



Die Radiotherapie des Pleuramesothelioms – Klinische Praxisleitlinie der American Society of Clinical Oncology

Christoph Süß¹ · Oliver Kölbl¹

Online publiziert: 5. September 2018
© Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2018

Hintergrund. In der hier zu kommentierenden Arbeit wird die Behandlung des Pleuramesothelioms (MPM) von einer interdisziplinären Expertenkommission der American Society of Clinical Oncology (ASCO) im Sinn einer Praxisleitlinie (für die behandelnden Ärzte) beleuchtet. Ziel der Arbeit war es, praktizierenden Ärzten eine evidenzbasierte interdisziplinäre Empfehlung zum Management und zur Behandlung des MPM zur Verfügung zu stellen.

Methode. Eine Expertenkommission der ASCO, bestehend aus Ärzten der Fachbereiche Internistische Onkologie, Thoraxchirurgie, Strahlentherapie, Pneumologie, Pathologie und Radiologie sowie Juristen, führte eine umfassende Literaturrecherche durch, die systematische Reviews, Metaanalysen, randomisierte Kontrollstudien und prospektive sowie retrospektive vergleichende Beobachtungsstudien im Zeitraum 1990–2017 einschloss. Evaluiert und verglichen wurden die Arbeiten speziell im Hinblick auf Gesamtüberleben, krankheitsfreies sowie rezidivfreies Überleben und Lebensqualität der Patienten. Die Expertenkommission nutzte gesicherte wissenschaftliche Belege ebenso wie Expertenmeinungen, um eine evidenzbasierte Leitlinienempfehlung im Hinblick auf Diagnostik, Staging, Chemotherapie, chirurgische Zytoreduktion, Strahlentherapie

und multimodale Therapie bei Patienten mit MPM auszuarbeiten.

Ergebnisse. Die Literaturrecherche erbrachte einen Umfang von 222 Studien als Grundlage, die die Evidenzbasis für diese Leitlinie bilden. Daraus wurde eine evidenzbasierte Empfehlung im Hinblick auf Diagnostik, Staging, Chemotherapie, chirurgische Zytoreduktion, Strahlentherapie und multimodale Therapie bei Patienten mit MPM erarbeitet.

Kommentar

Das MPM ist eine aggressive Tumorerkrankung mit einer weiterhin schlechten Prognose. Die Expertenkommission fasst den gegenwärtigen Stand der Wissenschaft prägnant zusammen:

Diagnostik. Zunächst sollte laut Autoren eine Gewinnung von Pleuraflüssigkeit zur zytologischen Untersuchung mithilfe Pleurapunktion, thorakoskopischer oder offener Biopsie durchgeführt werden; zudem immunhistochemische Untersuchungen mit selektiven Markern (z. B. Calretinin, Keratin 5/6 und WT1) und sicher negativen Markern (CEA, EPCAM, Claudin 4, TTF-1). Essenziell ist die histologische Unterscheidung in epitheliale, sarkomatöse und Mischtyp-tumoren.

Staging. Das Staging sollte aufgrund von Kontrastmittel – Computertomogramm (CT) des Thorax und Abdomens, gegebenenfalls des Beckens und eines Fluor-18-Desoxyglucose(FDG)-Positronenemissionstomogramms(PET)/CT erfolgen. Ein Magnetresonanztomogramm(MRT) kann zusätzlich Aufschluss über Thoraxinfiltration, Zwerchfellbefall oder Ausbreitung ins Mediastinum erbringen. Vor chirurgischer Zytoreduktion sollte eine Mediastinoskopie und/oder ein endobronchialer Ultraschall erfolgen. Um einen beidseitigen Befall auszuschließen, sollte eine kontralaterale Thorakoskopie durchgeführt werden, bei Verdacht auf

Originalpublikation Kindler HL, Ismaila N, Armato SG 3rd, Bueno R, Hesdorffer M, Jahan T, Jones CM, Miettinen M, Pass H, Rimmer A, Rusch V, Sterman D, Thomas A, Hassan R (2018) Treatment of Malignant Pleural Mesothelioma: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol Jan 18*:JCO2017766394. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.76.6394>

✉ Dr.med. Christoph Süß
christoph.suess@ukr.de

✉ Prof. Dr. med. Oliver Kölbl
oliver.koelbl@klinik.uni-regensburg.de

¹ Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie, Universitätsklinikum Regensburg, 93042 Regensburg, Deutschland

Abdominalbefall eine Laparoskopie. In der radiologischen Diagnostik (CT) sollten die für Mesotheliom modifizierten Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST) zur Anwendung kommen.

Chemotherapie. Bezüglich Chemotherapie geben die Autoren eine klare Empfehlung, um die Lebensqualität und Überlebensrate zu verbessern. Als erste Wahl rät die Expertenkommission zu Pemetrexed plus einer platinhaltigen Substanz (4–6 Zyklen), gegebenenfalls in Kombination mit Bevacizumab. Zu beachten sind dabei Kontraindikationen wie schlechter Performance-Status (PS2), kardiovaskuläre Risikofaktoren, Alter über 75 Jahre, Blutungs- oder Thromboserisiken. Die Chemotherapie kann im multimodalen Kontext als prä- oder postoperative Option gewählt werden. In der Zweitlinientherapie wird Vinorelbin empfohlen. Dies befürwortet ebenso die aktuelle National-Comprehensive-Cancer-Network(NCCN)-Leitlinie, zudem führt sie die Therapie mit Nivolumab mit und ohne Ipilimumab an.

Chirurgie. Während Patienten im Frühstadium mit MPM laut Meinung der Experten einer maximalen chirurgischen Zytoreduktion und anschließend im Sinn einer multimodalen Therapie einer adjuvanten Chemotherapie und/oder Radiotherapie zugeführt werden sollen, ist bei Patienten mit transdiaphragmatischem Befall, multifokaler Thoraxwandinfiltration, histologisch gesichertem kontralateralem Mediastinalbefall oder supraklavikulärer Lymphknoten(LK)-Beteiligung vor der Operation zunächst eine neoadjuvante Behandlung indiziert. Kontraindikationen sind ein weiterhin bestehender kontralateraler (N3) oder supraklavikulärer Befall (N3). Zudem sollten Patienten bei histologisch gesichertem sarkomatösem Mesotheliom keine Maximalchirurgie erhalten. Bei ipsilateralem Mediastinal-LK-Befall sollte eine maximale chirurgische Zytoreduktion nur im Kontext einer multimodalen Therapie (optimalerweise im Rahmen von klinischen Studien) erfolgen. Als untermaximale Zytoreduktion verstehen die Autoren die extrapleurale Pneumonektomie (EPP) oder lungenerhaltende Maßnahmen (Pleurektomie/Dekortikation [P/D], „extended“ P/D), wobei letztere zunächst anzustreben sind. Die Autoren geben noch eine Reihe weiterer Empfehlungen für die chirurgische Therapie je nach klinischer Situation und Allgemeinbefinden des Patienten.

Radiotherapie. Die interdisziplinäre Expertenkommission der ASCO versucht, die Empfehlung zur Radiotherapie des MPM in Form von klinischen Fragestellungen bzw. Aussagen zu beantworten:

1. Der prophylaktischen Radiotherapie von Zugangswegen zur Vermeidung von Stichkanalmetastasierungen

steht die Expertenkommission skeptisch gegenüber. Diese sollte nicht generell angeboten werden, sondern nur dann, wenn eine histologisch gesicherte Stichkanalmetastasierung vorliegt, soll diese bestrahlt werden.

Um die Frage nach prophylaktischer Radiatio von Zugangswegen bei Pleurapunktionen, Pleurakatheter, Thorakoskopie oder Biopsien zu klären, wurden 2 systematische Reviews, 4 randomisierte klinische Studien und 1 retrospektive Studie herangezogen. In den erwähnten Arbeiten gibt es keine signifikante Verringerung von Stichkanalmetastasierungen durch eine prophylaktische Radiatio der Zugangswegen.

Die größte untersuchte Phase-III-Studie mit 203 Patienten zeigte ebenfalls keinen signifikanten Unterschied (9 % vs. 16 %; $p=0,14$). Jedoch tendieren die Autoren bei epitheloidem Pleuramesotheliom zu einer prophylaktischen Radiatio von Zugangswegen [3].

Froment et al. untersuchten in ihrer retrospektiven Studie 171 Patienten [5]: Die meisten Patienten (84 %) erhielten 3×7 Gy oder 4×5 Gy bzw. 5×4 Gy. Obwohl sich ein signifikantes Ergebnis für eine prophylaktische Radiatio des Zugangswegs mit einer Reduktion der Stichkanalmetastasierung von 13 % der 48 bestrahlten Patienten gegenüber 33 % der 123 Patienten, die nicht bestrahlt worden waren, ergab ($p=0,008$), empfahlen die Autoren keine generelle prophylaktische Radiatio des Zugangswegs.

Laut aktueller Leitlinie der NCCN kann eine prophylaktische Radiotherapie von Zugangswegen eine Stichkanalmetastasierung nach Pleurainterventionen verhindern [4].

In der gemeinsamen Leitlinie der European Respiratory Society und der European Society of Thoracic Surgeons (ERS/ESTS) hält man sich in der Frage einer prophylaktischen Radiatio von Zugangs-/Drainagewegen zurück und gibt keine eindeutige Empfehlung ab [19].

Auch die Autoren der ESMO-Leitlinie sehen in der Rolle der prophylaktischen Radiatio von Zugangs-/Drainagewegen noch Diskussionsbedarf und sehen den Nutzen als nicht erwiesen an [1].

In die Therapieüberlegungen mit einbezogen werden sollte in jedem Fall die Tatsache, dass die prophylaktische Radiatio von Zugangs-/Drainagewegen relativ wenig Toxizität verursacht und mit überschaubarem Aufwand für Behandler und Patient verbunden ist.

2. Die palliative Strahlentherapie sollte bei symptomatischen Pleuramesotheliomen zum Einsatz kommen. Speziell Schmerz, vor allem ausgelöst durch eine Infiltration der Thoraxwand, sehen die Autoren als Hauptgrund für eine palliative Radiatio an [7]. Die Leitlinie der NCCN führt darüber hinaus vor allem noch Obstruktion der Bronchien oder des Ösophagus als Grund für eine palliative Radiatio an. [4]. Auch die Autoren der ESMO-

Leitlinie werten Schmerz als Indikation für eine palliative Radiotherapie [1].

3. Dosierungsschemata sind in der Palliativsituation je nach Zustand des Patienten mit 1×8 Gy, 5×4 Gy, 10×3 Gy zu wählen.

Als Grundlage führen die Autoren die SYSTEMS-1-Studie, eine multizentrische Single Arm Studie der Phase II an, in der mit einem Dosiskonzept von 5×4 Gy bestrahlt wurde. Hierbei zeigten 47 % der Patienten ein Ansprechen mit verringerter Schmerzsymptomatik [10]. Eingeschränkt wird die Aussage sicherlich durch eine geringe Patientenzahl, hohe Ausfallrate und Variabilität der Bestrahlungsfelder und -techniken. Weiteren Aufschluss soll eine Follow-up-Studie (SYSTEMS-2) bringen, die Dosisescalation, Hypofraktionierung (6×6 Gy) in Gegenüberstellung zur palliativen Standardbehandlung mit 4×5 Gy vergleicht.

Zudem kann die Strahlentherapie bei asymptomatischen Patienten mit lokalem Befall unter Berücksichtigung des Patientenwunschs angeboten werden. Prinzipiell ist die Radiatio des asymptomatischen lokalisierten Befalls nicht eindeutig in der Literatur beschrieben und sollte im interdisziplinären Kontext geklärt werden. Bei kleinem, lokalisiertem und isoliertem Befall kann die hypofraktionierte Hochdosisstereotaxie mit Gewinn eingesetzt werden.

4. Die adjuvante Bestrahlung des Hemithorax kann Patienten nach extrapleurale Pneumonektomie (EPP) oder nicht lungenerhaltenden Operationen angeboten werden. Insgesamt befürwortet die Recherche der Autoren eine solche Bestrahlung des Hemithorax. Hierfür wurden 4 Phase-II-Studien, 6 retrospektive Studien, 12 Kohortenstudien und 1 systematischer Review herangezogen. Prinzipiell sollte die Radiatio mit konformaler 3D-Radiotherapie und intensitätsmodulierter Radiotherapie (IMRT) angewandt werden. Außerdem sollte das Lungparenchym, das 20 Gy erhält (V20), nicht mehr als 7 % des gesamten Volumens ausmachen, da sich sonst das Risiko für eine tödlich verlaufende Lungenkomplikation signifikant erhöhen würde [15].

Auch die Leitlinien der NCCN sowie der ESMO befürworten eine postoperative Radiatio nach EPP bei gutem Performance-Status der Patienten [1, 4].

Gemäß der Leitlinie der ERS/ESTRO sollte keine postoperative Radiatio nach Pleurektomie/Dekortikation durchgeführt werden. Auch die Radiatio nach EPP sollte nur im Rahmen von klinischen Studien und eines multimodalen Konzepts durchgeführt werden [19]. Bei der 2-jährigen lokoregionären Kontrolle wurde so eine Verbesserung von 40 auf 71 % erzielt, im Overall-Survival ein Anstieg von 18 % auf 57 % [2, 6, 21]. In einer der untersuchten prospektiven Phase II-Studien traten so z. B. bei 57 Patienten bei einer medianen Dosis von 54 Gy nur bei 3,5 % lokoregionäre Re-

zidive auf. Das mediane Überleben zeigte sich für Stage-I/II- bei 33,8 Monaten und für Stage-III/IV-Tumoren bei 10 Monaten [18].

5. Die neoadjuvante Bestrahlung des Hemithorax kann in erfahrenen Zentren Patienten vor nicht lungenerhaltenden Operationen angeboten werden. Die Autoren zeigen auf, dass ein differenziertes Abwägen von Nutzen und Nebenwirkungen unbedingt notwendig ist, bevor Patienten dieser Therapie zugeführt werden. Angeführt wird eine Studie des Princess Margaret Hospital, in der Patienten nach neoadjuvanter akzelerierter IMRT-Bestrahlung des Hemithorax (Dosierung: 5×5 Gy + „concomitant“ Boost innerhalb einer Woche) 6 ± 2 Tage nach dem Ende der Radiotherapie eine extrapleurale Pneumonektomie erhielten. Es ergab sich ein 3-Jahres-Überleben von 84 % bei Patienten mit MPM. Bei 62 Patienten zeigte sich eine Gesamtüberlebensdauer von 36 Monaten, ein krankheitsfreies Überleben von 51 bzw. 47 Monaten. Allerdings war eine Komplikationsrate \geq Grad 3 bei 39 % der Patienten zu beobachten [14]. In einer retrospektiven Auswertung nach EPP ergaben sich sowohl nach neoadjuvanter Chemotherapie als auch nach neoadjuvanter IMRT des Hemithorax keine signifikant erhöhten chirurgischen Risiken [12].

Überraschenderweise äußern sich sowohl die NCCN- als auch die ERS/ESTRO-Leitlinie zu einem neoadjuvanten Bestrahlungskonzept vor Operation nicht.

6. Zur adjuvanten und neoadjuvanten Radiatio des Hemithorax können 3D- oder IMRT-Techniken bzw. die Protonenbestrahlung in geeigneten Zentren unter Berücksichtigung der Risikoorganbelastung eingesetzt werden. In einigen Studien zeigt sich die Überlegenheit von IMRT-Technik gegenüber 3D-konformaler Technik nach EPP im Hinblick auf Dosimetrie und Zielvolumenabdeckung [8]. Jedoch sollte die Dosisbelastung der kontralateralen Lunge stets berücksichtigt werden. Eine weitere Verbesserung der Dosisbelastung ergibt sich laut Autoren bei Anwendung von Tomotherapie und volumenmodulierter Strahlentherapie (VMAT; [9, 20]).

Diese Aussage ist aus unserer Sicht diskussionswürdig, da sicherlich nicht alle Bestrahlungspläne bei Anwendung von Tomotherapie und VMAT-Technik die kontralaterale Lunge besser schonen als herkömmliche Techniken. Speziell bei Bestrahlung des Hemithorax weisen Gegenfeldtechniken oder isozentrische Mehrfeldertechnik einen geringen Niedrigdosisbereich der kontralateralen Lunge auf.

Auch die Leitlinie der NCCN befürwortet eine adjuvante Radiatio nach EPP mit IMRT-Technik in erfahrenen Zentren [4]. Die Leitlinie der ESMO verweist bei der adjuvanten Radiatio nach EPP ebenfalls auf erfahrene Zentren [1].

Protonentherapie kann die Risikoorganbelastung noch reduzieren, reagiert jedoch sensibler bei Dichteunterschieden – wie z. B. luftgefüllten Körperhöhlen [13]. Bevor jedoch eine evidenzbasierte Therapieempfehlung zur Protonentherapie gegeben werden kann, sind aufgrund der noch übersichtlichen Datenlage aus unserer Sicht weitere Ergebnisse aus klinischen Studien notwendig.

7. Zur Minimierung der Toxizität der Radiatio sollen die (gängigen) Leitlinien zur Risikoorganbelastung herangezogen werden. Speziell im Hinblick auf die Entwicklung einer Pneumonitis sollen die Grenzdosen V5, V20 und die „mean lung dose“ (MLD) gewissenhaft eingehalten werden. Als Richtwerte empfiehlt die Expertenkommission eine MLD < 8,5 Gy und eine „mean lung“ V20 ≤ 7%. Zudem spielen die Grenzdosen V5, V20 und die MLD an der kontralateralen Lunge eine wichtige Rolle bei der Entstehung einer Pneumonitis. Insgesamt ist unbedingt auf eine Einhaltung der Grenzwerte für Risikoorgane zu achten (QUANTEC; [11]). Speziell nach Operation sollte auf eine maximale Schonung des Lungenrestgewebes geachtet werden, um die zumeist eingeschränkte Lungenfunktion möglichst zu erhalten.

Fazit

Die Empfehlungen der ASCO zum Stellenwert der Radiotherapie im Behandlungskonzept des MPM stimmen bei den meisten Indikationsgebieten sowohl mit der Äußerung der NCCN und der ESMO als auch mit der gemeinsamen Leitlinie der ERS/ETRS überein. Uneinigkeit herrscht vor allem bei der Frage nach der prophylaktischen Radiatio der Zugangs- und Drainagewege.

Alle Autoren verweisen auf das hohe Toxizitätsrisiko an den Risikoorganen durch die Bestrahlung und warnen speziell vor der Strahlenpneumonitis. Diese Gefahr ist sicherlich sehr ernst zu nehmen. Allerdings sollte mittlerweile durch den Einzug der IMRT-Technik in den klinischen Alltag größere Erfahrung mit der Lungenschonung durch IMRT vorliegen. Diesbezüglich sind unbedingt die Leitlinien zur Risikoorganbelastung heranzuziehen.

Das Expertengremium gibt dazu eine Reihe von Empfehlungen. So spielt die Radiotherapie vor allem bei Palliativpatienten in fortgeschrittenen Stadien als auch als adjuvante Therapieform ergänzend zur Operation eine wichtige Rolle.

Als Chemotherapie der Wahl wird Pemetrexed plus eine platinhaltige Substanz, gegebenenfalls in Kombination mit Bevacizumab, empfohlen. Die aktuelle NCCN-Leitlinie führt zudem die Therapie mit Nivolumab mit und ohne Ipilimumab an.

Die Behandlung von Patienten mit MPM sollte aufgrund der erforderlichen Infrastruktur mit Strahlentherapie, Tho-

raxchirurgie, internistischer Onkologie, Palliativmedizin und Intensivmedizin an interdisziplinären onkologischen Zentren erfolgen.

Christoph Süß und Oliver Kölbl, Regensburg

Interessenkonflikt C. Süß und O. Kölbl geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Baas P, Fennell D, Kerr KM, Van Schil PE, Haas RL, Peters S (2015) Malignant pleural mesothelioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 26(Suppl 5):v31–v39. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv199>
2. Bece A, Tin MM, Darren M, Lin R, McLean J, McCaughan B (2015) Hemithoracic radiation therapy after extrapleural pneumonectomy for malignant pleural mesothelioma: toxicity and outcomes at an Australian institution. *J Med Imaging Radiat Oncol* 59(3):355–362. <https://doi.org/10.1111/1754-9485.12291>
3. Clive AO, Taylor H, Dobson L, Wilson P, de Winton E, Panakis N et al (2016) Prophylactic radiotherapy for the prevention of procedure-tract metastases after surgical and large-bore pleural procedures in malignant pleural mesothelioma (SMART): a multicentre, open-label, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 17(8):1094–1104. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30095-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30095-X)
4. Ettinger DS et al (2018) NCCN Guidelines Version 2.2018 Malignant Pleural Mesothelioma. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/mpm.pdf. Zugegriffen: 03.05.2018
5. Froment M-A, Frechette E, Dagnault A (2011) Prophylactic irradiation of intervention sites in malignant pleural mesothelioma. *Radiother Oncol* 101(2):307–310. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2011.08.038>
6. Gomez DR, Hong DS, Allen PK, Welsh JS, Mehran RJ, Tsao AS et al (2013) Patterns of failure, toxicity, and survival after extrapleural pneumonectomy and hemithoracic intensity-modulated radiation therapy for malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Oncol* 8(2):238–245. <https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e31827740f0>
7. de Graaf-Strukowska L, van der Zee J, van Putten W, Senan S (1999) Factors influencing the outcome of radiotherapy in malignant mesothelioma of the pleura—a single-institution experience with 189 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 43(3):511–516
8. Krayenbuehl J, Oertel S, Davis JB, Ciernik IF (2007) Combined photon and electron three-dimensional conformal versus intensity-modulated radiotherapy with integrated boost for adjuvant treatment of malignant pleural mesothelioma after pleuropneumectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 69(5):1593–1599. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2007.07.2370>
9. Krayenbuehl J, Riesterer O, Graydon S, Dimmerling P, Kloeck S, Ciernik IF (2013) Intensity-modulated radiotherapy and volumetric-modulated arc therapy for malignant pleural mesothelioma after extrapleuralpleuropneumectomy. *J Appl Clin Med Phys* 14(4):4130. <https://doi.org/10.1120/jacmp.v14i4.4130>
10. MacLeod N, Chalmers A, O'Rourke N, Moore K, Sheridan J, McMahon L et al (2015) Is radiotherapy useful for treating pain in mesothelioma?: A phase II trial. *J Thorac Oncol* 10(6):944–950. <https://doi.org/10.1097/JTO.0000000000000499>
11. Marks LB, Yorke ED, Jackson A, Ten Haken RK, Constine LS, Eisbruch A et al (2010) Use of normal tissue complication probability models in the clinic. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 76(3 Suppl):S10–9. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.07.1754>

12. Mordant P, McRae K, Cho J, Keshavjee S, Waddell TK, Feld R, de Perrot M et al (2016) Impact of induction therapy on postoperative outcome after extrapleural pneumonectomy for malignant pleural mesothelioma: does induction-accelerated hemithoracic radiation increase the surgical risk? *Eur J Cardiothorac Surg* 50(3):433–438. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezw074>
13. Pan HY, Jiang S, Sutton J, Liao Z, Chance WW, Frank SJ et al (2015) Early experience with intensity modulated proton therapy for lung-intact mesothelioma: a case series. *Pract Radiat Oncol* 5(4):e345–e353. <https://doi.org/10.1016/j.prro.2014.11.005>
14. de Perrot M, Feld R, Leighl NB, Hope A, Waddell TK, Keshavjee S, Cho BCJ (2016) Accelerated hemithoracic radiation followed by extrapleural pneumonectomy for malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 151(2):468–473. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2015.09.129>
15. Rice DC, Erasmus JJ, Stevens CW, Vaporciyan AA, Wu JS, Tsao AS et al (2005) Extended surgical staging for potentially resectable malignant pleural mesothelioma. *Ann Thorac Surg* 80(6):1988–1992. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2005.06.014> (discussion 1992–3)
16. Rimmer A, Zauderer MG, Gomez DR, Adusumilli PS, Parhar PK, Wu AJ et al (2016) Phase II study of hemithoracic intensity-modulated pleural radiation therapy (IMPRINT) as part of lung-sparing multimodality therapy in patients with malignant pleural Mesothelioma. *J Clin Oncol* 34(23):2761–2768. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.67.2675>
17. Rosenzweig KE, Zauderer MG, Laser B, Krug LM, Yorke E, Sima CS et al (2012) Pleural intensity-modulated radiotherapy for malignant pleural mesothelioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 83(4):1278–1283. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2011.09.027>
18. Rusch VW, Rosenzweig K, Venkatraman E, Leon L, Raben A, Harrison L et al (2001) A phase II trial of surgical resection and adjuvant high-dose hemithoracic radiation for malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 122(4):788–795. <https://doi.org/10.1067/mtc.2001.116560>
19. Scherpereel A, Astoul P, Baas P, Berghmans T, Clayson H, de Vuyst P et al (2010) Guidelines of the European Respiratory Society and the European Society of Thoracic Surgeons for the management of malignant pleural mesothelioma. *Eur Respir J* 35(3):479–495. <https://doi.org/10.1183/09031936.00063109>
20. Scorsetti M, Bignardi M, Clivio A, Cozzi L, Fogliata A, Lattuada P et al (2010) Volumetric modulation arc radiotherapy compared with static gantry intensity-modulated radiotherapy for malignant pleural mesothelioma tumor: a feasibility study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 77(3):942–949. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.09.053>
21. Thieke C, Nicolay NH, Sterzing F, Hoffmann H, Roeder F, Seyer S et al (2015) Long-term results in malignant pleural mesothelioma treated with neoadjuvant chemotherapy, extrapleural pneumonectomy and intensity-modulated radiotherapy. *Radiat Oncol* 10:267. <https://doi.org/10.1186/s13014-015-0575-5>



Besseres Gesamtüberleben durch Brachytherapie beim Endometriumkarzinom im Stadium III

Peter Niehoff¹

Online publiziert: 28. August 2018
© Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2018

Hintergrund Auswertung eines Überlebensvorteils einer additiven vaginalen Brachytherapie beim Endometriumkarzinom im Stadium III mit Infiltration der Zervix.

Patientengut und Methoden Aus der nationalen Krebsdatenbank wurden alle Patientinnen mit einem Stadium-III-Endometriumkarzinom im Zeitraum zwischen 2004 und 2013 identifiziert. In die retrospektive Analyse wurden nur Patientinnen einbezogen, die eine Strahlentherapie erhalten hatten. Die Patientinnen wurden eingruppiert, ob eine zusätzliche Brachytherapie durchgeführt wurde oder nicht. Mittels linearer Regression sollte ermittelt werden, ob es prädiktive Faktoren für die additive Brachytherapie gab. Zudem wurde eine Cox-Regression durchgeführt zur Beantwortung der Frage, ob Brachytherapie einen Effekt auf das Überleben hat.

Ergebnisse 12.988 Patientinnen mit einem Endometriumkarzinom im Stadium III konnten identifiziert werden, die eine Bestrahlung erhalten hatten. 39% von ihnen erhielten eine externe Strahlentherapie + vaginale Brachytherapie. Patientinnen mit einer zusätzlichen Brachytherapie hatten mehrheitlich eine endozervikale oder zervikale Infiltration (Odds Ratio: 2,03 und 1,77; $p < 0,01$). Die 5-Jahres-Überlebensrate für Patientinnen mit alleiniger externer Bestrahlung betrug 66% im Vergleich zu 69% für Patientinnen mit einer Kombination aus externer Strahlentherapie und endovaginaler Brachytherapie ($p < 0,1$). In der multivariaten Cox-Regression war Brachytherapie ein prädiktiver Faktor für einen Überlebensvorteil (Hazard Ratio: 0,86; $p = 0,01$). Die

additive Brachytherapie zeigte keinen Überlebensvorteil bei Patientinnen ohne zervikale Invasion. Dieser Vorteil zeigte sich aber auch bei Patientinnen mit positiven oder negativen Resektionsrändern. Eine zusätzliche Chemotherapie änderte nichts am Benefit der Brachytherapie.

Schlussfolgerungen der Autoren In dieser retrospektiv untersuchten Population hatten Frauen mit einem Endometriumkarzinom im Stadium III und endozervikaler oder zervikaler Stromainvasion einen Überlebensvorteil durch die Kombination aus externer Bestrahlung und vaginaler Brachytherapie.

Kommentar

Diese retrospektive Analyse ist eine wichtige Arbeit, um die Bedeutung der vaginalen Brachytherapie im Gesamtkonzept der Behandlung des Endometriumkarzioms nachzuweisen. In Anbetracht des höheren Lokalrezidivrisikos bei Patientinnen mit zervikaler Stromainvasion und der relativ geringen Datenlage gerade für Patientinnen im Stadium III und der daraus resultierenden unklaren Therapieempfehlung [1, 2] ist diese Arbeit umso höher zu bewerten.

Den Autoren ist mit ihrer systematischen Analyse an einem großen Patientengut gelungen, eine Subgruppe von Patientinnen zu identifizieren, die aufgrund einer additiven vaginalen Brachytherapie zur externen Strahlentherapie einen signifikanten Überlebensvorteil erhielten im Vergleich zu Patientinnen, die nur perkutan bestrahlt wurden. Die Stärke dieser Analyse ist die große Zahl an analysierten Patientinnen von 12.988. Von diesen erhielten 7983 eine alleinige externe Strahlentherapie und 5005 eine Kombinationsbehandlung mit Brachytherapie.

Aber wie bei jeder retrospektiven Analyse gibt es Limitationen, die den Autoren auch bewusst sind. Mögliche Fehlkodierungen, fehlende Behandlungsdaten beim Lokalrezidiv oder zur Salvagetherapie und die mangelnde Berücksichtigung anderer prädiktiver Faktoren, wie z. B. der Invasionstiefe. Trotzdem liefert die Analyse wichtige Ar-

Originalpublikation Bingham B, Orton A, Boothe D, Stoddard G, Huang YJ, Gaffney DK, Poppe (2017) Brachytherapy improves survival in stage III endometrial cancer with cervical involvement. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 97(5):1040–1050

✉ Prof. Dr. med. Peter Niehoff
peter.niehoff@sana.de

¹ Klinik für Strahlentherapie, Sanaklinikum Offenbach, 63069 Offenbach, Deutschland

gumentationshilfen für die Diskussionen in den gynäkologischen Tumorboards hinsichtlich des Werts einer kombinierten externen Strahlentherapie + vaginalen Brachytherapie [3].

Fazit

Die Brachytherapie ist ein wichtiger Bestandteil der multimodalen Behandlung des Endometriumkarzinoms im Stadium III. Von ihr profitieren sowohl Patientinnen mit negativen als auch solche mit positiven chirurgischen Schnitträndern. Dennoch halten wir langfristig prospektive Untersuchungen zur Frage nach der additiven vaginalen Brachytherapie beim fortgeschrittenen Endometriumkarzinom für notwendig.

Peter Niehoff, Offenbach

Interessenkonflikt P. Niehoff gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Mitra D, Klopp AH, Viswanathan AN (2016) Pros and cons of vaginal brachytherapy after external beam radiation therapy in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 140(1):167–175
2. Wright JD, Fiorelli J, Kansler AL, Burke WM, Schiff PB, Cohen CJ, Herzog TJ (2009) Optimizing the management of stage II endometrial cancer: the role of radical hysterectomy and radiation. *Am J Obstet Gynecol* 200(4):419.e1–419.e7. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2008.11.003>. Epub
3. Leitlinienprogramm Onkologie (2017) Konsultationsfassung S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientinnen mit Endometriumkarzinom Version 0.1 – Dezember 2017 AWMF-Registernummer: 032/034-OL. https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Endometriumkarzinom/LL_Endometriumkarzinom_Langversion-Konsultationsfassung_0.1.pdf



Hochrisiko-Endometriumkarzinom: Immer eine adjuvante Radiochemotherapie?

Felix Bock¹ · Guido Hildebrandt¹

Online publiziert: 24. August 2018
© Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2018

Fragestellung und Ziel der Arbeit Gegenstand der vorliegenden multizentrischen, prospektiven Phase-III-Studie von de Boer et al. ist, mögliche Vorteile durch eine Chemotherapie während und nach einer adjuvanten Radiotherapie (RT) im Vergleich zu einer alleinigen adjuvanten Strahlentherapie bei Patientinnen mit einem Hochrisiko-Endometriumkarzinom zu erfassen.

Patientengut und Methode In der aktuellen Arbeit werden 660 Patientinnen mit einem Endometriumkarzinom der FIGO-Stadien I mit niedriger Differenzierung und tiefer Infiltration und/oder einer Lymphbahninvasion in den FIGO-Stadien II und III sowie den FIGO Stadien I–III und klarzelliger oder seröser Histologie randomisiert auf entweder eine alleinige adjuvante externe Beckenbestrahlung mit 1,8 Gy Einzeldosis bis zu einer Gesamtdosis von 48,6 Gy oder eine adjuvante Radiochemotherapie (RCT) in gleicher Fraktionierung und Dosierung unter simultaner Applikation von 2 Zyklen Cisplatin (50 mg/m²), gefolgt von 4 adjuvanten Zyklen Paclitaxel (175 mg/m²) und Carboplatin (AUC 5). Dabei entfallen in beiden Armen 30 % der Patientinnen auf das Stadium I, 24 % (RCT), 27 % (RT) auf das Stadium II und 46 % (RCT) bzw. 43 % (RT) auf das FIGO-Stadium III. Die Verteilung hinsichtlich der Patientencharakteristika, der Risikofaktoren und der Tumorstadien ist in beiden Armen nahezu identisch. Somit sind beide Arme gut zu vergleichen.

Originalpublikation de Boer SM et al (2018) Adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for women with high-risk endometrial cancer (PORTEC-3): final results of an international, open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 19:295–309

- ✉ Felix Bock
felix.bock@med.uni-rostock.de
- ✉ Prof. Dr. med. Guido Hildebrandt
guido.hildebrandt@uni-rostock.de

¹ Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie Rostock, Südring 75, 18059 Rostock, Deutschland

Ergebnisse Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 60,2 Monaten fand sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich des rezidivfreien 5-Jahres-Überlebens von 75,5 % (simultane RCT) versus 68,6 % (alleinige RT, HR=0,71, 95%-CI 0,53–0,95, $p=0,022$). Das 5-Jahres-Gesamtüberleben in der Gruppe RCT lag bei 81,8 % und unterschied sich damit nicht signifikant von der alleinigen RT (76,7 %, HR=0,76, 95%-CI 0,54–1,06, $p=0,11$). Hinsichtlich der therapiebedingten Toxizität im CTC-Grad 3 ergab sich ein signifikanter Unterschied mit 60 % (RCT) versus 12 % (alleinige RT, $p<0,0001$).

Empfehlung der Autoren Individuelle Abwägung der postoperativen Therapie hinsichtlich der Eskalation mit einer Chemotherapie, wobei besonderes Augenmerk auf das Tumorstadium gelegt und die höhere therapiebedingte Toxizität berücksichtigt werden sollte.

Kommentar

Der Stellenwert der adjuvanten Strahlentherapie ist in der Vergangenheit bereits in zahlreichen randomisierten Studien oder Metanalysen untersucht worden. Hier konnte zwar gezeigt werden, dass die adjuvante Strahlentherapie die lokoregionäre Kontrolle verbessert, dies jedoch nicht mit einer Verbesserung des Gesamtüberlebens einhergeht [1, 3]. Die adjuvante Applikation einer zytostatischen Chemotherapie, vor allem bei Patientinnen mit einem fortgeschrittenen Endometriumkarzinom, wurde zudem bisher kontrovers diskutiert. So konnte in einer Arbeit von Randal et al. [2] bei 396 Patientinnen mit einem fortgeschrittenen Endometriumkarzinom zwar ein Überlebensvorteil durch eine adjuvante Chemotherapie mit Doxorubicin und Cisplatin gegenüber einer alleinigen abdominalen Strahlentherapie mit einem pelvinen und paraaortalen Boost gezeigt werden (5y-DFS: 50 % vs. 38 %, $p=0,007$ und 5y-OS: 55 % vs. 42 %, $p=0,004$). Eine italienische Multicenterstudie von Maggi et al. [3] mit 345 Patientinnen konnte jedoch diesen Unterschied hinsichtlich des Überlebens für die alleinige

adjuvante Chemotherapie mit Cyclophosphamid, Epirubicin und Cisplatin im Vergleich zur adjuvanten Radiotherapie allein bestätigen (5y-DFS: 63 % vs. 63 %, $p=0,64$ und 5y-OS: 66 % vs. 69 %, $p=0,85$). Aus beiden Studien ließ sich somit keine verbindliche Therapieempfehlung ableiten, da entweder die Fallzahlen zu gering waren oder die Stadienverteilung ungleich, sodass die Ergebnisse erst nachträglich berechnet werden mussten [1].

Mit der PORTEC 3-Studie liegt uns nun eine prospektive Arbeit mit einem großen Patientenkollektiv, gleichmäßiger Verteilung der Risikoparameter in den Studienarmen und langer Nachbeobachtungszeit vor, welche den Stellenwert einer lokalen Strahlentherapie und zytostatischen Chemotherapie mit einer simultanen Applikation und anschließendem Erhalt einer alleinigen pelvinen Strahlentherapie vergleicht. Die Daten zeigen für das Gesamtkollektiv zwar eine signifikante Verbesserung des rezidivfreien Überlebens durch die kombinierte RCT (75,5 % vs. 68,6 %, $p=0,022$), konnten jedoch ebenfalls keine Verbesserung des 5-Jahres-Gesamtüberlebens finden (82,8 % vs. 76,7 %, $p=0,11$). Mit besonderem Augenmerk auf die Subgruppenanalyse lässt sich dennoch ein grenzwertig signifikanter Unterschied für Patientinnen im Stadium III durch die kombinierte RCT ablesen. So ergibt sich ein 5-Jahres-Gesamtüberleben von 78,7 % für die simultane RCT versus 69,8 % für die alleinige pelvine Strahlentherapie ($p=0,074$). Dieser Trend steht einer erhöhten Akuttoxizität vom Grad 3 gegenüber (60 % vs. 12 %, $p=0,0001$), welche sich allerdings nach 12 Monaten ausgleicht und nicht mehr auffinden lässt.

Ein weiterer positiver Trend zu Gunsten der Kombinations-RCT lässt sich mit 76 % zu 66 % auch für das 5y-OS für die Tumoren des serösen und klarzelligen Zelltyps finden. Die Daten sind aufgrund der niedrigen Patientenzahl (93 für die RT-Gruppe und 96 für die RCT-Gruppe) zwar nicht signifikant ($p=0,19$), weisen aber dennoch auf einen möglichen Überlebensvorteil durch die RCT hin. Die aktuelle deutsche Konsultationsfassung der S3-Leitli-

nie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientinnen mit Endometriumkarzinom“ empfiehlt zunächst grundsätzlich eine adjuvante Radiotherapie, wobei für Patientinnen der Stadien III bis IVA eine zusätzliche Chemotherapie erwogen werden kann.

Fazit

Unter Berücksichtigung der hier kommentierten Studie lässt sich u. U. vor allem für Patientinnen im FIGO-Stadium III sowie mit Tumoren des serösen und klarzelligen Typs ein Überlebensgewinn durch die kombinierte RCT erwarten, welcher mit den Patientinnen in einem ausführlichen Gespräch besprochen werden sollte. Dann ist aber auch eine weitere Nachsorge durch den behandelnden Radioonkologen notwendig, um das Langzeitüberleben zu evaluieren und gegebenenfalls Spättoxizitäten zu erfassen. Hinsichtlich der Tumorstadien I und II bleibt die alleinige adjuvante Strahlentherapie die Therapie der Wahl.

Felix Bock und Guido Hildebrandt, Rostock

Interessenkonflikt F. Bock und G. Hildebrandt geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Denschlag D (2011) Diagnostik und Therapie des Endometriumkarzinoms. Dtsch Arztebl 108:34–35
2. Randall ME et al (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
3. Maggi R et al (2006) Adjuvant chemotherapy vs radiotherapy in high-risk endometrial carcinoma: results of a randomised trial. Br J Cancer 95:266–271