mit offener ZNS-Beteiligung (CNS 3) weiterhin vorgesehen.

Fazit

Die vorliegende Metaanalyse beleuchtet eindrücklich ein Dilemma, ohne es wirklich aufzulösen. Neuere randomisierte Studien, welche die Bedeutung der kST als Bestandteil moderner Therapieprotokolle prospektiv evaluieren könnten, werden aufgrund der kleinen verbleibenden Fallzahlen und ethischer Bedenken nicht mehr durchführbar sein [6]. Weiterhin schränken die Heterogenität der ZNS-gerichteten Therapien in den untersuchten Studienkollektiven, das Fehlen einer auf individuellen Patientendaten basierenden Metaanalyse, die fehlende Korrektur für Protokollabweichungen bezüglich Bestrahlungsempfehlungen innerhalb der Studiengruppen, der Ausschluss von Patienten mit allogener Stammzelltransplantation in der Analyse und die sehr kleine Größe der relevanten Untergruppen die Allgemeingültigkeit der erhobenen Schlussfolgerung ein. Nur eine vorsichtige weitere Reduktion der Bestrahlungssindikation – Holländer und Skandinavien haben diese bereits völlig aus den Behandlungsprotokollen genommen – wird in Zukunft der visionär formulierten Schlussfolgerung den noch teilweise hypothetisch anhaftenden Charakter endgültig nehmen können.

Martin G. Sauer, Hannover

Interessenkonflikt M.G. Sauer gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Burger B, Zimmermann M, Mann G, Kuhl J, Loning L, Riehm H et al (2003) Diagnostic cerebrospinal fluid examination in children with acute lymphoblastic leukemia: significance of low leukocyte counts with blasts or traumatic lumbar puncture. *J Clin Oncol* 21(2):184–188 (Jan)
2. Schrappe M, Moricke A, Reiter A, Henze G, Welte K, Gadner H et al (2013) Key treatment questions in childhood acute lymphoblastic leukemia: results in 5 consecutive trials performed by the ALL-BFM study group from 1981 to 2000. *Klin Padiatr* 225(Suppl 1):62–72
3. Schmiegelow K, Levinsen MF, Attarbaschi A, Baruchel A, Devadas M, Escherich G et al (2013) Second malignant neoplasms after treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 31(19):2469–2476
4. Moricke A, Reiter A, Zimmermann M, Gadner H, Stanulla M, Dordelmann M et al (2008) Risk-adjusted therapy of acute lymphoblastic leukemia can decrease treatment burden and improve survival: treatment results of 2169 unselected pediatric and adolescent patients enrolled in the trial ALL-BFM 95. *Blood* 111(9):4477–4489
5. Kelly MJ, Trikalinos TA, Dahabreh IJ, Gianferante M, Parsons SK (2014) Cranial radiation for pediatric T-lineage acute lymphoblastic leukemia: a systematic review and meta-analysis. *Am J Hematol* 89(10):992–997
6. Kelly MJ, Pauker SG, Parsons SK (2015) Using nonrandomized studies to inform complex clinical decisions: the thorny issue of cranial radiation therapy for T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 62(5):790–797

Ist beim diffus großzelligen B-Zell-Lymphom im frühen Stadium nach der Chemotherapie eine konsolidierende Strahlentherapie erforderlich?

Carsten Nieder

Online publiziert: 13. April 2016
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016

Fragestellung. Ob in frühen Stadien eines diffus großzelligen B-Zell-Lymphoms eine konsolidierende Strahlentherapie (RT) die Ergebnisse einer alleinigen Chemotherapie verbessert, ist nicht abschließend geklärt. Wie in der hier diskutierten Studie referiert wird, existieren Richtlinien (NCCN, ESMO) in denen beide Optionen akzeptiert werden [1].

Material und Methodik. Die US-amerikanische retrospektive Studie griff auf die National Cancer Data Base zurück, die ca. 70 % der neu diagnostizierten Krebsfälle abbildet. Eingeschlossen wurden ca. 59.000 Patienten, die ihre Diagnose im Zeitraum 1998 bis 2012 erhalten hatten und mit einer Kombinationschemotherapie behandelt wurden. Mediastinale großzellige B-Zell-Lymphome (LBCL) wurden nicht eingeschlossen. Nach Exklusion von Patienten mit einer Nachbeobachtungszeit von weniger als 12 Monaten verblieben ca. 25.000 Patienten im Stadium I oder II, die nur eine Chemotherapie erhalten hatten, und ca. 20.000, bei denen auch eine konsolidierende RT erfolgt war. Von den Patienten waren 58 % älter als 60 Jahre und 54 % im Stadium I. Nur 13 % hatten B-Symptome, allerdings wurde dieser Parameter in 41 % der Fälle nicht in der Datenbank registriert. Eine extranodale Komponente bestand bei 42 %. Das Intervall zwischen Diagnose und erster Chemotherapie bzw. RT betrug im Median 24 bzw. 133 Tage. Die mediane

Strahlendosis lag bei 36 Gy. Während 1998 noch 62 % der Patienten mehr als 36 Gy erhalten hatten, ging der Anteil im Jahr 2012 auf 23 % zurück. Intensitätsmodulierte Strahlenbehandlungen (IMRT) stiegen im selben Zeitraum von 0 % auf 24 %. Der Anteil der Patienten mit einer konsolidierenden RT ging von 47 % im Jahr 2000 auf 32 % im Jahr 2012 zurück. Die Durchführung einer RT korrelierte mit sozioökonomischen Faktoren, Art der behandelnden Institution, Reiseweg, Alter und Begleiterkrankungen. Auch im Stadium II oder bei Vorliegen von B-Symptomen wurde seltener bestrahlt.

Ergebnisse. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 5 Jahre. Es wurden 12.647 Todesfälle analysiert (ca. 28 % aller Patienten). Nach 5 bzw. 10 Jahren betrug das Überleben in der Chemotherapie-Kohorte 75 % bzw. 55 %. Nach zusätzlicher RT lagen die Ergebnisse bei 82 % bzw. 64 % ($p < 0,001$). Auch multivariat und in einer Propensity-Score-Analyse war die kombinierte Chemo- und Strahlentherapie signifikant überlegen (Hazard Ratio 0,66; 95 %-Konfidenzintervall 0,61–0,71).

Schlussfolgerung der Autoren. Der Verzicht auf eine konsolidierende RT hat negative Konsequenzen für die Überlebenschancen.

Kommentar

Die Autoren bemühten sich, die typischen Fallgruben einer retrospektiven Analyse zu umschiffen und Unausgewogenheiten wie Selection Bias und Immortal Time Bias durch statistische Methoden abzuschwächen. Zum Beispiel wurden Patienten, die in den ersten Monaten nach der Diagnose verstarben, nicht inkludiert (Immortal Time Bias: eine

Originalpublikation Vargo JA, Gill BS, Balasubramani GK, Baeilrw S (2015) Treatment selection and survival outcomes in early-stage diffuse large B-cell lymphoma: Do we still need consolidative radiotherapy? *J Clin Oncol* 33:3710–3717

Prof. Dr. med. C. Nieder (✉)
Dept. of Oncology and Palliative Medicine, Nordland
HospitalTrust
8092 Bodø, Norwegen
E-Mail: cnied@hotmail.com

weitere Therapielinie kann nur gegeben werden, wenn die Patienten die Frühphase überleben). Allerdings ist nicht bekannt, warum überhaupt diese frühen Todesfälle auftraten (refraktäre Erkrankung, therapieassoziiert, Komorbidität?).

Auch wenn die große Zahl an Patienten grundsätzlich von Vorteil ist, lässt sich eine prospektiv randomisierte Studie nach dem Intention-to-treat-Prinzip und die Stratifizierung für bestimmte Prognosefaktoren wie Alter oder Stadium dennoch nicht perfekt simulieren. Die verantwortlichen Ärzte hatten letztlich individuelle Therapieentscheidungen getroffen und hauptsächlich jüngere Patienten und solche mit niedrigerem Stadium bestrahlt. Darüber hinaus spielte es auch eine Rolle, in welcher Art von Praxissetting und mit welchem Versicherungsstatus bzw. finanziellen Ressourcen agiert wurde. Diese sozioökonomischen Einflussfaktoren sind im US-amerikanischen Gesundheitswesen nach wie vor bedeutsam.

Es ist auch typisch für die Analyse derartiger Datenbanken, dass im Dunkeln bleibt, wie viele Patienten nun R-CHOP 21 erhalten haben, welche anderen Regime zum Einsatz kamen, ob die geplante Dosisintensität erreicht wurde, wie die Zielvolumina definiert wurden, ob und wann eine PET-CT erfolgte, ob in Abhängigkeit von der Baseline-Ausbreitung oder einer Response bestrahlt wurde, wie mit extranodalen Lokalisationen verfahren wurde usw. Leider wird auch nicht mitgeteilt, ob Rezidive auftraten und – falls ja – wo diese lokalisiert waren. Dan L. Longo, Hämatologe am Brigham and Women's Hospital Boston, hat ein begleitendes Editorial mit der Überschrift „Knowing when to quit“ versehen [2]. Er weist darauf hin, dass jede Art von Behandlung mit Risiken verbunden ist und das Idealziel letztlich in einer nebenwirkungsfreien Heilung bestehen sollte. Wie können wir Patienten, die nach Chemotherapie bereits geheilt sind, identifizieren und wann ist eine Deintensivierung möglich? Seine Diskussion der Literatur kommt zu der Schlussfolgerung, dass nicht alle Patienten konsolidierend bestrahlt werden sollten. Liegt dagegen eine partielle Remission nach systemischer Behandlung vor oder eine ausgedehnte initiale Manifestation („bulky disease“, wofür jedoch unterschiedliche Definitionen in den bisherigen Studien galten), könnte ein Gewinn zu erzielen sein. Er fordert uns auf, prospektiv-randomisierte Studien zu starten, die ausschließlich auf Subgruppen fokussieren, bei denen möglicherweise die Strahlentherapie das Überleben verbessern kann. Vielleicht wäre es auch interessant, Patienten zu inkludieren, deren ereignisfreies Überleben mit systemischer Behandlung nicht zufriedenstellend ist und die insbesondere an ursprünglich bereits befallenen Lokalisationen rezidivieren [3, 4].

Voraussetzung dafür ist ein partnerschaftlicher Dialog, da von hämatoonkologischer Seite vermehrt das verständliche Interesse an Fragestellungen wie der verbesserten Klassifikation und einer zielgerichteten oder immunmodulie-

renden Behandlung besteht (Germinal Center B-cell like DLBCL, activated B-cell like DLBCL; [5–7]). Beispielsweise sollen bei älteren Patienten (61–80 Jahre) mit ungünstiger Prognose in der aktuellen OPTIMAL-Studie der Deutschen Studiengruppe für Hochmaligne Non-Hodgkin-Lymphome (DSHNHL) mehrere Fragestellungen beantwortet werden. Zum Beispiel, ob bei fehlendem Nachweis von vitalem Lymphomgewebe nach 6 Zyklen Chemotherapie („PET-negativ“) auf die nachfolgende Bestrahlung verzichtet werden kann. Die UNFOLDER-, RICOVER-60- und MInT-Studienprotokolle sind sicherlich auch vielen strahlentherapeutischen Zentren geläufig. Es erscheint unwahrscheinlich, dass der von Vargo et al. [1] beobachtete Trend zur alleinigen systemischen Therapie ohne neue Studiendaten, die höchstes Evidenzniveau erreichen, umgekehrt werden kann.

Carsten Nieder, Bodø, Norwegen

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

Literatur

1. Vargo JA, Gill BS, Balasubramani GK, Beriwal S (2015) Treatment selection and survival outcomes in early-stage diffuse large B-cell lymphoma: Do we still need consolidative radiotherapy? *J Clin Oncol* 33:3710–3717
2. Longo DL (2015) Combined-modality therapy for early-stage diffuse large B-cell lymphoma: Knowing when to quit. *J Clin Oncol* 33:3684–3685
3. Maurer MJ, Jais JP, Ghesquières H et al (2015) Personalized risk prediction for event-free survival at 24 months in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Am J Hematol* 2016;91:179–184. doi:10.1002/ajh.24223
4. Ghesquières H, Slager SL, Jardin F et al (2015) Genome-wide association study of event-free survival in diffuse large B-cell lymphoma treated with immunochemotherapy. *J Clin Oncol* 33:3930–3937
5. Pasqualucci L, Dalla-Favera R (2015) The genetic landscape of diffuse large B-cell lymphoma. *Semin Hematol* 52:67–76
6. Mehta-Shah N, Younes A (2015) Novel targeted therapies in diffuse large B-cell lymphoma. *Semin Hematol* 52:126–137
7. Bachy E, Salles G (2015) Treatment approach to newly diagnosed diffuse large B-cell lymphoma. *Semin Hematol* 52:107–118