

# Radiochemotherapie verbessert „failure-free survival“ beim Endometriumkarzinom im Stadium III

## Finale Ergebnisse der PORTEC-3-Studie

David Krug<sup>1</sup> · Nathalie Arians<sup>1</sup>

Online publiziert: 13. September 2017  
© Springer-Verlag GmbH Deutschland 2017

**Hintergrund.** Die optimale adjuvante Therapie des lokal fortgeschrittenen Endometriumkarzinoms und des frühen Endometriumkarzinoms mit Hochrisikomerkmale ist unklar. Seit Veröffentlichung mehrerer Cochrane-Metaanalysen [1] wird der Stellenwert der adjuvanten Radiotherapie in diesen Situationen immer wieder hinterfragt.

**Patienten und Methode.** Von 2006 bis 2013 wurden für die prospektive, randomisierte Phase-III-Studie PORTEC-3 686 Patientinnen mit Endometriumkarzinom nach makroskopisch kompletter Resektion rekrutiert. In die Studie eingeschlossen wurden Patientinnen mit endometrioider Histologie im Stadium FIGO I G3 (wenn gleichzeitig >50 % Myometriuminfiltration und/oder eine lymphovaskuläre Invasion vorlag) oder im Stadium FIGO II–III sowie Patientinnen mit seröser oder klarzelliger Histologie im Stadium FIGO I–III. Randomisiert wurden die Patientinnen auf die alleinige adjuvante perkutane Bestrahlung mit 48,6 Gy oder die Kombinationstherapie aus Radiotherapie mit 2 simultanen Gaben von Cisplatin 50 mg/m<sup>2</sup> und anschließend 4 weiteren Gaben von Carboplatin/Paclitaxel. Etwa 45 % der Patientinnen erhielten einen endovaginalen Brachytherapie-Boost. Primäre Endpunkte waren das Gesamtüberle-

ben („overall survival“, OS) und das „failure-free survival“ (FFS, definiert als Überleben ohne Rezidiv oder tumorbedingten Todesfall). Ziel war eine Verbesserung von OS/FFS um 10 % (entsprechend einer Hazard Ratio, HR, von 0,67). Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 60,2 Monate.

**Ergebnisse.** Im Gesamtkollektiv zeigte sich keine signifikante Verbesserung von OS oder FFS durch die zusätzliche Chemotherapie, für letzteren Endpunkt war jedoch ein positiver Trend zu verzeichnen ( $p = 0,078$ ; HR: 0,77). In der multivariaten Analyse war die kombinierte Radiochemotherapie signifikant mit einem besseren FFS vergesellschaftet ( $p = 0,013$ ; HR: 0,69). Die lokoregionäre Kontrolle war mit >90 % in beiden Armen sehr gut. Weder für die lokoregionären noch für die distanten Rezidive zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Patientinnen im Stadium III hatten eine deutlich schlechtere Prognose und profitierten bzgl. des FFS signifikant von der Hinzunahme der simultanen und sequenziellen Chemotherapie (absoluter Vorteil: 11 %, HR: 0,66).

**Schlussfolgerung der Autoren.** Die Hinzunahme einer sequenziellen und simultanen Chemotherapie zur perkutanen Bestrahlung verbessert das FFS bei Patientinnen im Stadium III signifikant und kann in dieser Konstellation empfohlen werden. Aufgrund des fehlenden OS-Vorteils muss die Toxizität sorgfältig gegen den FFS-Nutzen abgewogen werden.

---

**Originalpublikation** De Boer SM, Powell ME, Mileshkin MR et al. (2017) Final results of the international randomized PORTEC-3 trial of adjuvant chemotherapy and radiation therapy (RT) versus RT alone for women with high-risk endometrial cancer. *J Clin Oncol* 35(15\_suppl):5502–5502 (präsentiert auf dem ASCO Annual Meeting 2017)

---

✉ Dr. med. David Krug  
David.Krug@med.uni-heidelberg.de

<sup>1</sup> Klinik für RadioOnkologie und Strahlentherapie, UniversitätsKlinikum Heidelberg, Im Neuenheimer Feld 400, 69120 Heidelberg, Deutschland

## Kommentar

Der Nutzen der adjuvanten Radiotherapie bei Patientinnen mit Endometriumkarzinom im Stadium III wurde aufgrund einer Metaanalyse der Cochrane-Gruppe [1], die einen si-

gnifikanten Vorteil der adjuvanten Chemotherapie gegenüber der alleinigen adjuvanten perkutanen Bestrahlung gezeigt hatte, immer wieder hinterfragt. Ursächlich für den signifikanten Vorteil war aber v. a. die GOG-122-Studie, in der zwischen einer Ganzabdomenbestrahlung mit aus heutiger Sicht antiquierter Technik und einer hochgradig toxischen Chemotherapie verglichen wurde [2]. Aus einer gemeinsamen Analyse von 2 prospektiv randomisierten Studien [3], in denen sich ein signifikant verbessertes progressionsfreies Überleben und ein Trend für ein verbessertes OS gezeigt hatte, gab es wiederum gute Evidenz für eine Kombination von Radiotherapie und Chemotherapie, die in diesem Fall sequenziell verabreicht worden war. In diesen Studien wiesen aber nur gut 10 % der Patientinnen ein Endometriumkarzinom im Stadium III auf.

Auf der Jahrestagung der American Society of Clinical Oncology (ASCO) wurden parallel zu PORTEC-3 die Ergebnisse der GOG-258-Studie präsentiert, die randomisiert die alleinige Chemotherapie mit 6 Zyklen Carboplatin/Paclitaxel mit dem identischen Radiochemotherapie-Regime aus PORTEC-3 verglich. Auch hier zeigte sich kein Vorteil für das FFS oder das OS. Die Anzahl der lokoregionären Rezidive (inkl. paraaortal) wurde jedoch durch die zusätzliche Radiotherapie signifikant von 26 % auf 13 % reduziert, wohingegen die distanten Rezidive von 21 % auf 26 % anstiegen. Welche Schlüsse lassen sich nun ziehen?

Auf den ersten Blick entsteht eine Pattsituation, da die Radiochemotherapie weder gegenüber der alleinigen Radiotherapie noch gegenüber der alleinigen Chemotherapie zu einer klaren Verbesserung der Ergebnisse führte.

Beide Studien (PORTEC-3 und GOG 258) belegen jedoch eindrucksvoll die lokoregionäre Effektivität der Radiotherapie und festigen deren Stellenwert.

Der Effekt der Chemotherapie auf die distanten Rezidivraten war in beiden Studien eher moderat. Auch bei Gabe von 4–6 Zyklen Carboplatin/Paclitaxel entwickelten 21–27 % der Patientinnen Fernmetastasen.

Die kombinierte Radiochemotherapie ist ein toxisches Regime. Trotz der entsprechenden Patientenselektion (>98 % ECOG 0–1 und medianes Alter 60–62 Jahre) brachen 19 % bzw. 25 % der Patientinnen in den Kombinationsarmen die Therapie vorzeitig ab gegenüber nur 3 % bei alleiniger Radiotherapie und 14 % bei alleiniger Chemotherapie. In den bereits veröffentlichten Ergebnissen von PORTEC-3 zu Toxizität und Lebensqualität [4] zeigte sich ein hochgradig negativer Einfluss der Chemotherapie. Über 60 % der Patientinnen hatten nach 2 Jahren

noch Beschwerden, die auf eine sensible Polyneuropathie hindeuteten, 25 % litten unter stärkeren Beschwerden.

Unklar bleibt die Frage, ob die simultane Gabe von Cisplatin zur Bestrahlung und anschließender Verabreichung von 4 Zyklen Carboplatin/Paclitaxel gegenüber der bisher üblichen und von onkologischer Seite möglicherweise auch zukünftig favorisierten Variante der alleinigen Radiotherapie und anschließender Verabreichung von 6 Zyklen Carboplatin/Paclitaxel zu bevorzugen ist.

## Fazit

Die simultane und sequenzielle Chemotherapiegabe zusätzlich zur adjuvanten Radiotherapie kann jungen und fitten Patientinnen mit Endometriumkarzinom im Stadium III angeboten werden. Zukünftige Studienkonzepte sollten sich der Optimierung der Effektivität und Tolerabilität der Systemtherapie widmen und die Strahlentherapie als Basistherapie beibehalten. Zunehmende Bedeutung wird die molekulare Subtypisierung des Endometriumkarzinoms erlangen [5].

*David Krug und Nathalie Arians, Heidelberg*

**Interessenkonflikt** D. Krug und N. Arians geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

## Literatur

1. Galaal K, Al Moundhri M, Bryant A et al (2014) Adjuvant chemotherapy for advanced endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 5:CD10681. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010681.pub2>
2. Randall ME (2006) Randomized Phase III Trial of Whole-Abdominal Irradiation Versus Doxorubicin and Cisplatin Chemotherapy in Advanced Endometrial Carcinoma: A Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 24:36–44. <https://doi.org/10.1200/JCO.2004.00.7617>
3. Hogberg T, Signorelli M, de Oliveira CF et al (2010) Sequential adjuvant chemotherapy and radiotherapy in endometrial cancer—results from two randomised studies. *Eur J Cancer* 46:2422–2431. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2010.06.002>
4. de Boer SM, Powell ME, Mileskin L et al (2016) Toxicity and quality of life after adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for women with high-risk endometrial cancer (PORTEC-3): an open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 17:1114–1126. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30120-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30120-6)
5. Getz G, Cibulskis K, Lander E et al (2013) Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature* 497:67–73. <https://doi.org/10.1038/nature12113>

# Kein besseres Überleben durch adjuvante Chemotherapie bei lymphknotennegativem Rektumkarzinom nach Radiochemotherapie

Gunther Klautke<sup>1</sup>

Online publiziert: 15. September 2017  
© Springer-Verlag GmbH Deutschland 2017

**Hintergrund** Die Standardtherapie bei Patienten mit Rektumkarzinom im Stadium III gemäß Union Internationale Contre le Cancer (UICC) ist die neoadjuvante Radiochemotherapie (RCT) mit anschließender kurativ intendierter Tumorresektion mit totaler mesorektaler Exzision (TME), wobei mehr als 12 Lymphknoten zu untersuchen sind. Der Nutzen einer dann folgenden adjuvanten Chemotherapie (CT) wird kontrovers diskutiert, ist allerdings schon in der S3-Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) und der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) verankert. Ziel der hier kommentierten retrospektiven Auswertung war es, diese Frage für Patienten mit Rektumkarzinom im prätherapeutischen UICC-Stadium III und postoperativer ypN0-Kategorie zu lösen.

**Patienten und Methode** Die Daten aller Patienten mit Rektumkarzinom aus 2 Kliniken in Frankreich und Großbritannien, die prätherapeutisch ein cN+ Stadium und postoperativ ein ypN0-Stadium aufwiesen und im Zeitraum von 1/2008 bis 12/2012 behandelt wurden, sind Grundlage dieser retrospektiven Analyse. Sie erhielten eine neoadjuvante RCT, bestehend aus einer konventionell fraktionierten Strahlentherapie bis 50 Gy und einer simultanen CT, meist

mit 5-Fluoruracil (5-FU) in der 1. und 5. Bestrahlungswoche, teilweise auch mit 5-FU/Oxaliplatin mit und ohne Irinotecan. Die Operation wurde nach 6–8 Wochen durchgeführt. Die Entscheidung für eine adjuvante CT wurde jeweils im Tumorboard getroffen, und wenn es als notwendig erachtet wurde, wurde 5-FU und Oxaliplatin appliziert. Die Patientengruppen ( $\pm$  CT) wurden in Bezug auf Alter, pathologisches Tumorstadium, R-Status, Grading und Gefäßinvasion gematcht.

Primäre Studienendpunkte der Studie waren die lokale Kontrolle und die Fernmetastasierung, sekundäre Studienendpunkte das Gesamtüberleben („overall survival“, OS) und das krankheitsfreie Überleben („disease-free survival“, DFS).

**Ergebnisse** Für die retrospektive Auswertung wurden 124 Patienten ohne und 39 Patienten mit adjuvanter CT detektiert, nach dem Matching wurden 80 Patienten in die Auswertung eingeschlossen, 52 ohne und 28 mit adjuvanter CT. Bei 12 % der Patienten war eine pathologische Komplettremission (pCR) nach der RCT eingetreten.

In der Gruppe ohne adjuvante CT trat im Verlauf kein Lokalrezidiv (0/52) auf, und in 8/52 Fällen (15 %) waren Fernmetastasen zu verzeichnen im Vergleich zu 2/28 (7 %) Lokalrezidiven und 6/28 (21 %) Fernmetastasen in der Gruppe mit adjuvanter CT (keine *p*-Werte). Bezüglich des OS (*p* = 0,42) und des DFS (*p* = 0,14) gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede.

**Schlussfolgerungen der Autoren** Bei Patienten mit einer ypN0-Kategorie nach neoadjuvanter RCT verbessert eine adjuvante CT das DFS und OS nicht.

---

**Originalpublikation** Baird DLH, Denost Q, Simillis C et al (2017) The role of adjuvant chemotherapy on survival and recurrence after curative rectal cancer surgery on patients who are histologically node negative after neoadjuvant chemoradiotherapy. *Colorectal Dis.* <https://doi.org/10.1111/codi.13714> (Epub ahead of print)

---

✉ PD Dr. med. Gunther Klautke  
G.Klautke@skc.de

<sup>1</sup> Radioonkologie, Städtisches Klinikum Chemnitz gGmbH, Flemmingstraße 2, 09116 Chemnitz, Deutschland

## Kommentar

Das Ergebnis der Studie ist für die nichtinternistischen Onkologen sicherlich nicht erstaunlich, weil es schon eine Menge an Studiendaten gibt, die keinen Nutzen durch eine adjuvante CT bei Patienten mit Rektumkarzinom in der ypN0-Situation zeigen. So stellten schon Fietkau et al. fest [1], dass eine adjuvante CT bei Patienten mit negativem Lymphknotenstatus nach neoadjuvanter RCT die Prognose nicht verbessert. Einschränkend bei der Rostocker Analyse war, dass es sich wie bei der hier kommentierten Studie um keine prospektive randomisierte Studie handelte. Immerhin wurde in der aktuellen Auswertung eine Matched-Pair-Analyse vorgenommen.

Eine auf eine Leserfrage hin durchgeführte Subgruppenanalyse der EORTC22921-Studie – einer 4-armigen Studie im 2x2-Design: Radiotherapie (RT) vs. RCT, dann Op., dann CT vs. keine CT – zeigte ebenfalls keinen Vorteil der adjuvanten CT in der Gruppe der ypN0-Patienten [2]. Kritiker führen hier an, dass die adjuvante CT der Studie heute als nicht mehr zeitgemäß angesehen werden darf.

In der aktuellen Analyse von Baird et al. wird aber allerdings auch nicht genau beschrieben, welches adjuvante CT-Regime tatsächlich durchgeführt wurde. Es heißt lediglich „if deemed necessary then 5-FU and Oxaliplatin was administered“. Es kann also davon ausgegangen werden, dass die adjuvante CT mit Oxaliplatin intensiviert wurde.

Damit ist das Ergebnis der aktuellen Analyse identisch mit den Studienergebnissen von Glynne-Jones et al. [3] und Hong et al. [4]. In der ersten Studie wurden nach neoadjuvanter RCT und Op. die Patienten unabhängig vom postoperativen Stadium zwischen einer alleinigen Nachsorge und einer adjuvanten CT mit Capecitabin und Oxaliplatin randomisiert. Weder beim DFS (3 Jahre: 78 % vs. 71 %;  $p = 0,8$ ) noch beim OS (3 Jahre: 87,8 % vs. 88,8 %;  $p = 0,75$ ) wurde ein Vorteil für die adjuvante CT gesehen. Die Daten von Hong et al. wurden zwar sehr schnell nach ihrer ersten Präsentation beim Kongress der American Society of Clinical Oncology (ASCO) hochrangig in *Lancet Oncology* publiziert, da hier eine intensivierete adjuvante CT mit

FOLFOX (Folinsäure, 5-FU, Oxaliplatin) im Vergleich zu lediglich 5-FU + Folinsäure das DFS und das OS signifikant verbesserte, bezogen auf 3 Jahre Nachbeobachtung. Sieht man sich die Ergebnisse aber genauer an, profitieren von der CT nur die Patienten, die postoperativ noch lymphknotenpositiv sind. Beim Vorliegen einer ypN0-Kategorie gab es keinen Vorteil.

## Fazit

Die Indikation zur adjuvanten CT bei Rektumkarzinompatienten, die postoperativ einen ypN0-Status aufweisen, muss trotz der anders lautenden Empfehlungen in den Leitlinien der DKG und AWMF zurückhaltend gestellt werden. Oder anders formuliert: Beim Rektumkarzinom wird nicht zu viel bestrahlt, sondern viel zu häufig chemotherapiert.

*Gunther Klautke, Chemnitz*

**Interessenkonflikt** G. Klautke gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

## Literatur

1. Fietkau R, Barten M, Klautke G et al (2006) Postoperative chemotherapy may not be necessary for patients with ypN0-category after neoadjuvant chemoradiotherapy of rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 49:1284–1292
2. Fietkau R, Klautke G (2008) Adjuvant chemotherapy following neoadjuvant therapy of rectal cancer: the type of neoadjuvant therapy (chemoradiotherapy or radiotherapy) may be important for selection of patients. *J Clin Oncol* 26:507–508
3. Glynne-Jones R, Kadalayil L, Meadows HM et al (2014) Chronicle: results of a randomized phase III trial in locally advanced rectal cancer after neoadjuvant chemoradiation randomizing postoperative adjuvant capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) versus control. *Ann Oncol* 25:1356–1362
4. Hong YS, Nam BH, Kim KP et al (2014) Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin versus fluorouracil and leucovorin as adjuvant chemotherapy for locally advanced rectal cancer after preoperative chemoradiotherapy (ADORE): an open-label, multicenter, phase 2, randomized controlled trial. *Lancet Oncol* 15:1245–1253

# Überdenken der Radiochirurgie von Resektionshöhlen nach kompletter Resektion von 1–3 Hirnmetastasen

Christoph Straube<sup>1</sup> · Stephanie E. Combs<sup>1</sup>

Online publiziert: 8. September 2017  
© Springer-Verlag GmbH Deutschland 2017

**Hintergrund.** Bei symptomatischen Hirnmetastasen wird im Kontext einer zentralen Oligometastasierung eine Resektion der symptomatischen Metastasen empfohlen. Ebenso sollte die Resektion einer solitären Metastase immer dann erwogen werden, wenn deren histologische Analyse einen Einfluss auf die weitere Therapie hat, also z. B. beim CUP-Syndrom („cancer of unknown primary origin“) oder für den Fall, dass eine Hirnmetastase das erste Metastasierungsereignis bei einem Mammakarzinom darstellt. War eine komplette Resektion der Metastasen möglich, erhoben durch eine postoperative kraniale Magnetresonanztomographie (cMRT) innerhalb von maximal 48 h, so stellt sich die Frage, ob eine weitere Behandlung der Resektionshöhle notwendig ist.

**Patienten und Methoden.** Für die Studie wurden monozytrisch am MD Anderson Cancer Center 132 Patienten 1:1 in einen Beobachtungsarm mit 6–9 wöchentlichen MRT-Aufnahmen und einen Behandlungsarm mit einer Radiochirurgie der Resektionshöhle(n) randomisiert. Voraussetzung für den Studieneinschluss war eine komplette Resektion von 1–3 Metastasen. Die Op.-Höhlen durften, gemessen in der Planungs-MRT am Therapietag, 4 cm nicht

überschreiten; Patienten mit Keimzelltumoren, kleinzelligen Bronchialkarzinomen oder Lymphomen waren von der Teilnahme ausgeschlossen. Ebenso konnten Patienten, die jünger als 3 Jahre waren, oder Patienten mit einer vorherigen Strahlentherapie im Bereich des Gehirns nicht teilnehmen. Eine Systemtherapie war möglich.

Im Behandlungsarm erhielten die Patienten eine Radiochirurgie(RC)-Behandlung auf die Resektionshöhle mit einem Sicherheitssaum von 1 mm, wobei im Fall von Metastasen in der Nähe der Hirnhäute ein – nicht näher definierter – Meningensaum eingeschlossen wurde. Der chirurgische Zugangsweg war nicht Teil des Zielvolumens. Dosierte wurde am Gammaknife wie gewöhnlich auf die 50%-Isodose. Ein Planungszielvolumen („planning target volume“, PTV) bis 10 cm<sup>3</sup> erhielt 16 Gy, ein PTV von 10,1–15 cm<sup>3</sup> erhielt 14 Gy und ein PTV >15 cm<sup>3</sup> erhielt 12 Gy.

Der primäre Endpunkt der Studie war die lokale Kontrolle im Bereich der vollständig resezierten Metastasen. Sekundäre Endpunkte waren das Auftreten weit entfernt liegender Hirnmetastasen sowie das Gesamtüberleben. Die Studie war statistisch auf eine Rekrutierung von 132 Patienten angelegt. Ausgegangen wurde von einer Lokalrezidivrate von 50 % in der Kontrollgruppe. Das Rekrutierungsziel wurde erreicht, die Kontrollgruppe bestätigte die für die Statistik angenommenen Werte.

**Ergebnisse.** Durch die Radiochirurgie der Resektionshöhle ließ sich die lokale Kontrolle verdoppeln: Die Rate der Lokalrezidive betrug 24 % im RC-Arm und 48 % im Beobachtungsarm. Nach 12 Monaten waren 43 % der Patienten im Kontrollarm und 72 % im RC-Arm lokalrezidivfrei ( $p = 0,015$ ). Die mediane Zeit bis zu einem Lokalrezidiv lag nach alleiniger Operation bei 7,6 Monaten, während der Median bei der Behandlungsgruppe noch nicht erreicht war. Das mediane Gesamtüberleben war sta-

---

**Originalpublikation** Mahajan A, Ahmed S, McAleer MF, Weinberg JS, Li J, Brown P et al (2017) Post-operative stereotactic radiosurgery versus observation for completely resected brain metastases: a single-centre, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 18(8):1040–1048. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30414-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30414-X)

---

✉ Univ.-Prof. Dr. med. Stephanie E. Combs  
[stephanie.combs@tum.de](mailto:stephanie.combs@tum.de)

<sup>1</sup> Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München (TUM), Ismaninger Straße 22, 81675 München, Deutschland

tistisch nicht unterschiedlich (17 vs. 18 Monate,  $p = 0,24$ ). Ebenso unterschied sich die Rate an neurologischen Todesursachen nicht signifikant (64 % in der Kontrollgruppe vs. 48 % in der RC-Gruppe,  $p = 0,13$ ). Eine Ganzhirnbestrahlung (GHRT) erhielten 38 % der nachbehandelten Patienten und 46 % der beobachteten Patienten. Die Zeit bis zur GHRT unterschied sich nicht zwischen den beiden Gruppen (15 vs. 16 Monate). Besonders gut war die lokale Kontrolle, wenn die Läsion kleiner als 2,5 cm war, denn in diesen Fällen lag die Lokalkontrolle nach 12 Monaten bei 77 % im Beobachtungsarm und bei 100 % im RC-Arm. Für Metastasen zwischen 2,5 und 3,5 cm war die lokale Kontrolle median und nach 12 Monaten nicht signifikant unterschiedlich, für Metastasen über 3,5 cm bestand eine lokale Kontrolle nach 12 Monaten nur in 22 % der beobachteten Fälle, verglichen mit 72 % der mit einer RC behandelten Patienten. Außerdem wurde die intrakranielle Tumorkontrolle von der Anzahl der Metastasen beeinflusst, wobei Patienten mit 3 Metastasen ein 3-fach höheres Risiko für einen Progress hatten als Patienten mit nur einer Metastase. Das Gesamtüberleben war wiederum nur von der extrakraniellen Erkrankung abhängig. War die Erkrankung auch dort progredient, so war die Sterblichkeit, verglichen mit den stabilen Erkrankungen, um den Faktor 3,6 höher. Radionekrosen oder anderweitige Nebenwirkungen traten im RC-Arm nicht auf.

**Schlussfolgerung der Autoren.** Eine alleinige Resektion ist für die lokale Kontrolle von operierten Metastasen nicht ausreichend. Da keinerlei Nebenwirkungen der RC auftraten und die lokale Kontrolle insbesondere bei Op.-Höhlen >2,5 cm relativ gering waren, sollten höhere Dosen verwendet werden.

## Kommentar

Als Ergebnis der Arbeit von Mahajan sowie der nahezu zeitgleich publizierten Daten der N107C-Studie von Brown et al. [1] steht fest, dass nach Resektion von Oligometastasen die lokale Kontrolle umso besser ist, je intensiver behandelt wird. Beide Arbeiten decken zusammen ein großes Spektrum der adjuvanten Behandlungsoptionen ab, von der alleinigen Beobachtung über die intensiviertere Lokalthherapie bis hin zur intensivierten Lokalthherapie in Kombination mit einer GHRT. Ohne weitere Lokalthherapie liegt die Rezidivrate nach kompletter Resektion der Hirnmetastasen bei etwa 50 %, bei der Kombination einer lokalen Dosisintensivierung und einer Radiochirurgie der Op.-Höhle inklusive aller weiteren Metastasen aber trotz ggf. subtotaler Resektion bei 87 %. Die Zeit bis zum intrakraniellen Progress war bei Brown et al. zudem mit 6,4 vs. 27,5 Monaten erheblich unterschiedlich. Wertet man die lokale Kontrolle als Mess-

latte des Therapieerfolgs, so wäre also die Entscheidung für eine hochdosierte RC der Tumorregionen in Kombination mit einer GHRT die optimale Behandlung.

Ist aber die intrakranielle Tumorkontrolle – gerade vor dem Hintergrund sehr effektiver Salvage-Therapien – überhaupt der richtige Endpunkt? Schließlich ergaben alle 3 Behandlungsoptionen, von der Beobachtung bis zur Kombination aus RC und GHRT, die gleiche Überlebenschance. Mutmaßlich ist das deshalb der Fall, weil die Effektivität der Salvage-Behandlungen die Nachteile der anfänglichen Zurückhaltung bei der Therapie ausgleichen kann und somit verhindert, dass Unterschiede in der initial erzielten lokalen Kontrolle einen Einfluss auf das Gesamtüberleben haben. Brown et al. haben daher untersucht, ob der initiale Verzicht auf die GHRT die kognitive Funktion besser erhalten kann. Das war nun der Fall, womit die bereits im Jahr 2016 von derselben Arbeitsgruppe veröffentlichten Daten zur Behandlung von 1–3 Metastasen mit der Radiochirurgie und anschließender GHRT bestätigt wurden [2]. Einen weiteren Beleg dafür, dass der initiale Verzicht auf eine GHRT beim Vorliegen von 1–3 Metastasen nicht nachteilig für die Patienten ist, liefert eine Metaanalyse von Patientendaten aus 3 randomisierten Phase-III-Studien. Die Autoren beschrieben dabei sogar, dass das Gesamtüberleben in der Subgruppe von unter 50-jährigen Patienten durch die GHRT – wiederum trotz besserer lokaler Kontrolle – verschlechtert sein könnte [3]. Es gibt damit also gute Gründe, die GHRT bis zum Eintritt des Progresses zu verschieben, um die kognitiven Nebenwirkungen zu vermeiden. Optionen wären somit einerseits die reine Beobachtung bis zum Progress, andererseits die hier von Mahajan und Brown vorgeschlagene Möglichkeit, die Resektionshöhlen adjuvant mit RC zu behandeln. Für Letztere gibt es gute Argumente, insbesondere wenn Patienten wegen symptomatischer Metastasen operiert wurden.

Die technischen Besonderheiten der RC sollen dabei nicht unbeleuchtet bleiben. So war in der Studie von Mahajan et al. die lokale Kontrolle im Gehirn abhängig von der Metastasengröße und damit entsprechend dem Studienprotokoll auch von der Dosishöhe. Diese erscheint in der Studie sowieso recht gering, denn die biologische Äquivalenzdosis (BED) liegt unter der Annahme eines  $\alpha/\beta$ -Werts von 10 nur zwischen 41,6 und 26,4 Gy. Zum Vergleich: Eine klassische GHRT mit 10 mal 3,0 Gy ergibt eine BED von 30 Gy. Zudem wurde auf die 50%-Isodose dosiert. Die im Isozentrum damit erreichte doppelt so hohe Dosis hat im Kontext der Resektionshöhlenbehandlung keinerlei Konsequenzen, da sich dort lediglich Liquor befindet. Umgekehrt sorgt der steile Dosisgradient bei einer auf die 50%-Isodose verschriebenen Dosis für eine nur minimale Bestrahlung des benachbarten Hirnparenchyms, was sich positiv in den kaum vorhandenen Nebenwirkungen zeigt. Wenn die lokale Kontrolle bei der Strahlentherapie der Resektionshöhle bei

Brown et al. also geringer ausfällt als im Kontrollarm mit der zusätzlichen GHRT, so weist das darauf hin, dass das Zielvolumenkonzept nicht ausgereift war. Um es anders zu formulieren: Die Hinzunahme der GHRT kompensierte den bei Brown et al. zu steilen Dosisgradienten der Radiochirurgie.

Die Konsequenz daraus sollte sein, das Zielvolumenkonzept und die Dosierung der RC zu überdenken, da durch die Optimierung beider Faktoren sicher eine noch bessere lokale Kontrolle möglich ist – ohne zusätzliche Nebenwirkungen. In München haben wir gute Erfahrungen mit einer hypofraktionierten stereotaktischen Strahlentherapie der Resektionshöhle gemacht, bei der 2 mm des Parenchyms um die Resektionshöhle als klinisches Tumolvolumen (CTV) definiert werden. Je nach Lokalisation und Lagerungstechnik werden 1–3 mm zum PTV addiert. Und zwar verschreiben wir dann 35 Gy in 5-Gy-Einzeldosen auf die das PTV umschließende 95 %-Isodose. Damit erreichten wir nach 12 Monaten eine lokale Kontrolle von 88 %, wobei auch Patienten mit subtotaler Metastasenresektion eingeschlossen waren [4]. Von einer ähnlichen Strategie berichteten Bilger et al., bei denen die Patienten nach vollständiger Resektion 30 Gy bzw. nach einer subtotalen Resektion 35 Gy erhielten und eine lokale Kontrolle von 90 % erlebten [5].

## Fazit

Nach der Resektion von 1–3 Metastasen im Gehirn ist eine kognitiv u. U. belastende GHRT nicht unmittelbar notwendig. Wir empfehlen zunächst die hypofraktionierte, stereotaktische Strahlentherapie der Resektionshöhle mit einem Sicherheitssaum von 2 mm. Das sollte grundsätzlich in kontrollierten klinischen Studien erfolgen. Da hoch

wirksame Salvage-Therapien zur Verfügung stehen, ist die lokale Kontrolle nicht das alleinige Maß aller Dinge, sondern muss im Kontext der Gesamtprognose und der zu erwartenden Nebenwirkungen gesehen werden.

*Christoph Straube und Stephanie E. Combs, München*

**Interessenkonflikt** C. Straube und S.E. Combs geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

## Literatur

1. Brown PD, Ballman KV, Cerhan JH, Anderson SK, Carrero XW, Whitton AC et al (2017) Postoperative stereotactic radiosurgery compared with whole brain radiotherapy for resected metastatic brain disease (NCCTG N107C/CEC-3): a multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2045:1–12. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30441-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30441-2)
2. Brown PD, Jaeckle K, Ballman KV, Farace E, Cerhan JH, Anderson SK et al (2016) Effect of Radiosurgery Alone vs Radiosurgery With Whole Brain Radiation Therapy on Cognitive Function in Patients With 1 to 3 Brain Metastases: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 316:401–409. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.9839>
3. Sahgal A, Aoyama H, Kocher M, Neupane B, Collette S, Tago M et al (2015) Phase 3 trials of stereotactic radiosurgery with or without whole-brain radiation therapy for 1 to 4 brain metastases: Individual patient data meta-analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 91:710–717. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2014.10.024>
4. Specht HM, Kessel KA, Oechsner M, Meyer B, Zimmer C, Combs SE (2016) HFSRT of the resection cavity in patients with brain metastases. *Strahlenther Onkol* 192:368–376. <https://doi.org/10.1007/s00066-016-0955-2>
5. Bilger A, Milanovic D, Lorenz H, Oehlke O, Urbach H, Schmucker M et al (2016) Stereotactic fractionated radiotherapy of the resection cavity in patients with one to three brain metastases. *Clin Neurol Neurosurg* 142:81–86. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2016.01.008>