

Konsolidierende Lokalthherapie beim oligometastasierten NSCLC ohne Progress nach Erstlinien-Chemotherapie

Daniel Buergy¹ · Frederik Wenz¹

Online publiziert: 24. Februar 2017
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2017

Hintergrund Retrospektive Analysen deuten darauf hin, dass die Krankheitsprogression nach Erstlinien-Chemotherapie beim metastasierten nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom (NSCLC) meist am Ort der ursprünglichen Metastasierung stattfindet [1]. In der vorliegenden Studie [2] sollte der Einfluss einer aggressiven lokalen Konsolidierungstherapie (Radiotherapie [RT], Radiochemotherapie [RCT] oder Operation [OP]) auf das progressionsfreie Überleben (PFS) bei Patienten mit oligometastasiertem NSCLC und gutem Ansprechen auf die Erstlinien-Chemotherapie untersucht werden. Gutes Therapieansprechen wurde als teilweise Remission (PR) oder als stabiler Befund (SD) nach Abschluss der Chemotherapie (ChT) definiert. Bezüglich dieser Fragestellung waren bislang trotz zahlreicher retrospektiver Analysen [3–6] keine prospektiv kontrollierten Studien verfügbar.

Patienten und Methoden Eingeschlossen in die prospektive, randomisierte Phase-II-Studie wurden Patienten mit oligometastasiertem NSCLC und bis zu drei Metastasen nach initialer ChT. Der Primarius wurde hierbei nicht mit-

gezählt, d. h. bei residuellem Primarius wurden in der Prüfgruppe vier Herde lokal behandelt. Weiterhin wurden thorakale Lymphknoten auch bei ausgedehntem Befall (N3) inklusive der Supraklavikularregion als ein einziger Herd gewertet. Randomisiert wurde jeweils nach Erstlinientherapie zwischen der (möglichst ablativen) Lokalthherapie sämtlicher Tumorherde inklusive des Primarius (Prüfarm) und einer Standard-Erhaltungstherapie (Kontrollarm). Eine Erhaltungstherapie durfte in beiden Therapiearmen appliziert werden. Es waren verschiedene zugelassene Therapien erlaubt und auch die engmaschige Beobachtung als Erhaltungstherapie akzeptiert. Es waren sowohl die RT, als auch die RCT oder die OP zulässig. Weiterhin durften die Therapien kombiniert werden.

Ergebnisse Die Studie wurde nach Einschluss von 74 Patienten und Randomisierung von 49 Patienten vom Monitoring-Board aufgrund einer über 99 %igen Wahrscheinlichkeit eines positiven Studienausgangs vorzeitig abgeschlossen. Das mediane Follow-up der randomisierten Patienten lag bei Abbruch der Studie bei 12,39 Monaten, das mediane PFS im Lokaltheriep-arm bei 11,9 Monaten und im Kontrollarm bei 3,9 Monaten. Die Nebenwirkungen der Therapien waren in beiden Studienarmen vergleichbar: Es kam zu keiner Nebenwirkung von Grad 4–5. Im Prüfarm traten 5 und im Kontrollarm 2 drittgradige Ereignisse. Aufgrund medikamentenassoziierter Toxizität wechselten 3 Patienten vom Kontrollarm in den Studienarm.

Schlussfolgerung der Autoren Eine aggressive Lokalthherapie sollte in diesem klinischen Szenario als Standardbehandlungsoption gelten und in weiteren Phase-III-Studien genauer untersucht werden.

Originalpublikation Gomez DR, Blumenschein GR, Lee JJ et al (2016) Local consolidative therapy versus maintenance therapy or observation for patients with oligometastatic non-small-cell lung cancer without progression after first-line systemic therapy: a multicentre, randomised, controlled, phase 2 study. *Lancet Oncol* 17(12):1672–1682. doi: [10.1016/S1470-2045\(16\)30532-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30532-0)

✉ Dr. med. Daniel Buergy, MSc
daniel.buergy@umm.de

✉ Professor Dr. med. Frederik Wenz
frederik.wenz@umm.de

¹ Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Medizinische Fakultät Mannheim, Universität Heidelberg, Theodor-Kutzer-Ufer 1–3, 68167 Mannheim, Deutschland

Kommentar

Die optimale Behandlung von Patienten mit oligometastasiertem NSCLC spielt in der klinischen Versorgung eine zunehmend wichtigere Rolle. Eine zentrale Frage hierbei ist, ob bei einer Oligoprogression eher die systemische Behandlungsstrategie geändert werden sollte oder ob lokal ablativ Verfahren in das Behandlungskonzept aufgenommen werden müssen. Neue medikamentöse Therapieansätze sind teilweise in der Lage, eine überwiegende Anzahl an Metastasen kurz- bis mittelfristig zu kontrollieren [7]. Eine dauerhafte Tumorkontrolle lässt sich jedoch meistens aufgrund der unter Selektionsdruck entstehenden resistenten Klone nicht erzielen. Weiterhin führt die klonale Heterogenität zwischen einzelnen Metastasen nicht selten zum klinisch beobachtbaren Phänomen der Oligoprogression. Zahlreiche retrospektive Untersuchungen und Fallserien beschreiben vielversprechende Kontrollraten durch die stereotaktische Radiochirurgie-/Radiotherapie bei Hirnmetastasen, Lungenmetastasen, Lebermetastasen, Nebennierenmetastasen oder einzelnen Knochenmetastasen (z. B. [8, 9]).

Die vorliegende randomisierte Studie ist aus unserer Sicht bezüglich des Paradigmas der Oligometastasierung einer der wichtigsten Meilensteine seit Veröffentlichung der Theorie durch Hellman und Weichselbaum [10]. Der frühe Studienabbruch ermöglicht zwar aktuell noch keine Auswertung des Gesamtüberlebens (zum Zeitpunkt der Veröffentlichung waren 6 Patienten im Prüf- und 8 Patienten im Kontrollarm verstorben), nichtsdestotrotz ergibt sich ein starkes Signal für die Durchführung einer lokalen Therapie nach Erstlinienchemotherapie bei gutem oder stabilem Ansprechverhalten des Tumors.

Diese Einschätzung begründet sich aus unserer Sicht durch den ausgeprägten Vorteil im PFS. Dieser ist umso beeindruckender, wenn man berücksichtigt, dass im Prüfarm im Gegensatz zum Kontrollarm nur eine Minderheit der Patienten eine aktive medikamentöse Erhaltungstherapie erhalten hatte (20 % vs. 83 %). Weiterhin spricht die geringe Toxizität der Lokaltherapie ebenfalls für eine klinische Implementierung. Die Kontrollgruppe hatte zwar numerisch eine geringere Rate an Grad-3-Toxizitäten (2 gegenüber 5 Patienten). Der Umstand, dass Patienten ($n = 3$) vom Kontrollarm aufgrund von Toxizität in den Prüfarm gewechselt haben, spricht jedoch dafür, dass die subjektiv empfundene Toxizität bei einigen Patienten unter medikamentöser Therapie deutlich ausgeprägter gewesen sein dürfte und offensichtlich für einen Therapieabbruch ausgereicht hat. Zuletzt bestätigt die Studie einen sehr interessanten Aspekt: Das Auftreten neuer Herde, klassifiziert als „new lesion-free survival“, war im Prüfarm ebenfalls signifikant besser als im Kontrollarm (11,9 Monate vs. 5,7 Monate; $p = 0,0497$). Dies ist ein starkes Signal, dass durch eine Lo-

kalthherapie auch die „systemische Erkrankung“ beeinflusst werden kann.

Fazit

Damit ist aus unserer Sicht die Forderung der Autoren nach einer gut geplanten und organisierten Phase-III-Studie zwar gerechtfertigt. Angesichts des guten Wirkungs-/Nebenwirkungsprofils sollte jedoch bereits jetzt die Möglichkeit einer konsolidierenden ablativen Therapie diskutiert werden, und zwar sowohl mit den Patienten als auch mit den Kollegen im Tumorboard. Es ist selbstverständlich, dass dies am besten im Rahmen kontrollierter Studien erfolgen sollte. Dies gilt umso mehr, als viele Patienten mit NSCLC zukünftig Checkpoint-Inhibitoren spätestens als Zweit- oder Drittlinietherapie erhalten werden. Damit sollten wir als Strahlentherapeuten die Chance nutzen, positive abkopale Effekte und Nebenwirkungen der neuen Kombinationen adäquat zu dokumentieren. Dies wäre nicht nur von Vorteil für die Patienten, sondern bei Reduktion der Erhaltungstherapien auch von höchstem Interesse für das Gesundheitswesen.

Daniel Buergy und Frederik Wenz, Mannheim

Interessenkonflikt D. Buergy und F. Wenz geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Rusthoven KE, Hammerman SF, Kavanagh BD, Birtwhistle MJ, Stares M, Camidge DR (2009) Is there a role for consolidative stereotactic body radiation therapy following first-line systemic therapy for metastatic lung cancer? A patterns-of-failure analysis. *Acta Oncol* 48(4):578–583. doi:10.1080/02841860802662722
2. Gomez DR, Blumenschein GR Jr., Lee JJ, Hernandez M, Ye R, Camidge DR, Doebele RC, Skoulidis F, Gaspar LE, Gibbons DL, Karam JA, Kavanagh BD, Tang C, Komaki R, Louie AV, Palma DA, Tsao AS, Sepesi B, William WN, Zhang J, Shi Q, Wang XS, Swisher SG, Heymach JV (2016) Local consolidative therapy versus maintenance therapy or observation for patients with oligometastatic non-small-cell lung cancer without progression after first-line systemic therapy: a multicentre, randomised, controlled, phase 2 study. *Lancet Oncol* 17(12):1672–1682. doi:10.1016/S1470-2045(16)30532-0
3. Inoue T, Katoh N, Aoyama H, Onimaru R, Taguchi H, Onodera S, Yamaguchi S, Shirato H (2010) Clinical outcomes of stereotactic brain and/or body radiotherapy for patients with oligometastatic lesions. *Jpn J Clin Oncol* 40(8):788–794. doi:10.1093/jjco/hyq044
4. Pfanschmidt J, Dienemann H (2010) Surgical treatment of oligometastatic non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 69(3):251–258. doi:10.1016/j.lungcan.2010.05.003
5. Khan AJ, Mehta PS, Zusag TW, Bonomi PD, Penfield Faber L, Shott S, Abrams RA (2006) Long term disease-free survival resulting from combined modality management of patients presenting with oligometastatic, non-small cell lung carcinoma (NSCLC). *Radiother Oncol* 81(2):163–167. doi:10.1016/j.radonc.2006.09.006

6. Sheu T, Heymach JV, Swisher SG, Rao G, Weinberg JS, Mehran R, McAleer MF, Liao Z, Aloia TA, Gomez DR (2014) Propensity score-matched analysis of comprehensive local therapy for oligometastatic non-small cell lung cancer that did not progress after front-line chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 90(4):850–857. doi:[10.1016/j.ijrobp.2014.07.012](https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2014.07.012)
7. Tan CS, Gilligan D, Pacey S (2015) Treatment approaches for EGFR-inhibitor-resistant patients with non-small-cell lung cancer. *Lancet Oncol* 16(9):e447–e459. doi:[10.1016/S1470-2045\(15\)00246-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00246-6)
8. Rieber J, Streblow J, Uhlmann L, Flentje M, Duma M, Ernst I, Blanck O, Wittig A, Boda-Heggemann J, Krempien R, Lohaus F, Klass ND, Eble MJ, Imhoff D, Kahl H, Petersen C, Henkenberens C, Adebahr S, Hass P, Schrader E, Wendt TG, Hildebrandt G, Andratschke N, Sterzing F, Guckenberger M (2016) Stereotactic body radiotherapy (SBRT) for medically inoperable lung metastases – A pooled analysis of the German working group „stereotactic radiotherapy“. *Lung Cancer* 97:51–58. doi:[10.1016/j.lungcan.2016.04.012](https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2016.04.012)
9. Boda-Heggemann J, Dinter D, Weiss C, Frauenfeld A, Siebenlist K, Attenberger U, Ottstadt M, Schneider F, Hofheinz RD, Wenz F, Lohr F (2012) Hypofractionated image-guided breath-hold SABR (stereotactic ablative body radiotherapy) of liver metastases – clinical results. *Radiat Oncol* 7:92. doi:[10.1186/1748-717X-7-92](https://doi.org/10.1186/1748-717X-7-92)
10. Hellman S, Weichselbaum RR (1995) Oligometastases. *J Clin Oncol* 13(1):8–10. doi:[10.1200/jco.1995.13.1.8](https://doi.org/10.1200/jco.1995.13.1.8)

Brusterhaltende Therapie mit adjuvanter Radiotherapie des Mammakarzinoms besser als die Mastektomie?

Aktuelle 10-Jahres-Daten aus den Niederlanden

René Baumann¹ · Jürgen Dunst¹

Online publiziert: 28. Februar 2017
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2017

Hintergrund Innerhalb der letzten 25 Jahre wurden bei der Erkrankung des Mammakarzinoms sowohl in der lokalen Kontrolle als auch im Gesamtüberleben große Verbesserungen erzielt. Noch beeindruckender ist die Tatsache, dass sich die Verbesserung des Outcomes diametral zur Radikalität der operativen Eingriffe weiterentwickelt hat. Der Ursprung dieser fortschrittlichen Entwicklung gründet sich auf die randomisierten Phase-III-Studien von Fisher, Veronsisi und Litiere [1–3] aus den 1980er Jahren, welche die Gleichwertigkeit einer brusterhaltenden Chirurgie mit adjuvanter Ganzbrustbestrahlung (BET + WBRT) gegenüber einer alleinigen Mastektomie (MAST) zeigen konnten. Um die Relevanz dieser Studien unter Berücksichtigung der sich stetig verbessernden Früherkennung, Diagnostik und Therapie zu überprüfen, wurde von der Arbeitsgruppe um Dr. van Maaren eine populationsbasierte Registerstudie des niederländischen Krebsregisters ausgewertet [4]. Ziel dieser Studie war es, die BET-WBRT gegenüber der MAST im gesamten niederländischen Kollektiv der Jahre 2000 bis 2004 mit niedrigen Tumorstadien eines Mammakarzinoms über ein 10-Jahres-Follow-up zu untersuchen. Primäre Endpunkte dieser Auswertung waren Gesamtüberleben (OS) und brustkrebsspezifisches Überleben (sBC-OS).

Patientinnen und Methoden Für die 10-Jahres-Datenauswertung des OS wurden als Kohorte aus den Jahren 2000–2004 nur Patientinnen aus niederländischen Krankenhäusern untersucht. Einschlusskriterium war ein invasives Mammakarzinom in den Stadien T1–2 und N0–1. Alle Patientinnen erhielten entweder eine BET + WBRT oder eine alleiniger MAST unabhängig davon, ob eine Sentinel-Lymphknotenbiopsie (SLN), eine axilläre Lymphknotendissektion (Level I + II) oder eine adjuvante Systemtherapie durchgeführt wurde. Ausgeschlossen wurden Patientinnen mit einem duktalem Carcinoma in situ (DCIS), einem Morbus Paget, makroskopischem Tumorrest, Bestrahlung nach MAST oder neoadjuvanter Chemotherapie. Für die aufwändige Auswertung des sBC-OS wurde eine kleinere repräsentative Kohorte aus dem gesamten Jahr 2003 genommen. Da das sBC-OS schwer zu kalkulieren ist, wurden als messbare Surrogatmarker das fernmetastasenfreie Überleben (DMFS) und das relative Überleben verwendet. Vor der Auswertung wurden aufgrund unvollständiger Stichprobendatensätze multiple Imputationen für die fehlenden Werte durchgeführt, was die Qualität der Auswertung verbessern sollte. Die Auswertung erfolgte nach Tumorstadien, stratifiziert in Subgruppen (T1N0, T1N1, T2N0, T2N1) anhand von Hazard-Raten (HR).

Ergebnisse Insgesamt waren 37.207 Patientinnen aus der Kohorte der Jahre 2000–2004 mit einem medianen Follow-up von 11,4 Jahren eingeschlossen. Hiervon erhielt der überwiegende Anteil eine BET + WBRT (58 %) und die restlichen eine MAST (42 %). In der brusterhaltend operierten Kohorte waren insgesamt mehr jüngere Frauen mit kleineren gut differenzierten Tumoren, weniger adjuvante Hormontherapien und weniger axilläre Lymphknotendissektionen vorhanden. Im direkten Vergleich zeigte sich für die MAST ein relativ um die Hälfte reduziertes 10-Jahres-

Originalpublikation van Maaren MC, de Munck L, de Bock GH et al (2016) 10 year survival after breast-conserving surgery plus radiotherapy compared with mastectomy in early breast cancer in the Netherlands: a population-based study. *Lancet Oncol* 17(8):1158–1170

✉ Dr. med. René Baumann
Rene.Baumann@uksh.de

¹ Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Feldstr. 21, 24105 Kiel, Deutschland

OS mit einer HR von 0,51 (95 %-Konfidenzintervall [KI] 0,49–53; $p < 0,0001$) zur BET + WBRT. Dieser Vorteil für die BET + WBRT blieb nach Adjustierung der Gruppen auf gleiche Risikoverteilungen für die BET-RT mit einer HR von 0,81 (95%-KI 0,78–0,85; $p < 0,0001$) weiterhin signifikant besser, und zwar in allen T- und N-Subgruppen. In der Kohorte für das 10-Jahres-DMFS waren 4647 (62 %) Patientinnen mit einer BET + WBRT und 2905 (38 %) mit einer MAST. Nach Risikoausgleich zeigten sich in beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede (HR 0,88; 95%-KI 0,77–1,01; $p = 0,07$). Eine Ausnahme bildete die T1-N0-Subgruppe mit einer signifikant geringeren HR von 0,74 (95%-KI 0,58–0,94; $p = 0,014$) des DMFS zugunsten der BET + WBRT. Außerdem zeichnete sich in der T1-N0-Gruppe ein signifikanter relativer Überlebensvorteil der BET + WBRT mit einer HR von 0,60 ab (95%-KI 0,42–0,85; $p = 0,004$).

Schlussfolgerung der Autoren Das 10-Jahres-OS und das relative Überleben wurden durch die BET + WBRT im Vergleich zur MAST signifikant verbessert. Überraschend war, dass sich das DMFS nur in der nodal negativen Subgruppe (T1 N0) signifikant zugunsten der BET-WBRT verbessert hatte. Auf jeden Fall hat die BET-WBRT mindestens eine Gleichwertigkeit im Vergleich zur Mastektomie in niedrigen Tumorstadien. Vor allem das verbesserte Gesamtüberleben in der bestrahlten Gruppe stellt eine gute Grundlage für weitere Therapieentscheidungen bei niedrigen Tumorstadien dar.

Kommentar

Spätestens seit Anfang der 1990er Jahre hat die brusterhaltende Therapie mit adjuvanter Ganzbrustbestrahlung die Mastektomie abgelöst [1]. Ausnahmen bilden lediglich noch Tumoren mit einem ungünstigen Tumor-Restbrust-Volumenverhältnis, ein genetisch hohes Risiko für weitere Brustkrebserkrankungen (BRCA), multifokales Wachstum und Kontraindikationen gegen eine Radiotherapie (z. B. Li-Fraumeni-Syndrom), bei denen eine Mastektomie auch bei niedrigem Tumorstadium einer BET + WBRT der Vorzug gegeben werden sollte. Durch Screening, verbesserte Operationstechniken, große Fortschritte in der Systemtherapie, individualisierte Bestrahlungstechniken und ein besseres Verständnis der Radiobiologie beim Mammakarzinom konnten seit den 1980er-Jahren die 10-Jahres-Rezidivraten von 12 % auf 3,6 % in den 2000er-Jahren stark reduzieren [5, 6].

Die aktuell publizierte und 2015 auf dem San Antonio Breast Cancer Symposium von van Maaren präsentierte Studie zeigt eindrucksvoll, wie stark der Einfluss der brusterhaltenden Therapie mit Ganzbrustbestrahlung in

der niederländischen Population im aktuellen Zeitalter Einzug genommen hat. Hier erhalten 6 von 10 Frauen selbst mit niedrigem Tumorstadium eine brusterhaltende Therapie und haben dadurch als harten Endpunkt, wie die Studie zeigt, einen signifikanten Überlebensvorteil. Ebenso konnte bei der Subgruppe T1 N0 ein signifikanter Vorteil auf das fernmetastasenfreie Überleben erreicht werden. Diesen Effekt kennen wir bereits aus Hypofraktionierungsstudien (Start B; [7]), als auch durch die Bestrahlung der parasternalen Lymphabflusswege (MA. 20, EORTC 22922-10925 und DBCG-IMN-Kohortenstudie; [6, 8]).

Überraschend an der hier kommentierten Studie ist, dass die tangential Bestrahlung, die meist unbeabsichtigt die axillären Lymphknoten der Level I und II mitbestrahlt, im N1-Kollektiv im Gegensatz zum N0-Kollektiv kaum Einfluss auf das fernmetastasenfreie Überleben hatte. Eine mögliche Erklärung findet sich in der Appendix dieser Arbeit: Nahezu alle N1-Patientinnen (88,8 % T1N1 und 91,1 % T2N1) erhielten bei BET + WBRT eine komplette axilläre Dissektion analog 95,3 % und 96,3 % bei MAST. Dennoch wurden bei diesen Patientinnen maximal 1–2 positive Lymphknotenmetastasen gefunden. Es besteht also bei dieser Auswertung Bias hin zur radikalen axillären Dissektion, die heute durch ein defensiveres Vorgehen analog ACOZOG Z0011 (bei tangentialer Bestrahlung nach Brusterhalt) und AMAROS (LAW nach BET oder MAST) abgelöst wurde. Weiter hätte in Deutschland nach der „Practical Guideline“ der DEGRO jede Patientin mit N1 nach Mastektomie – unabhängig von Risikofaktoren – eine postoperative Radiotherapie der Brustwand erhalten müssen, was in dieser Studie ein Ausschlusskriterium war.

Der sicherlich gravierendste Kritikpunkt der niederländischen Studie ist jedoch die unzureichende Berücksichtigung der Tumorbiologie. Wichtige Risikofaktoren wie der Ki-67-Index, die Lymphangiainvasion und der Her2neu-Rezeptorstatus fanden bei der Auswertung keine Berücksichtigung. Doch genau diese Faktoren bilden heute den wichtigsten Faktor für die Prognose unserer Patientinnen und spielen bei der Entscheidungsfindung für eine Systemtherapie eine wichtige Rolle. Nodalstatus und Tumorgröße sinken dagegen in ihrer Bedeutung.

Fazit

Auch unter Berücksichtigung einiger statistischer Einschränkungen bei populationsbasierten Registerstudien bleibt jedoch die Feststellung, dass die brusterhaltende Therapie mit adjuvanter Ganzbrustbestrahlung einen Überlebensvorteil gegenüber der Mastektomie bringt. Das wird bestätigt durch eine weitere Analyse von Daten der SEER-Datenbank aus dem vergangenen Jahr mit 7665 Frauen <40 Jahren. Auch hier war die BET-WBRT gegenüber der

MAST gleichwertig [9]. Weitere demographische Daten aus Kanada bestätigen ebenfalls die Überlegenheit einer BET-WBRT gegenüber der Mastektomie im Stadium II und III des Mammakarzinoms mit signifikanter Verbesserung im sBC-OS und OS [10].

Gerüstet mit den hier genannten Studien sollten alle Patientinnen mit einem Mammakarzinom über die Sicherheit der BET plus Radiotherapie, die sogar beim Gesamtüberleben mehr als gleichwertig ist, bei der individualisierten Aufklärung entsprechend eindeutig informiert werden.

René Baumann und Jürgen Dunst, Kiel

Interessenkonflikt R. Baumann und J. Dunst geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Fisher B, Redmond C, Poisson R et al (1989) Eight-year results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 320(13):822–828
2. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L et al (2002) Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery plus radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med* 347:1227–1232
3. Litiere S, Werutsky G, Fentiman IS et al (2012) Breast conserving therapy versus mastectomy for stage I–II breast cancer: 20 year follow-up of the EORTC 10801 phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol* 13:412–419
4. van Maaren MC, de Munck L, de Bock GH et al (2016) 10 year survival after breast-conserving surgery plus radiotherapy compared with mastectomy in early breast cancer in the Netherlands: a population-based study. *Lancet Oncol* 17(8):1158–1170
5. Clark RM, Whelan T, Levine M et al (1996) Randomized clinical trial of breast irradiation following lumpectomy and axillary dissection for node-negative breast cancer: an update. *J Natl Cancer Inst* 88(22):1659–1664
6. Whelan TJ, Olivotto IA, Parulekar WR et al (2015) Regional nodal irradiation in early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 373(4):307–316. doi:10.1056/NEJMoa1415340
7. Haviland JS, Owen JR, Dewar JA et al (2013) The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) trials of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: 10-year follow-up results of two randomised controlled trials. *Lancet Oncol* 14(11):1086–1094
8. Poortmans PM, Collette S, Kirkove C (2015) Internal mammary and medial supraclavicular irradiation in breast cancer. *N Engl J Med* 373(4):317–327
9. Ye JC, Yan W, Christos PJ (2015) Equivalent survival with mastectomy or breast-conserving surgery plus radiation in young women aged. *Clin Breast Cancer* 15(5):390–397
10. Fisher S, Gao H, Yasui Y (2015) Survival in stage I–III breast cancer patients by surgical treatment in a publicly funded health care system. *Ann Oncol* 26(6):1161–1169

Stereotaktische Radiochirurgie bei Metastasen im Hirnstamm

In erfahrenen Händen eine gute Therapieoption mit ausgezeichnetem Nutzen-Risiko-Verhältnis

Zeinab Khademalhosseini¹ · Mitra Khademolhosseini¹ · Berit Kummer¹ · Mechthild Krause¹

Online publiziert: 8. März 2017
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2017

Hintergrund und Ziele Die Ziele der vorliegenden Publikation waren die Bewertung der Sicherheit der stereotaktischen Radiochirurgie (SRS) für Metastasen des Hirnstamms, die Definition der Wirksamkeit der SRS für diese Patientengruppe und die Bewertung klinischer und therapiebedingter Faktoren, die das Überleben der Patienten nach Radiochirurgie beeinflussen können.

Material und Methoden Es wurden die Daten von mehreren Institutionen auf internationaler Ebene gesammelt und über die Erfahrungen zur SRS des Hirnstamms berichtet. Die Patientendaten wurden durch die International Gamma Knife Research Foundation (IGKRF) gesammelt. Klinische, röntgenologische und dosimetrische Eigenschaften wurden hinsichtlich ihres prognostischen Werts, bezogen auf die lokale Kontrolle (LC) und das Gesamtüberleben (OS), mit uni- und multivariaten Analysen verglichen.

Ergebnisse Von 547 mit SRS behandelten Patienten mit insgesamt 596 Metastasen im Hirnstamm zeigte sich bei 7,4 % der behandelten Metastasen eine schwere SRS-induzierte Toxizität (Grad ≥ 3 , erhöhte Odds Ratio [OR] mit zunehmendem Tumolvolumen, zunehmender Margin-Dosis und bei zusätzlicher Ganzhirnbestrahlung [WBRT]). Die

LC 12 Monate nach SRS war 81,8 % und stieg mit zunehmender Margin-Dosis (<16 Gy vs. ≥ 20 Gy) und maximaler Dosis an. Das OS nach SRS betrug nach 12 Monaten 32,7 % und wurde durch Alter, Geschlecht, Anzahl der Metastasen, Tumorhistologie und Performance-Score beeinflusst.

Schlussfolgerung der Autoren Die SRS ist in erfahrenen Händen für Patienten mit Metastasen im Hirnstamm eine gute Therapieoption mit einem ausgezeichneten Nutzen-Risiko-Verhältnis. Eine unmittelbar folgende oder länger zurückliegende WBRT erhöht das Risiko für schwere Toxizitäten.

Kommentar

Hirnmetastasen sind die häufigsten intrakraniellen malignen Erkrankungen und treten bei 15–40 % aller erwachsenen Krebspatienten auf [1], 3–5 % davon im Hirnstamm [2]. Da eine chirurgische Behandlung in der Regel nicht möglich und eine Chemotherapie von begrenztem Nutzen ist [3], stellen Metastasen des Hirnstamms eine signifikante Herausforderung für die Radioonkologie dar [4]. Dazu wird heute für gewöhnlich die stereotaktische Radiochirurgie (SRS) angewandt [5].

Die vorliegende Studie ist mit 547 Patienten aus der IGKRF die größte Analyse zu dieser Fragestellung. Diese Ergebnisse sind aus mehreren Gründen neu. Zunächst vergleichen sie eine große Anzahl von Patienten, die in einer Vielzahl von Institutionen behandelt worden sind. Zweitens verweisen die Ergebnisse auf das erhöhte Toxizitätsrisiko, wenn der SRS im Hirnstamm eine WBRT vorangegangen ist. Dieses verringert sich erwartungsgemäß mit zunehmendem Zeitintervall zwischen WBRT und SRS (OR 0,116 für $>4,5$ Monate verglichen mit $<4,5$ Monaten; $p <$

Originalpublikation Trifiletti DM, Lee CC, Kano H et al (2016) Stereotactic radiosurgery for brainstem metastases: an international cooperative study to define response and toxicity. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 96(2):280–288

✉ Prof. Dr. Mechthild Krause
mechthild.krause@uniklinikum-dresden.de

¹ Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Technische Universität Dresden, Fetscherstr. 74, 01307 Dresden, Deutschland

0,001), was die strahlenbiologische Annahme einer Erholung des gesunden Hirnstamms unterstützt. Drittens liefern die Ergebnisse Daten über die Dosis-Wirkungs-Beziehungen sowohl für die lokale Kontrolle (LC) als auch für die Spättoxizität. Diese können die Entwicklung der klinisch geeigneten Dosis-Leitlinien für Patienten mit Metastasen im Hirnstamm unterstützen. Die Autoren fassen das zusammen mit der Aussage, dass eine Margin-Dosis im Bereich von 16–24 Gy möglicherweise eine gute Balance zwischen Effektivität und Toxizitätsrisiko bietet, sofern vorher keine (insbesondere keine <4,5 Monate zurückliegende) WBRT durchgeführt wurde. In letzterem Fall muss die Dosis reduziert werden. Hierbei erscheint eine Margin-Dosis von 16 Gy plausibel, denn Dosen von <16 Gy führten im Vergleich zu höheren Dosen zu einer signifikant geringeren LC. Allerdings ist die genannte Obergrenze von 24 Gy in unseren Augen nicht nachvollziehbar. Die Daten in der Gesamtgruppe der mit einer Margin-Dosis von >20 Gy behandelten Patienten zeigten signifikant mehr schwere Nebenwirkungen im Vergleich zur Dosisgruppe mit <16 Gy. Ebenso treten in der Dosisgruppe mit einer Margin-Dosis von 16–19,9 Gy signifikant mehr schwere Nebenwirkungen auf als in der Dosisgruppe mit <16 Gy. Ein Vergleich zwischen der intermediären Dosisgruppe (Spanne 16–19,9 Gy) und der hohen Dosisgruppe (>20 Gy) wird allerdings nicht berichtet.

Folgende Aspekte sind für die Interpretation der Studiendaten wichtig:

- Der Bereich der verordneten Dosen ist mit einer mittleren Margin-Dosis von 16 Gy (Spanne 8–25 Gy) und einer mittleren maximalen Dosis von 30 Gy (Spanne 13–67 Gy) sehr weit. Dies bedeutet zwar eine große Heterogenität des Patientenkollektivs, ermöglicht gleichzeitig aber auch bei der großen Patientenzahl die Evaluierung dosisabhängiger Effekte auf die LC und Toxizität. Zu beachten ist, dass bei Einbeziehung der Margin-Dosis als kontinuierliche Variable nur ein statistischer Trend für eine bessere lokale Tumorkontrolle mit zunehmender Dosis gezeigt wurde, während sich bei Annahme von arbiträren Schwellendosen (<16 Gy vs. >20 Gy) ein signifikanter Dosiseffekt zeigte. Für die schwere chronische Toxizität besteht dagegen bereits eine signifikante Risikoerhöhung bei Margin-Dosen zwischen 16 und 20 Gy im Vergleich zu <16 Gy. Die Tatsache, dass in der vorliegenden Analyse nur 4 Patienten (<1 %) durch den Progress ihrer Metastase im Hirnstamm starben (bei allerdings fehlender Zuordnung der Todesursache in 57 % der Todesfälle), legt nahe, dass die Applikation besonders hoher Margin-Dosen mit dem Ziel einer besseren Tumorkontrolle nicht zielführend ist, sondern die Wahl der Dosis durchaus von Toxizitätsrisiken geleitet werden kann.
- Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 5,5 Monate. Damit entspricht sie dem medianen Überleben von 5,6 Monaten und ist vergleichbar derjenigen anderer Studien [4, 6]. Das bedeutet, dass wie in anderen Studien nicht ausgeschlossen werden kann, dass bei längerer Nachbeobachtung der kleinen Kohorte der Langzeitüberlebenden die Toxizitätsrate durchaus deutlich höher liegen kann.
- Bei den 266 Patienten der Studie (48,6 %), die vor der SRS des Hirnstamms eine WBRT erhalten hatten, betrug das mittlere Intervall zwischen dieser und der SRS 4,5 Monate (Spanne 0–46,1 Monate). Von 44 Patienten, die eine schwere Toxizität entwickelten, hatten 84 % zuvor eine WBRT erhalten, im Vergleich mit 47 % in der Subgruppe ohne schwere Toxizität ($p < 0,001$). Somit korreliert das Auftreten von schweren chronischen Nebenwirkungen mit einer vorangegangenen WBRT, wobei das Risiko besonders hoch ist, wenn die WBRT kurz zurücklag, verglichen mit einem Intervall von >4,5 Monaten. Die Abschätzung einer „sicheren SRS-Grenzdosis“ nach vorangegangener WBRT ist jedoch aus unserer Sicht nicht möglich. Dazu waren die applizierten Dosen der WBRT zu uneinheitlich (median zwar 30 Gy, Range aber 20–57,5 Gy).
- Aufgrund der retrospektiven Natur der vorliegenden Studie ist nicht auszuschließen, dass auch andere Variablen die Ergebnisse beeinflussen können, wie z. B. genetische Mutationen, Komorbiditäten oder medikamentöse Begleitbehandlungen, wie beispielsweise Steroidtherapien.

Fazit

Die vorliegende Studie bestätigt den Wert der SRS in der Behandlung von Patienten mit Metastasen im Hirnstamm. Die SRS führt zu einer guten LC und bei adäquater Dosis zu relativ geringen Toxizitäten. Nach vorangegangener WBRT, insbesondere nach einem kurzen Zeitintervall bis zur SRS (<4,5 Monate), sollte die Dosis entsprechend reduziert werden, um schwerere Toxizitäten zu vermeiden. Dosisempfehlungen für solche Fälle gibt es noch nicht.

*Zeinab Khadomalhosseini, Mitra Khademolhosseini
Berit Kummer und Mechthild Krause, Dresden*

Interessenkonflikt Z. Khadomalhosseini, M. Khademolhosseini, B. Kummer und M. Krause geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Tosoni A, Ermani M, Brandes AA (2004) The pathogenesis and treatment of brain metastases: A comprehensive review. *Crit Rev Oncol Hematol* 2004(52):199–215

2. Yoo TW, Park ES, Kwon do H, Kim CJ (2011) Gamma Knife radiosurgery for brainstem metastasis. *J Korean Neurosurg Soc* 50:299–303
3. Peterson HE, Larson EW, Fairbanks RK, MacKay AR, Lamoreaux WT, Call JA, Carlson JD, Ling BC, Demakas JJ, Cooke BS, Peresini B, Lee CM (2014) Gamma knife treatment of brainstem metastases. *Int J Mol Sci* 2014(15):9748–9761
4. Voong KR, Farnia B, Wang Q, Luo D, McAleer MF, Rao G, Guha-Thakurta N, Likhacheva A, Ghia AJ, Brown PD, Li J (2015) Gamma knife stereotactic radiosurgery in the treatment of brainstem metastases: The MD Anderson experience. *Neurooncol Pract* 2(1):40–47
5. Kased N, Huang K, Nakamura JL, Sahgal A, Larson DA, McDermott MW, Sneed PK (2015) Gamma knife radiosurgery for brainstem metastases: the UCSF experience. *Neurooncol Pract* 2(1):40–47
6. Trifiletti DM, Lee CC, Winardi W, Patel NV, Yen CP, Lerner JM, Sheehan JP (2015) Brainstem metastases treated with stereotactic radiosurgery: safety, efficacy, and dose response. *J Neurooncol* 125(2):385–392