

Morbidität und Letalität durch Meningeome nach kranialer Strahlentherapie

Anca-Ligia Grosu¹ · Jamina Tara Fennell¹

Online publiziert: 10. November 2017
© Springer-Verlag GmbH Deutschland 2017

Zielsetzung Die Morbidität und Letalität der Patienten mit Sekundärmeningeomen nach kranialer Strahlentherapie (CRT) in der Kindheit sind wenig untersucht, weshalb in dieser Arbeit neurologische Folgeerscheinungen, das Auftreten von Sekundärmalignomen und die Letalität erhoben wurden, um Empfehlungen für Screeningprogramme geben zu können.

Methodik Es handelt sich um eine retrospektive Kohortenstudie im Rahmen der Childhood Cancer Survivor Study mit einem longitudinalen Follow-up von 4221 Überlebenden mit CRT, die im Zeitraum von 1970 bis 1986 in 26 Institutionen in den Vereinigten Staaten behandelt wurden. Mittels Fragebögen und Krankenakten wurde erhoben, ob die Diagnose eines Meningeoms gestellt wurde, wann neurologische Folgeerscheinungen auftraten und welche Faktoren das Auftreten von Symptomen und Sekundärmeningeomen beeinflussten.

Ergebnisse Von 4221 Überlebenden entwickelten 169 Studienteilnehmende insgesamt 199 Meningeome. Der durchschnittliche Zeitraum zwischen Erstmalignom und Diagnose eines Meningeoms betrug 22 Jahre (Spanne 5–37 Jahre). Die kumulative Inzidenz, ein Sekundärmeningeom bis zum

40. Lebensjahr zu bekommen, belief sich auf 5,6 % (95 %-Konfidenzintervall [KI] 4,7–6,7 %). Strahlendosen zwischen 20 und 29,9 Gy (Hazard Ratio [HR] 1,6; 95 %-KI 1,0–2,6) und größer oder gleich 30 Gy (HR 2,6; 95 %-KI 1,6–4,2) waren im Vergleich zu Dosen im Bereich von 1,5–19,9 Gy mit einem erhöhten Risiko für die Diagnose eines Meningeoms verbunden ($P < 0,001$). Bei 30 von 149 Patienten (20 %) trat 6 Monate vor und nach Diagnose des Meningeoms mindestens ein neurologisches Symptom auf, nämlich Krampfanfälle (8,3 %), auditorische, vestibuläre und visuelle Defizite (6 %), fokale neurologische Dysfunktionen (7,1 %) oder starke Kopfschmerzen (5,3 %). Lag die Diagnose des Primärmalignoms länger als 5 Jahre zurück, war das Auftreten eines Sekundärmeningeoms ein Risikofaktor für neurologische Folgeerscheinungen: Krampfanfälle (HR 10,0; 95 %-KI 7,0–15,3), auditorische, vestibuläre und visuelle Defizite (HR 2,3; 95 %-KI 1,3–4,0), fokale neurologische Dysfunktionen (HR 4,9; 95 %-KI 3,2–7,5), und starke Kopfschmerzen (HR 3,2; 95 %-KI 1,9–5,4). Bei einem durchschnittlichen Follow-up von 72 Monaten nach Diagnose des Sekundärmeningeoms (Spanne 3,8–395 Monate) verstarben 22 Patienten (13 %), wobei in 6 Fällen das Meningeom die Todesursache war.

Schlussfolgerung der Autoren Nach CRT in der Kindheit treten in der Folge vermehrt Meningeome auf. Besonders hohes Risiko haben weibliche Patienten, sehr junge Patienten bei Diagnose des Erstmalignoms oder Patienten mit hohen Strahlendosen im Bereich des zentralen Nervensystems (ZNS). Patienten, die Sekundärmeningeome entwickeln, haben eine hohe Rate an neurologischen Folgeerscheinungen und eine erhöhte Letalität.

Originalpublikation Bowers DC, Chaya S, Moskowitz JF, Chou, Mazewski CM et al (2017) Morbidity and mortality associated with meningioma after cranial radiotherapy: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol* 35:1570–76

✉ Prof. Dr. med. Anca-Ligia Grosu
anca.grosu@uniklinik-freiburg.de

Jamina Tara Fennell
jamina.tara.fennell@uniklinik-freiburg.de

¹ Klinik für Strahlenheilkunde, Universitätsklinik Freiburg, Robert-Koch-Str. 3, 79106 Freiburg, Deutschland

Kommentar

Schon in der Nachbeobachtung der Überlebenden der Atombombenkatastrophe von Hiroshima und Nagasaki waren Meningeome der häufigste Hirntumor bei Frauen [1], wobei hier natürlich die Strahlenexposition schwierig zu rekonstruieren ist. Es gibt etliche Fallberichte und Analysen in kleineren Patientenkollektiven, die ein Auftreten von Sekundärmeningeomen nach CRT in der Kindheit beschreiben. Die Untersuchung der Childhood Cancer Survivor Study hat den Anspruch, bessere Angaben zur Morbidität und Letalität dieser Patienten zu machen, aus denen sich Empfehlungen für Screeningprogramme ableiten lassen.

Die Stärke dieser Arbeit liegt im großen Patientenkollektiv, das aus 26 Institutionen akquiriert wurde. Dies mag erklären, warum zum ersten Mal ein signifikant höheres Auftreten von Sekundärmeningeomen bei Frauen außerhalb der Kohorte der Überlebenden nach Atombombenabwürfen gesehen wurde. Die Arbeit hat ihren Anspruch in der Hinsicht erfüllt, als man anhand der Ergebnisse eine Hochrisikogruppe, nämlich Frauen, die sehr früh in der Kindheit mit einer Dosis von >20 Gy im Kopf bestrahlt wurden, definieren kann. Eine mediane Latenzzeit von über 20 Jahren und ein kontinuierlicher Anstieg der Inzidenz mit der Länge des Beobachtungszeitraums wurden bereits in anderen Arbeiten beschrieben [2–5].

Wie jede retrospektive Studie, die hauptsächlich auf der Auswertung von Fragebögen beruht, ist die Datenerhebung insbesondere hinsichtlich der Erfassung der neurologischen Folgeerscheinungen fehleranfällig.

Ein weiterer Aspekt, der einem bei allen Analysen, die sich mit Sekundärmeningeomen nach CRT beschäftigen, gewahr sein muss, ist, dass man letztlich die späten Nebenwirkungen von mittlerweile teils obsoleten Behandlungsmethoden untersucht. So hat über die Zeit eine Dosisdeeskalation der prophylaktischen Strahlentherapie des ZNS bei Patienten mit akuter lymphatischer Leukämie stattgefunden, wenn sie nicht überhaupt komplett durch die intrathekale Chemotherapie ersetzt wurde. Letztere führt allerdings auch zu Sekundärmeningeomen [3]. Die heutzutage konformalen Bestrahlungspläne werden wahrscheinlich einen Einfluss auf die Entwicklung von Sekundärtumoren haben, da man beobachtet hat, dass diese meistens außerhalb des Hochdosisbereichs auftreten [6].

Ein wesentlicher Aspekt, der für die Morbidität der Patienten nicht unerheblich ist und der in dieser Arbeit kaum Erwähnung findet, ist die Therapie der Sekundärmeningeome. In den meisten Studien ist die Resektion die Therapie der Wahl, wonach allerdings die Rezidivraten teilweise sehr hoch sind [7]. Hier wäre die Histologie interessant und ihre Beziehung zum Rezidivrisiko. Es gibt Arbeiten, in denen ein größerer Anteil von atypischen Meningeomen beschrieben wurde [2, 5, 7]. Molekulargenetisch unterschei-

den sich die Sekundärmeningeome nach CRT im Mutationsprofil von den sporadisch auftretenden. So wurde z. B. vermehrt ein Rearrangement im *NF2*-Gen gesehen [8], was die schlechteren Kontrollraten erklären könnte. Da es sich um Patienten mit sehr großem Zeitabstand zur primären Strahlentherapie handelt, ist eine erneute Strahlentherapie in stereotaktischer Lagerung grundsätzlich gut möglich; leider gibt es dazu bei den Sekundärmeningeomen kaum Daten.

Abschließend muss man das Auftreten von Sekundärmeningeomen im Verhältnis zur in der Kindheit behandelten, lebensbedrohlichen Malignomkrankungen sehen. Angesichts dessen ist eine Sekundärmeningeomrate von 6 % bis zum 40. Lebensjahr mit einem anschließenden 5-Jahres-Überleben von 77,6–91 % durchaus akzeptabel [4, 5].

Fazit

Um den Nutzen eines Malignomscreenings von Patienten nach CRT in der Kindheit zu evaluieren, bedarf es prospektiver Studien. Es ist anzunehmen, dass zumindest die Häufigkeit und Stärke von Krampfanfällen gesenkt werden kann, wenn ein Sekundärmalignom frühzeitig erkannt wird. Ob sich dies allerdings auf die Überlebenschancen auswirkt, ist unklar. Kleinere Tumoren können sowohl durch Operation als auch durch Rebestrahlung besser kontrolliert werden als große, infiltrierend wachsende Meningeome. In diesem Sinne wäre eine Frühdiagnose der durch Strahlentherapie induzierten Meningeome auf jeden Fall sinnvoll.

Anca-Ligia Grosu und Jamina Tara Fennell, Freiburg

Interessenkonflikt A.-L. Grosu und J.T. Fennell geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Yonehara S, Brenner AV, Kishikawa M, Inskip PD et al (2004) Clinical and epidemiologic characteristics of first primary tumors of the central nervous system and related organs among atomic bomb survivors in Hiroshima and Nagasaki, 1958–1995. *Cancer* 101(7):1644–1654
2. Morgenstern PF, Shah K, Dunkel IJ, Reiner AS et al (2016) Meningioma after radiotherapy for malignancy. *J Clin Neurosci* 30:93–97
3. Taylor AJ, Little MP, Winter DL, Sugden E et al (2010) Population-based risks of CNS tumors in survivors of childhood cancer: the British Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol* 28(36):5287–5293
4. Galloway TJ, Indelicato DJ, Amdur RJ, Swanson EL et al (2012) Second tumors in pediatric patients treated with radiotherapy to the central nervous system. *Am J Clin Oncol* 35(3):279–283
5. Yamanaka R, Hayano A, Kanayama T (2017) Radiation-induced meningiomas: an exhaustive review of the literature. *World Neurosurg* 97:635–644.e8

6. Vinchon M, Leblond P, Caron S, Delestret I et al (2011) Radiation-induced tumors in children irradiated for brain tumor: a longitudinal study. *Childs Nerv Syst* 27(3):445–453
7. Felicetti F, Fortunati N, Garbossa D, Biasin E et al (2015) Meningiomas after cranial radiotherapy for childhood cancer: a single institution experience. *J Cancer Res Clin Oncol* 141(7):1277–1282
8. Agnihotri S, Suppiah S, Tonge PD, Jalali S et al (2017) Therapeutic radiation for childhood cancer drives structural aberrations of NF2 in meningiomas. *Nat Commun* 8(1):186

Postoperative Strahlentherapie beim Prostatakarzinom

Noch kein genetischer Risikoscore für die klinische Routine

Tobias Finazzi¹ · Frank Zimmermann¹

Online publiziert: 21. November 2017
© Springer-Verlag GmbH Deutschland 2017

Hintergrund Trotz nachgewiesenen onkologischen Nutzens erhält nur eine Minderheit der Patienten mit Prostatakarzinom und Risikofaktoren eine unmittelbare adjuvante Radiotherapie (aRT). Dalela und Mitautoren untersuchten, ob eine Risikostratifikation unter Einschluss eines etablierten genetischen Risikoscores diejenigen Patienten selektionieren kann, welche von einer adjuvanten Radiotherapie profitieren.

Patienten und Methodik Die retrospektive Untersuchung umfasste eine Kohorte von 512 Prostatakarzinompatienten mit Risikofaktoren (\geq pT3a, positiver Resektionsrand und/oder Lymphknotenbefall), welche zwischen 1990 und 2010 an vier akademischen Zentren in den USA eine radikale Prostatektomie erhielten und postoperativ einen nichtdetektierbaren PSA-Wert erreichten. Die Patienten wurden entweder mit einer aRT (definiert als Durchführung einer pelvinen Strahlentherapie innerhalb von 12 Monaten nach Prostatektomie bei prostataspezifischem Antigen [PSA] $<0,2$ ng/ml) oder einer beobachtenden Strategie mit Salvage-Radiotherapie (sRT) im Falle eines biochemischen Rezidivs behandelt. Neben den etablierten prognostischen Faktoren wurde bei allen Patienten der Decipher-Score bestimmt, ein auf dem Genexpressionsmuster der Tumoren

basierender Risikoscore. Anhand einer multivariaten Analyse (Cox-Regression) wurde schließlich ein Nomogramm entwickelt, welches basierend auf den prognostischen und prädiktiven Faktoren das Risiko für das Auftreten von bi-optisch und/oder radiologisch dokumentierten Metastasen im Sinne eines klinischen Rezidivs mit und ohne aRT abschätzen lässt.

Ergebnisse Insgesamt hatten 21,9 % der Patienten eine aRT erhalten, wobei diese die Rezidivrate nach 10 Jahren gegenüber der Beobachtungsstrategie (mit dann sRT in 42 % der Fälle) signifikant senken konnte: 4,9 % vs. 17,4 % ($p < 0,001$). Ein Tumorstadium pT3b/pT4b, Gleason-Score ≥ 8 , Lymphknotenbefall und ein Decipher-Score $>0,6$ konnten allesamt als unabhängige Prädiktoren für ein klinisches Rezidiv identifiziert werden ($p < 0,01$). Die kumulative Anzahl an vorgenannten Risikofaktoren war 0, 1, 2 und 3–4 bei je 46,5 %, 28,9 %, 17,2 % bzw. 7,4 % der Patienten. Die aRT verhinderte dabei ein klinisches Rezidiv bei Patienten mit ≥ 2 Risikofaktoren (Senkung der 10-Jahres-Rezidivrate von 42 auf 10,1 %; $p = 0,012$), nicht jedoch bei < 2 Risikofaktoren ($p = 0,18$). Anhand des mit der Arbeit publizierten Nomogramms kann die Rezidivrate mit und ohne aRT nach 5 und 10 Jahren individuell abgeschätzt werden.

Schlussfolgerung der Autoren Eine Therapieentscheidung basierend auf dem erarbeiteten Modell kann helfen, Überbehandlungen zu vermeiden und gleichzeitig diejenigen Risikopatienten zu selektionieren, welche von einer aRT profitieren (ca. 25 % der Patienten in der untersuchten Kohorte).

Originalpublikation Dalela D, Santiago-Jiménez M, Yousefi K et al (2017) Genomic classifier augments the role of pathological features in identifying optimal candidates for adjuvant radiation therapy in patients with prostate cancer: development and internal validation of a multivariable prognostic model. *J Clin Oncol* 35:JCO.2016.69.991. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.69.9918>

✉ Prof. Dr. med. Frank Zimmermann
frank.zimmermann@usb.ch

¹ Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie,
Universitätsspital Basel, Petersgraben 4, 4031 Basel, Schweiz

Kommentar

Die Schwierigkeit der Patientenselektion sowie der Interpretation der hierzu vorliegenden randomisierten Studien mit günstigen Ergebnissen zugunsten der adjuvanten Strahlentherapie spiegelt sich in der Beobachtung wieder, dass nur eine Minderheit der Patienten mit Risikofaktoren eine aRT erhält [2–6]. Durch Entwicklung von zunehmend differenzierten prognostischen und prädiktiven Modellen wird nun auch in der Arbeit von Dalela et al. [1] versucht, das Rezidivrisiko präziser zu definieren und damit eine individualisierte therapeutische Entscheidungsfindung zu ermöglichen. Der Decipher-Score ist ein von der Firma Genome DX Biosciences entwickelter Test, welcher mit Hilfe der Analyse des Expressionsmusters von 22 definierten Genen am Tumorgewebe die Aggressivität eines Prostatakarzinoms abschätzen soll. In den letzten Jahren hatten retrospektive Studien bereits nachweisen können, dass ein höherer Decipher-Score (angegeben als kontinuierliche Variable von 0–1) mit dem Metastasierungs- und Progressionsrisiko des Prostatakarzinoms korreliert, was in derselben Ausgabe des *Journal of Clinical Oncology* anhand einer Metaanalyse der Daten nochmals bekräftigt wird [7]. Eine retrospektive Untersuchung hatte ebenfalls bereits einen Vorteil der aRT gegenüber der sRT bei Patienten mit Decipher-Score $\geq 0,4$ gezeigt, wobei diese Ergebnisse – bei Ausschluss von Patienten, die unter Observation keine sRT benötigten – jedoch nur von eingeschränktem klinischen Nutzen waren [8].

Dalela et al. gingen nun einen Schritt weiter, indem sie den Decipher-Score mit bewährten und in der klinischen Praxis eingesetzten histopathologischen Risikofaktoren kombinierten [9]. Durch diese Kombination der signifikanten Risikofaktoren Decipher-Score $> 0,6$, Tumorstadium T3b/T4, Gleason-Score ≥ 8 und Lymphknotenbefall konnten sie in der aktuellen Arbeit eine Diskrimination erzielen, die durchaus überzeugt: So fällt die NNT („number needed to treat“) zur Verhinderung eines klinischen Rezidivs nach 10 Jahren für die aRT bei ≥ 2 Risikofaktoren auf 3,1 ab, was einer deutlichen Verbesserung gegenüber einer Patientenselektion nach klassischen Kriterien aus den randomisierten Studien entspricht (NNT ca. 10; [1–4]).

Aufgrund der retrospektiven Natur der Studie sind selbstredend einige Limitationen zu nennen. Da das Patientenkollektiv aus einem Behandlungszeitraum von 1990 bis 2010 stammt, müssen verschiedene Störfaktoren angenommen werden: Downstaging durch Verbreitung des PSA-Screenings, Evolution der adjuvanten Therapien und Modifikation des Gleason-Grading im Jahr 2005. Hinzu kommt, dass das sehr heterogene Patientengut letztlich doch klein ist: lediglich 62 Patienten erlebten ein Metastasenrezidiv, was etwa einen potenziell interessanten Vergleich von früher und später sRT (Letztere definiert durch PSA $> 0,5$ ng/ml) in der Observationsgruppe unmöglich macht. Auch war die

Form der Strahlentherapie jedem Arzt freigestellt und wurde in den zitierten Originalarbeiten auch nicht dargelegt und somit auch nicht berücksichtigt. Dies betrifft die Wahl der Dosis, der Technik und des Zielvolumens. Bei etwa gleichmäßigem Anteil von früher und später sRT in der Observationsgruppe erfolgte diese nach heutigem Kenntnisstand bei einem medianen PSA von 0,55 ng/ml (Spanne 0,33–1,40 ng/ml) zudem eher spät, was die Aussagekraft bezüglich des Vorteils der aRT (begonnen bis zu 10,6 Monate nach Prostatektomie; median 4,8 Monate) im Modell schmälert [10]. Über den Zeitraum von mehr als 20 Jahren hat sich zudem die Sensitivität des Tests beträchtlich verbessert. Es fällt des Weiteren auf, dass eine R1-Resektion nicht signifikant mit dem Rezidivrisiko assoziiert war und entsprechend auch nicht Eingang in das Nomogramm fand, wenn auch dieser Risikofaktor in Hinblick auf seine Bedeutung noch heute kontrovers diskutiert wird. Sicher beeinflusst der unterschiedliche Einsatz der postoperativen hormonellen Therapie zusätzlich das Endergebnis. Details zur Selektion der Patienten für adjuvante Therapien fehlen in der Methodenbeschreibung der hinterlegten Originalpublikationen gänzlich. Dies muss die Aussagekraft des Prognosescores beeinflussen [1]. Zur Klärung dieser offenen Fragen wäre eine größere Patientenzahl mit homogenerer und nachvollziehbarer Selektion im Hinblick auf ein robusteres und womöglich differenzierteres Risikomodell wünschenswert gewesen.

Zuletzt fehlt der Arbeit eine klare Aussage hinsichtlich des Zusatznutzens des Decipher-Scores gegenüber dem rein klinisch-pathologischen Modell. So beträgt die Voraussagekraft für ein Metastasenrezidiv nach 5 Jahren für das Nomogramm 85 % gegenüber 79 % beim rein klinisch-pathologischen Modell mit überlappenden Konfidenzintervallen.

Fazit

Auch wenn selbstredend die Entwicklung von einfach nutzbaren prognostischen Tools für die Entscheidungsfindung von Ärzten und Patienten insbesondere beim Prostatakarzinom sehr zu begrüßen ist, müssen aber durchaus kostenintensive Analysen wie der Decipher-Score erst noch ihren Zusatznutzen unter Beweis stellen, dies besonders auch aus gesundheitsökonomischem Blickwinkel. Erst dann ist ein Durchbruch für den klinischen Alltag zu erwarten und ihr regelmäßiger Einsatz gerechtfertigt.

Tobias Finazzi und Frank Zimmermann, Basel

Interessenkonflikt T. Finazzi und F. Zimmermann geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Dalela D, Santiago-Jiménez M, Yousefi K et al (2017) Genomic classifier augments the role of pathological features in identifying optimal candidates for adjuvant radiation therapy in patients with prostate cancer: development and internal validation of a multivariable prognostic model. *J Clin Oncol* 35(69):991. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.69.9918>
2. Thompson IM, Tangen CM, Paradelo J et al (2009) Adjuvant radiotherapy for pathological T3N0M0 prostate cancer significantly reduces risk of metastases and improves survival: long-term followup of a randomized clinical trial. *J Urol* 181:956–962. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2008.11.032>
3. Bolla M, Van Poppel H, Tombal B et al (2012) Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy for high-risk prostate cancer: long-term results of a randomised controlled trial (EORTC trial 22911). *Lancet* 380:2018–2027. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61253-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61253-7)
4. Wiegel T, Bottke D, Steiner U et al (2009) Phase III postoperative adjuvant radiotherapy after radical prostatectomy compared with radical prostatectomy alone in pT3 prostate cancer with postoperative undetectable prostate-specific antigen: ARO 96-02/AUO AP 09/95. *J Clin Oncol* 27:2924–2930. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.18.9563>
5. Kalbasi A, Swisher-Mcclure S, Mitra N et al (2014) Low rates of adjuvant radiation in patients with nonmetastatic prostate cancer with high-risk pathologic features. *Cancer* 120:3089–3096. <https://doi.org/10.1002/cncr.28856>
6. Sineshaw HM, Gray PJ, Efstathiou JA, Jemal A (2015) Declining use of radiotherapy for adverse features after radical prostatectomy: results from the national cancer data base. *Eur Urol* 68:768–774. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2015.04.003>
7. Spratt DE, Yousefi K, Dehesi S et al (2017) Individual patient-level meta-analysis of the performance of the decipher genomic classifier in high-risk men after prostatectomy to predict development of metastatic disease. *J Clin Oncol*. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.70.2811>
8. Den RB, Yousefi K, Trabulsi EJ et al (2015) Genomic classifier identifies men with adverse pathology after radical prostatectomy who benefit from adjuvant radiation therapy. *J Clin Oncol* 33:944–951. <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.59.0026>
9. Lughezzani G, Budäus L, Isbarn H et al (2010) Head-to-head comparison of the three most commonly used preoperative models for prediction of biochemical recurrence after radical prostatectomy. *Eur Urol* 57:562–568. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2009.12.003>
10. Stish BJ, Pisansky TM, Harmsen WS et al (2016) Improved metastasis-free and survival outcomes with early salvage radiotherapy in men with detectable prostate-specific antigen after prostatectomy for prostate cancer. *J Clin Oncol* 34:3864–3871. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.68.3425>

Konventionelle oder akzeleriert-hyperfraktionierte simultane Radiochemotherapie beim kleinzelligen Lungenkarzinom im Stadium „limited disease“?

Susanne Frosch¹ · Esther G. C. Troost^{1,2,3,4}

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

Hintergrund Kleinzellige Lungenkarzinome sind durch eine schnelle Tumorverdopplungsrate, frühe Metastasierung und hohe Ansprechrate auf Bestrahlung und Chemotherapie gekennzeichnet. Die simultane Radiochemotherapie (RCT) ist der Therapiestandard im Stadium „limited disease“. Aktuell besteht allerdings noch eine Kontroverse über den Bestrahlungsablauf und die optimale Bestrahlungsdosis. Bisherige Studien zeigten die Überlegenheit einer akzeleriert-hyperfraktionierten Bestrahlung mit täglich 2 Fraktionen im Vergleich zur konventionell fraktionierten Bestrahlung mit täglich einer Fraktion, jedoch auf Kosten von mehr Toxizität [1]. Allerdings war in dieser Untersuchung die Gesamtdosis in beiden Gruppen gleich, und Kritiker postulieren, dass eine höhere Gesamtdosis im kon-

ventionellen Therapiearm die Ergebnisse hätte verbessern können.

Patienten und Methoden Die CONVERT-Studie war eine randomisierte, nichtverblindete Überlegenheitsstudie der Phase III. Erwachsene Patienten mit zytologisch oder histologisch gesichertem, kleinzelligem Lungenkarzinom im Stadium „limited disease“ wurden bei sehr gutem bis mäßigem Allgemeinzustand (Performance-Status der Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG 0–2) und adäquater Lungenfunktion eingeschlossen. Die Patienten wurden an 73 Zentren in 8 Ländern rekrutiert und in einen der beiden Behandlungsarme randomisiert: Entweder erhielten sie die Bestrahlung akzeleriert-hyperfraktioniert bis zu einer Gesamtdosis von 45 Gy in 30 Fraktionen mit 2 Fraktionen zu je 1,5 Gy pro Tag über 19 Tage oder konventionell bis zu einer Gesamtdosis von 66 Gy in 33 Fraktionen über 45 Tage mit 2 Gy pro Tag und Fraktion. Begonnen wurde am Tag 22 nach Beginn der Chemotherapie mit Cisplatin/Etoposid. In beiden Gruppen wurden dreiwöchentlich insgesamt 4–6 Zyklen verabreicht. Der Therapiearm wurde nicht verblindet. Stratifiziert wurde nach Institution, geplanten Chemotherapiezyklen und Allgemeinzustand. Primärer Endpunkt der modifizierten Intention-to-treat-Analyse war das Gesamtüberleben, das als Zeitraum von der Randomisierung bis zum Tod definiert war. Ein 12 % höheres Gesamtüberleben nach 2 Jahren im konventionell fraktionierten Arm im Vergleich zum akzelerierten Arm wurde als klinisch signifikant angenommen, um die Überlegenheit des konventionellen Schemas zu demonstrieren.

Ergebnisse Zwischen dem 7. April 2008 und dem 29. November 2013 wurden 547 Patienten in die Studie eingeschlossen. Davon erhielten 274 Patienten die akzeleriert-hyperfraktionierte und 273 die konventionell fraktionier-

Originalpublikation Faivre-Finn C, Snee M, Ashcroft L et al (2017) Concurrent once-daily versus twice-daily chemoradiotherapy in patients with limited-stage small-cell lung cancer (CONVERT): an open-label, phase 3, randomised, superiority trial. *Lancet Oncol* 18:1116–1125

✉ Susanne Frosch
susanne.frosch@uniklinikum-dresden.de

- ¹ Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Medizinische Fakultät und Universitätsklinikum Carl Gustav Carus der Technischen Universität Dresden, Fetscherstraße 74, 01307 Dresden, Deutschland
- ² OncoRay – Nationales Zentrum für Strahlenforschung in der Onkologie, Medizinische Fakultät und Universitätsklinikum Carl Gustav Carus der Technischen Universität Dresden, Dresden, Deutschland
- ³ Deutsches Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK), Partnerstandort Dresden, Deutschland
- ⁴ Nationales Zentrum für Tumorerkrankungen, Partnerstandort Dresden, Dresden, Deutschland

te simultane RCT. Nach einem medianen Follow-up von 45 Monaten („interquartile range“, IQR 35–58 Monate) betrug das mittlere Gesamtüberleben 30 Monate (95 %-Konfidenzintervall [KI] 24–34 Monate) in der akzeleriert-hyperfraktionierten Gruppe im Vergleich zu 25 Monaten (95 %-KI 21–31 Monate) in der konventionellen Gruppe (Hazard Ratio für Tod in der konventionellen Gruppe betrug 1,18; 95 %-KI 0,95–1,45; $p = 0,14$). Das 2-Jahres-Gesamtüberleben betrug 56 % (95 %-KI 50–62 %) in der akzeleriert-hyperfraktionierten Gruppe und 51 % (95 %-KI 45–57 %) in der konventionellen Gruppe (der absolute Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen betrug 53 %; 95 %-KI –3,2–13,7 %). Die meisten Toxizitäten waren vergleichbar bei beiden Gruppen. Die häufigste chemotherapiebedingte Nebenwirkung vom Grad 3–4 war die Neutropenie. Diese lag bei 74 % in der akzeleriert-hyperfraktionierten Gruppe verglichen mit 65 % in der konventionellen Gruppe. Lediglich Grad-4-Neutropenien traten in der akzeleriert-hyperfraktionierten Gruppe mit 49 % vs. 38 % signifikant häufiger auf ($p = 0,05$). Bezüglich der bestrahlungsassoziierten Nebenwirkungen gab es keinen Unterschied zwischen den Ösophagitiden Grad 3–4 (jeweils 19 % in beiden Armen; $p = 0,85$) und den Pneumonitiden Grad 3–4 (3 % vs. 2 %; $p = 0,70$). Insgesamt starben 11 Patienten an therapieassoziierten Ursachen (3 in der akzeleriert-hyperfraktionierten Gruppe und 8 in der konventionellen Gruppe).

Schlussfolgerung der Autoren Die akzeleriert-hyperfraktionierte Strahlentherapie sollte weiterhin als Standardtherapie für diese Patientengruppe angesehen werden, denn die Ergebnisse bezüglich des Gesamtüberlebens unterscheiden sich zwischen den Gruppen nicht. Außerdem waren die Nebenwirkungen in beiden Gruppen vergleichbar und weniger als erwartet. Die Studie war darauf angelegt, die Überlegenheit der einmal täglichen Strahlentherapie zu zeigen und nicht die Gleichwertigkeit beider Strahlentherapie-schemata.

Kommentar

Bekanntermaßen haben kleinzellige Bronchialkarzinome eine ungünstige Prognose. Sie metastasieren frühzeitig oder sind bei Diagnosestellung lokal bereits meist derart fortgeschritten, dass sie einer kurativen Therapie nicht mehr zugänglich sind. Sofern ein kurativer Ansatz im Stadium „limited disease“ aber möglich erscheint, stellt die simultane Radiochemotherapie (RCT) das Behandlungsregime der Wahl dar. Allerdings gibt es kontroverse Ansichten, was den Ablauf der Therapie angeht. Die bis dato bedeutendste Studie in diesem Zusammenhang ist die von Turrisi et al. [1], welche bereits 1999 veröffentlicht wurde. Hier war das Gesamtüberleben nach 2 Jahren im akzeleriert-

hyperfraktionierten Arm mit 47 % signifikant höher als im konventionellen Arm mit 41 % ($p = 0,04$; die Hazard Ratio für Tod in der konventionellen Gruppe betrug 1,2; 95 %-KI 1–1,6). Allerdings gab es einige Kritikpunkte an der Studie, sodass keine einheitliche Standardtherapie etabliert werden konnte. Die CONVERT-Studie griff dieses Thema auf und untersuchte es in einer großen multizentrischen, randomisierten Phase-III-Studie [2]. Eine Patientengruppe wurde analog der Turrisi-Studie [1] akzeleriert-hyperfraktioniert bis 45 Gy zweimal täglich bestrahlt, die andere normal fraktioniert, aber nicht wie bei Turrisi et al. [1] nur bis 45 Gy, sondern bis 66 Gy. Von dieser Gesamtdosis weiß man, dass sie bei nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinomen im Stadium IIB–IIIB eine gute Wirksamkeit mit einem akzeptablen Nebenwirkungsprofil hat. Mit den Ergebnissen der aktuellen Studie konnte die Hypothese der Überlegenheit der normofraktionierten Bestrahlung nicht bestätigt werden. Das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben unterscheiden sich nicht und waren sogar im akzeleriert-hyperfraktionierten Arm etwas besser, wenn auch nicht statistisch signifikant. Allerdings, und das betonen auch die Autoren, war die Studie nicht auf Nichtüberlegenheit ausgelegt, sodass sie den Schluss über eine Gleichwertigkeit beider Behandlungsarme nicht zulässt. Darüber hinaus war eines der Argumente gegen die akzeleriert-hyperfraktionierte Bestrahlung immer wieder die höhere Toxizität bei diesem Schema. Bei Turrisi et al. [1] hatte sich eine Grad-3-Ösophagitis bei 27 % der Patienten im akzeleriert-hyperfraktionierten Arm gezeigt im Vergleich zu 11 % im normal fraktionierten Arm ($p < 0,001$). Diese Unterschiede wurden in der CONVERT-Studie nicht bestätigt, sondern die Toxizitäten waren größtenteils vergleichbar und insgesamt deutlich geringer als erwartet. Faivre-Finn et al. [2] führen das vor allem auf die neueren Bestrahlungstechniken (3-D-konformale Bestrahlungsplanung, selektiv nodale Bestrahlung), die genaueren Planungsmöglichkeiten mittels Positronenemissionstomographie-Computertomographie (PET-CT; wenn auch nicht fakultativ in dieser Studie) und die verbesserte Supportivtherapie zurück.

Besonders interessant sind die vorliegenden Studienergebnisse auch aus strahlenbiologischer Sicht, denn die Ergebnisse weisen auf einen beträchtlichen Einfluss des Zeitfaktors bei der Strahlentherapie des kleinzelligen Lungenkarzinoms hin. Ähnliche Phänomene sind bereits von anderen Tumoren bekannt, so z. B. bei Kopf-Hals-Tumoren und nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinomen [3, 4]. Mögliche Ansätze zur Kompensation der Repopulation wären ein akzeleriertes Schema mit 6–10 Fraktionen in der Woche, wie seit Turrisi et al. [1] angewandt, eine hypofraktionierte Bestrahlung, eine Dosisescalation oder die simultane Chemotherapie. Verschiedene retrospektive Untersuchungen, u. a. von Zhang et al. [5], zeigten keinen Unterschied im Gesamtüberleben bei einer hypofraktio-

nierten Bestrahlung im Vergleich mit einer konventionellen Therapie. Der Vorteil einer einmal täglichen Bestrahlung gegenüber einer akzeleriert-hyperfraktionierten Bestrahlung liegt in der besseren ambulanten Durchführbarkeit. Bei einer Bestrahlung mit 2–3 Fraktionen pro Tag muss außerdem ein Mindestabstand von 6 h zwischen den jeweiligen Bestrahlungen eingehalten werden [6]. Dazu muss das Bestrahlungszentrum über hinreichend lange Öffnungszeiten und eventuell ein Zweischichtsystem verfügen. So ist eine mäßig akzelerierte Therapie mit 6 Fraktionen in der Woche bei Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich eine alternative Möglichkeit zur Kompensation des Zeitfaktors [7, 8]. Die vorliegenden Daten legen nahe, dass dies in ähnlicher Weise auch auf das kleinzellige Lungenkarzinom zutreffen könnte.

Es gibt verschiedene Metaanalysen, die zeigen, dass eine kurze Gesamtbehandlungsdauer mit frühzeitiger intrathorakaler Bestrahlung das Gesamtüberleben verbessert [9]. Eine dritte Strategie könnte die Dosiseskulation sein. Bogart et al. [10] führten bereits 2004 eine klinische Studie mit einer intrathorakalen Bestrahlung von 70 Gy durch, aber einem etwas anderen Chemotherapieregime. Das 2-Jahres-Gesamtüberleben lag dort bei 48 % und war damit vergleichbar mit dem Gesamtüberleben in der Turrisi-Studie [1]. Allerdings ist das Ergebnis wahrscheinlich bedingt durch das damalige Staging; zudem war die Bestrahlungsdosis niedriger als in der aktuellen CONVERT-Studie [1, 2].

Fazit

Beim kleinzelligen Lungenkarzinom im Stadium „limited disease“ ist die konventionell fraktionierte RCT mit Cisplatin/Etoposid auch trotz deutlich höherer Gesamtdosis dem akzeleriert-hyperfraktionierten Behandlungsschema nicht überlegen. Dem liegt wahrscheinlich eine ausgeprägte Repopulation zugrunde, was für die Anwendung des akzeleriert-hyperfraktionierten Regimes als Standard spricht. Mit Letzterem liegen langjährige Erfahrungen ohne deutlich erhöhte Toxizitäten im Vergleich zur konventionellen Fraktionierung vor. Allerdings sind die Langzeitergebnisse bei diesem Tumor nach wie vor unbefriedigend, sodass weitere Studien zur Therapieoptimierung nötig sind, mutmaßlich in Kombination mit Immuntherapeutika [11, 12].

Susanne Frosch und Esther G.C. Troost, Dresden

Interessenkonflikt S. Frosch und E.G.C. Troost geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Turrisi AT 3rd, Kim K, Blum R et al (1999) Twice-daily compared with once-daily thoracic radiotherapy in limited small-cell lung cancer treated concurrently with cisplatin and etoposide. *N Engl J Med* 340:265–271
2. Faivre-Finn C, Snee M, Ashcroft L et al (2017) Concurrent once-daily versus twice-daily chemoradiotherapy in patients with limited-stage small-cell lung cancer (CONVERT): an open-label, phase 3, randomised, superiority trial. *Lancet Oncol* 18:1116–1125
3. Herrmann T, Baumann M (2005) Prolongation of latency or overall treatment time by unplanned radiation pauses. The clinical importance of compensation. *Strahlenther Onkol* 181:65–76
4. Saunders MI, Hoskin PJ, Pigott K et al (1997) Accelerated radiotherapy, carbogen and nicotinamide (ARCON) in locally advanced head and neck cancer: a feasibility study. *Radiother Oncol* 45:159–166
5. Zhang J, Fan M, Liu D et al (2017) Hypo- or conventionally fractionated radiotherapy combined with chemotherapy in patients with limited stage small cell lung cancer. *Radiat Oncol* 12:51
6. Bentzen SM, Ruifrok AC, Thames HD (1996) Repair capacity and kinetics for human mucosa and epithelial tumors in the head and neck: clinical data on the effect of changing the time interval between multiple fractions per day in radiotherapy. *Radiother Oncol* 38:89–101
7. Bentzen SM, Thames HD (1991) Clinical evidence for tumor clonogen regeneration: interpretations of the data. *Radiother Oncol* 22:161–166
8. Withers HR, Taylor JM, Maciejewski B (1988) The hazard of accelerated tumor clonogen repopulation during radiotherapy. *Acta Oncol* 27:131–146
9. Pijls-Johannesma M, De Ruyscher D, Vansteenkiste J, Kester A, Rutten I, Lambin P (2007) Timing of chest radiotherapy in patients with limited stage small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Cancer Treat Rev* 33:461–473
10. Bogart JA, Herndon JE 2nd, Lyss AP et al (2004) 70 Gy thoracic radiotherapy is feasible concurrent with chemotherapy for limited-stage small-cell lung cancer: analysis of cancer and leukemia group B study 39808. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 59:460–468
11. Arriola E, Wheeler M, Galea I et al (2016) Outcome and biomarker analysis from a multicenter phase 2 study of Ipilimumab in combination with carboplatin and etoposide as first-line therapy for extensive-stage SCLC. *J Thorac Oncol* 11:1511–1521
12. Chae YK, Pan A, Davis AA et al (2017) Recent advances and future strategies for immune-checkpoint inhibition in small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer* 18:132–140