



# Abwarten oder Radiochirurgie bei asymptomatischen Vestibularisschwannomen

Olaf Wittenstein<sup>1</sup> · Jürgen Dunst<sup>1</sup>

Angenommen: 15. August 2023 / Online publiziert: 21. August 2023  
© The Author(s) 2023

**Hintergrund** Asymptomatische Vestibularisschwannome werden meistens zufällig bei MRT-Untersuchungen des Hirns entdeckt. Diese meistens kleinen Tumoren wachsen langsam (im Durchschnitt etwa 1 mm pro Jahr), und die Patienten bleiben oft jahrelang vollkommen beschwerdefrei. Jede Intervention muss sich deshalb an diesem günstigen Spontanverlauf messen. Für asymptomatische kleine Tumoren wird deshalb als sinnvolle Option lediglich eine Überwachung mit regelmäßigen MRT-Kontrollen empfohlen, die sog. Wait-and-scan-Strategie [1]. In einer norwegischen Studie wurde jetzt gezeigt, dass eine Radiochirurgie zu einer signifikanten Volumenreduktion führt ohne funktionelle Nachteile [2].

**Patienten und Methodik** Die Studie wurde am Haukeland-Universitätskrankenhaus in Bergen durchgeführt, dem nationalen Behandlungszentrum für Vestibularisschwannome (VS) in Norwegen. Patienten mit neu diagnostizierten VS mit einem Durchmesser von maximal 2 cm wurden randomisiert und erhielten entweder eine Radiochirurgie (Leksell Gamma Knife, 1 × 12 Gy, dosiert auf die 40 %- bis 60 %-Isodosis am Tumorrand) oder keine Therapie. Beide Gruppen wurden anschließend weiter beobachtet und erhielten einmal jährlich eine kontrastmittelverstärkte MRT; primärer Endpunkt war die Größenänderung des Tumors nach 4 Jahren. Bei den jährlichen Untersuchungen wurden außerdem klinische Untersuchungen, audiometrische und vestibuläre Tests und Befragungen der Patienten zum patientenorien-

tierten Outcome durchgeführt; insgesamt wurden 26 sekundäre Endpunkte analysiert.

**Ergebnisse** Von Oktober 2014 bis Oktober 2017 wurden 100 Patienten randomisiert; 98 wurden ausgewertet. Das mediane Alter war 54 Jahre; 42 % waren Frauen. Nach Radiochirurgie wurden 94 % der Patienten nicht weiter behandelt, die übrigen 6 % wurden wegen Rezidiven operiert (4 %) oder mit erneuter Radiochirurgie (2 %) behandelt. In der zunächst unbehandelten Gruppe war eine Therapie innerhalb von vier Jahren bei 56 % der Patienten nicht nötig, 42 % erhielten eine Radiochirurgie und 2 % eine Operation wegen Tumorstadium. Bezüglich des primären Endpunkts ergab sich ein signifikanter Vorteil in der Radiochirurgiegruppe mit einer Volumenabnahme von 13 %, während das Tumorstadium in der zunächst nicht behandelten Gruppe nach 4 Jahren um 51 % angestiegen war. In 25 der 26 sekundären Endpunkte gab es keine signifikanten Unterschiede. RT-assoziierte Komplikationen wurden nicht beobachtet.

**Bewertung der Autoren** In dieser Studie konnte erstmals klar gezeigt werden, dass eine frühe Radiochirurgie einen signifikanten positiven Effekt auf das Größenwachstum von asymptomatischen VS hat und dass damit keine funktionellen Nachteile verbunden sind. Die Autoren halten die Ergebnisse für wichtig, um Patienten optimal beraten zu können. Für eine detailliertere Bewertung zum optimalen Vorgehen sind längere Nachbeobachtungszeiten erforderlich.

**Originalpublikation** Dhayalan D, Tveiten OV, Finnkirk M et al (2023) Upfront Radiosurgery vs a Wait-and-Scan Approach for Small- or Medium-Sized Vestibular Schwannoma. The V-REX Randomized Clinical Trial. JAMA; 330:421–431.

✉ Jürgen Dunst  
juergen.dunst@uksh.de

<sup>1</sup> Klinik für Strahlentherapie/Radiationsoonkologie, UKSH, Campus Kiel, Kiel, Deutschland

## Kommentar

Bei zufällig entdeckten asymptomatischen Vestibularisschwannomen muss eine Übertherapie vermieden werden. Mehrere nichtrandomisierte Studien (zusammen aber die beste verfügbare Evidenz) zeigen eindeutige Vorteile einer Radiochirurgie gegenüber einer Operation im funktionellen

Outcome [3–7]. Deshalb kommt für diese asymptomatischen Tumoren, wenn überhaupt, nur eine Radiochirurgie als Alternative zu einem lediglich abwartenden Vorgehen infrage. Diese norwegische Studie zeigt erstmals, dass eine frühe Radiochirurgie gegenüber dem günstigen Spontanverlauf keine funktionellen Nachteile hat, aber eine Größenzunahme verhindert. Die Studie zeigt auch, dass Abwarten und Aufschieben der Behandlung bis zur relevanten Größenprogression ein adäquates Konzept ist. Eine eindeutige Überlegenheit des einen oder anderen Vorgehens besteht anhand dieser Daten nicht, zumindest nicht über den für diese Krankheit relativ kurzen Beobachtungszeitraum von vier Jahren. Das ist also eine typische Situation für ein „shared decision-making“. Deshalb können und sollten wir anbieten, dass diese Patienten eine entsprechende Beratung und die Verlaufskontrollen in einem Radiochirurgiezentrum erhalten. Die Datenlage bzgl. der Länge der Kontrollintervalle (in der Studie wurden - wie in den EANO Leitlinien empfohlen - jährliche MRT-Untersuchungen durchgeführt) ist jedoch dünn. Hinzu kommt das Risiko der Pseudoprogredienz, dass in den ersten Jahren nach Radiochirurgie für Verunsicherung sorgen kann. Vielleicht werden uns diesbezüglich die 10-Jahres-Follow-Up-Daten dieser Norwegischen Studie (zu erwarten ca. 2027) weitere Informationen liefern.

*Olaf Wittenstein und Jürgen Dunst, Kiel*

**Funding** Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

**Interessenkonflikt** O. Wittenstein und J. Dunst geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

**Open Access** Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in

jedlichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

## Literatur

1. Goldbrunner R, Weller M, Regis R et al (2020) EANO guideline on the diagnosis and treatment of vestibular schwannoma. *Neuro Oncol* 22:31–45
2. Dhayalan D, Tveiten OV, Finnkirk M et al (2023) Upfront radiosurgery vs a wait-and-scan approach for small- or medium-sized vestibular Schwannoma. The V-REX randomized clinical trial. *JAMA* 330:421–431
3. Myrseth E, Moller P, Pedersen PH, Lund-Johansen M (2009) Vestibular schwannoma: surgery or Gamma Knife radiosurgery? A prospective, non-randomized study. *Neurosurgery* 64:654–661
4. Regis J, Pellet W, Delsanti C et al (2002) Functional outcome after gamma knife surgery or microsurgery for vestibular schwannomas. *J Neurosurg* 97:1091–1100
5. Karpinos M, Teh BS, Zeck O et al (2002) Treatment of acoustic neuroma: stereotactic radiosurgery vs. microsurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 54:1410–1421
6. Pollock BE, Lunsford LD, Kondziolka D et al (1995) Outcome analysis of acoustic neuroma management: a comparison of microsurgery and stereotactic radiosurgery. *Neurosurgery* 36:215–224
7. Pollock BE, Driscoll CL, Foote RL et al (2006) Patient outcomes after vestibular schwannoma management: a prospective comparison of microsurgical resection and stereotactic radiosurgery. *Neurosurgery* 59:77–85



# Simultan-integrierter Boost bei moderat hypofraktionierter adjuvanter Radiotherapie der Brust

David Krug<sup>1</sup> · Jürgen Dunst<sup>1</sup>

Angenommen: 16. August 2023 / Online publiziert: 12. September 2023  
© The Author(s) 2023

**Hintergrund** Die moderat hypofraktionierte Radiotherapie hat die konventionelle Fraktionierung als Standard bezüglich der adjuvanter Radiotherapie der Brust abgelöst. In den relevanten randomisiert-kontrollierten Studien wurde jedoch entweder kein Boost oder ein sequenzieller Boost in konventioneller Fraktionierung mit 5–8 × 2 Gy verabreicht. Während der simultan-integrierte Boost (SIB) bei konventioneller Fraktionierung bereits routinemäßig zum Einsatz kam, lagen bei moderater Fraktionierung bislang nur einarmige Phase-II-Studien und kleine randomisiert-kontrollierte Studien vor.

**Patienten und Methodik** Die IMPORT-HIGH-Studie wurde als Nichtunterlegenheitsstudie konzipiert. Eingeschlossen werden konnten Patientinnen mit invasivem Mammakarzinom im Stadium pT1–3 pN0–3a nach brusterhaltender Operation mit R0-Resektion. Das Design ist analog zur IMPORT-LOW-Studie. In den beiden experimentellen Armen wurden drei Subvolumina der zu bestrahlenden operierten Brust behandelt. Einerseits bestanden diese aus einem „clinical target volume“ (CTV) für den Boost, das das Tumorbett inkl. Clips und postoperativer Veränderungen einschloss. Dieses wurde um 5 mm zum „boost-planning target volume“ (PTV) erweitert. Es wurde weiterhin ein Teilbrust-CTV definiert, das das Boost-CTV mit einem Sicherheitsabstand von 15 mm einschloss. Dieses wurde um 10 mm zum Teilbrust-PTV erweitert. Weiterhin wurde die operierte Brust außerhalb der genannten Subvolumina behandelt.

**Originalpublikation** Coles CE, Haviland JS, Kirby AM et al (2023) Dose-escalated simultaneous integrated boost radiotherapy in early breast cancer (IMPORT HIGH): a multicentre, phase 3, non-inferiority, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2023 Jun 24;401(10394):2124–2137.

✉ Jürgen Dunst  
juergen.dunst@uksh.de

<sup>1</sup> Klinik für Strahlentherapie/Radioonkologie, UKSH, Campus Kiel, Kiel, Deutschland

Im Standardarm wurde die operierte Brust mit 40 Gy in 15 Fraktionen und einem sequenziellen Boost auf das Boost-PTV von 8 × 2 Gy bestrahlt. Ähnlich wie in der IMPORT-LOW-Studie standen dem zwei experimentelle Arme gegenüber. In beiden experimentellen Armen erhielten die Patientinnen eine Bestrahlung mit 36 Gy (15 × 2,4 Gy) auf die gesamte Brust sowie mit 40 Gy (15 × 2,67 Gy) auf das Teilbrust-PTV. In „test group 1“ (im Weiteren als „48 Gy-Arm“ bezeichnet) wurden auf das Boost-PTV 48 Gy (15 × 3,2 Gy) verabreicht, in „test group 2“ (im Weiteren als „53 Gy-Arm“ bezeichnet) waren es 53 Gy (15 × 3,53 Gy). Primärer Endpunkt war die Lokalrezidivrate nach 5 Jahren. Es wurde eine Lokalrezidivrate von 5 % im Standardarm angenommen. Die Nichtunterlegenheit wurde als ein Anstieg der Lokalrezidivrate in den experimentellen Armen um ≤ 3 % definiert (entsprechend einer Hazard Ratio [HR] = 1,63). Sekundäre Endpunkte waren die Rezidivlokalisierung, regionäre Rezidive, Fernmetastasierung, krankheitsfreies Überleben, Gesamtüberleben und Spättoxizität. Die Akuttoxizität wurde nicht untersucht. In Substudien wurden patientenberichtete Endpunkte erhoben und eine Fotodokumentation durchgeführt. Für die Toxizitätseindpunkte wurde aufgrund multiplen Testens ein *p*-Wert von 0,01 als Signifikanzniveau definiert.

**Ergebnisse** Es wurden zwischen 2009 und 2015 insgesamt 2617 Patientinnen eingeschlossen und 1:1:1 auf die drei Arme randomisiert. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 74 Monate. Die Lokalrezidivraten nach 5 Jahren betrugen 1,9 % im Standardarm, 2,0 % im 48 Gy-Arm und 3,2 % im 53 Gy-Arm. Bezüglich der absoluten Unterschiede in den Lokalrezidivraten konnte die Nichtunterlegenheit für den 48 Gy-Arm gezeigt werden (absoluter Unterschied +0,1 %; 95 %-Konfidenzintervall [KI] –0,8 bis +1,7 %; HR 1,04; 95 %-KI 0,56–1,92), nicht jedoch für den 53 Gy-Arm (absoluter Unterschied +1,4 %; 95 %-KI –0,03 bis +3,8 %; HR 1,76; 95 %-KI 1,02–3,04). Relativ betrachtet konnte die Nichtunterlegenheit jedoch für beide Arme nicht gezeigt werden, da die Konfidenzintervalle für beide expe-

rimentellen Arme die präspezifizierte Hazard Ratio von 1,63 miteinschlossen. Die Lokalrezidive waren zu 44,7% im Boost-PTV und zu 15,8% im Teilbrust-PTV (außerhalb des Boost-PTV) lokalisiert. In den sonstigen onkologischen Endpunkten gab es keine signifikanten Unterschiede. Die Langzeitmorbidität fiel im 48 Gy-Arm am günstigsten aus. Die Rate an mäßigen oder ausgeprägten Veränderungen in der Brust unterschied sich nicht signifikant zwischen dem Standardarm und den beiden experimentellen Armen, war jedoch im 53 Gy-Arm höher als im 48 Gy-Arm (34,5% vs. 25,8%;  $p=0,026$ ). Erhöhte Nebenwirkungsraten zwischen dem 48 Gy-Arm und dem 53 Gy-Arm zeigten sich ebenfalls für Formveränderungen der Brust ( $p=0,0085$ ), Induration im Boostquadranten ( $p=0,0005$ ), Druckschmerzhaftigkeit ( $p=0,014$ ) und Brustschmerzen ( $p=0,0025$ ). Ein Brustödem trat im 48 Gy-Arm signifikant seltener auf als im Kontrollarm ( $p=0,0062$ ). Brustschmerzen ( $p=0,0081$ ) und Induration ( $p=0,015$ ) im Boostquadranten waren im 53 Gy-Arm häufiger vorhanden als im Standardarm. Die weiteren Auswertungen der Spättoxizität inkl. der patientenberichteten Endpunkte bestätigten die insgesamt vergleichbaren Ergebnisse zwischen den Behandlungsarmen mit günstigerem Toxizitätsprofil im 48 Gy-Arm. In der Auswertung der fotografischen Dokumentation zeigte sich ein selteneres Auftreten von milden bis ausgeprägten Brustveränderungen im 48 Gy-Arm verglichen mit dem Standardarm ( $p=0,021$ ).

**Bewertung der Autoren** Die moderat hypofraktionierte Radiotherapie der Brust nach brusterhaltender Operation ist sicher und reduziert die Anzahl der Behandlungssitzungen. Eine Eskalation der Boostdosis ist nicht zu empfehlen.

## Kommentar

Die moderat hypofraktionierte Radiotherapie ist der klare Standard in der Fraktionierung der adjuvanten Radiotherapie nach brusterhaltender Therapie [1]. Dass bislang nur eine eingeschränkte Datenlage für den SIB bei moderater Hypofraktionierung bestand und somit die Verabreichung eines sequenziellen Boosts empfohlen wurde, wurde mitunter als Argument für die konventionelle Fraktionierung genutzt. Gut zu beobachten ist diese klinische Praxis in den Daten der HYPOSIB-Studie [2], in der im Standardarm gemäß der Entscheidung in den Studienzentren vor Ort 55,3% der Patientinnen eine konventionell fraktionierte Radiotherapie mit SIB erhielten und 33,8% der Patientinnen eine moderate Hypofraktionierung mit sequenziellem Boost – obwohl randomisiert-kontrollierte Studien für die konventionelle Fraktionierung mit SIB erst nach Ende der Rekrutierung publiziert wurden [3, 4]. Im Verlauf der Rekrutierung wurde die moderate Hypofraktionierung mit sequenziellem Boost zum am häufigsten verwendeten Schema im

Standardarm, was vor allem durch einen vermehrten Einsatz an den universitären Studienzentren bedingt war [2].

Mehrere Aspekte der IMPORT-HIGH-Studie sind interessant und bedürfen einer weiteren Diskussion:

1. Die Reduktion der Dosis im Brustvolumen außerhalb des Teilbrust-PTV von 40 auf 36 Gy führte ähnlich wie in der IMPORT-LOW-Studie zu einer tendenziell günstigeren Langzeitmorbidität im Vergleich zum Standardarm. In beiden Studien zeigten sich keine erhöhten Rezidivraten außerhalb des Teilbrust-PTV. Da außerhalb des Teilbrust-PTV wahrscheinlich eher Zweitkarzinome als „echte“ Lokalrezidive zu erwarten sind und die zeitliche Latenz hier deutlich größer ist, sollten die Langzeitergebnisse abgewartet werden. In den Konkurrenzstudien RTOG 1005 und HYPOSIB wurden jeweils 40 Gy in 15 bzw. 16 Fraktionen auf das Brustparenchym außerhalb des Boostvolumens verabreicht.
2. Die Eskalation der Boostdosis von 48 Gy ( $\text{EQD2Gy}_{\alpha/\beta=3,5\text{ Gy}} = 58,5\text{ Gy}$ ) auf 53 Gy ( $\text{EQD2Gy}_{\alpha/\beta=3,5\text{ Gy}} = 67,7\text{ Gy}$ ) im SIB-PTV führte zu einem höheren Lokalrezidivrisiko und einer vermehrten Spättoxizität. Auch wenn die Erhöhung der Lokalrezidivrate rational nicht zu erklären ist, fällt die Nutzen-Risiko-Bilanz klar negativ aus. Was die optimale Dosis im Boostvolumen ist, bleibt weiter unklar. Einen randomisierten Vergleich zwischen den am häufigsten eingesetzten sequenziellen Boostschemata von  $5 \times 2$  und  $8 \times 2$  Gy gibt es nicht. In einer Substudie der EORTC-Studie konnte bei R1-Resektion kein Vorteil einer Dosiseskulation von  $5 \times 2$  Gy auf  $13 \times 2$  Gy gezeigt werden [5]. Die Effektivitätsdaten der Young-Boost-Studie, in der  $8 \times 2$  Gy und  $13 \times 2$  Gy verglichen wurden, sind weiter ausstehend. In beiden Dosiseskulationsstudien wurden jedoch signifikant höhere Fibrosenraten und in der Young-Boost-Studie weiterhin ein schlechteres kosmetisches Ergebnis berichtet [5, 6]. Eine Dosiseskulation im Boostvolumen sollte also außerhalb klinischer Studien nicht zum Einsatz kommen.
3. Die Boostvolumina waren in der IMPORT-HIGH-Studie mit einem medianen Volumen von 12,5 bis 13,5 cm<sup>3</sup> sehr klein. Zum Vergleich: In der Young-Boost-Studie lag das mediane Boostvolumen bei 132 cm<sup>3</sup> [6]. Es wurden in der IMPORT-HIGH-Studie ausnahmslos Photonen verwendet. In 45,7% wurde mit inverser Optimierung geplant, die restlichen Fälle verteilten sich etwa hälftig auf vorwärts geplante Feld-in-Feld-Tangenten und Hybridtechniken. Der Einsatz von Clips zur Definition des Boostvolumens war zwar nicht obligat, aber empfohlen, und Clips wurden in >80% der Zentren routinemäßig implantiert [7]. Eine dementsprechende Empfehlung wurde auch in den diesjährigen AGO-Leitlinien implementiert [8]. Weiterhin kam eine bildgesteuerte Therapie zum Einsatz. Die Reduktion des Boostvolumens wurde in allen

Behandlungsarmen angewendet. Ein negativer Einfluss auf die Behandlungsergebnisse war nicht offenkundig zu beobachten. Die Lokalrezidivraten fallen trotz der negativen Patientenselektion (medianes Alter <50 Jahren, 65 % adjuvante Chemotherapie, >50 % G3, ca. 30 % Nodalbefall) günstig aus.

Wo geht die Reise hin für die Boostbestrahlung? Die Daten der IMPORT-HIGH-Studie bieten gemeinsam mit den bei der ASTRO-Jahrestagung 2022 präsentierten Daten der RTOG-1005-Studie [9] eine sehr gute Grundlage für den Einsatz eines SIB bei moderat hypofraktionierter Radiotherapie der Brust [8]. Die Effektivitätsdaten der HYPOSIB-Studie sind 2024 zu erwarten, hinsichtlich der Akuttoxizität zeigten sich bereits reduzierte Radiodermatitisraten für die moderate Hypofraktionierung mit SIB [10]. Wie in vielen Studien zu beobachten ist, nehmen die Lokalrezidivraten deutlich ab und liegen in der Regel bei 1–2 % nach 5 Jahren. Dies trifft auch für die Patientinnen mit Niedrigrisikomammakarzinom zu. Interessant ist, dass die Indikationsstellung für die Boostbestrahlung international deutliche Variationen aufweist. In der DBCG-HYPO-Studie beispielsweise erhielten in den dänischen und norwegischen Studienzentren 0–15 % der Patientinnen eine Boostbestrahlung, während es in den deutschen Studienzentren 85 % der Patientinnen waren [11]. Aufgrund der signifikanten Erhöhung des Fibrosierisikos sollte die Boostindikation bei Patientinnen >50 Jahre nur bei vorhandenen Risikofaktoren gestellt werden. Studien zur Ultrahypofraktionierung mit SIB laufen bereits.

David Krug und Jürgen Dunst, Kiel

**Funding** Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

**Interessenkonflikt** D. Krug und J. Dunst geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

**Open Access** Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

## Literatur

1. Krug D, Baumann R, Combs SE et al (2021) Moderate hypofractionation remains the standard of care for whole-breast radiotherapy in breast cancer: Considerations regarding FAST and FAST-Forward. *Strahlenther Onkol* 197:269–280. <https://doi.org/10.1007/s00066-020-01744-3>
2. Krug D, Vonthein R, Schreiber A et al (2020) Impact of guideline changes on adoption of hypofractionation and breast cancer patient characteristics in the randomized controlled HYPOSIB trial. *Strahlenther Onkol* 197:802–811. <https://doi.org/10.1007/s00066-020-01730-9>
3. Choi KH, Ahn SJ, Jeong JU et al (2020) Postoperative radiotherapy with intensity-modulated radiation therapy versus 3-dimensional conformal radiotherapy in early breast cancer: A randomized clinical trial of KROG 15-03. *Radiother Oncol* 154:179–186. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2020.09.043>
4. Hörner-Rieber J, Forster T, Hommertgen A et al (2021) Intensity modulated radiation therapy (IMRT) with simultaneously integrated boost shortens treatment time and is noninferior to conventional radiation therapy followed by sequential boost in Adjuvant breast cancer treatment: results of a large randomized phase III trial (IMRT-MC2 trial). *Int J Radiat Oncol Biology Phys* 109:1311–1324. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2020.12.005>
5. Poortmans PM, Collette L, Horiot J-C et al (2009) Impact of the boost dose of 10 Gy versus 26 Gy in patients with early stage breast cancer after a microscopically incomplete lumpectomy: 10-year results of the randomised EORTC boost trial. *Radiother Oncol* 90:80–85. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2008.07.011>
6. Brouwers PJAM, van Werkhoven E, Bartelink H et al (2018) Predictors for poor cosmetic outcome in patients with early stage breast cancer treated with breast conserving therapy: results of the young boost trial. *Radiother Oncol* 128:434–441. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2018.06.020>
7. Tsang Y, Ciurlionis L, Kirby AM et al (2015) Clinical impact of IMPORT HIGH trial (CRUK/06/003) on breast radiotherapy practices in the United Kingdom. *BJR* 88:20150453. <https://doi.org/10.1259/bjr.20150453>
8. Park-Simon T-W, Müller V, Jackisch C et al (2023) AGO recommendations for the diagnosis and treatment of patients with early breast cancer (EBC): update 2023. *Breast Care*. <https://doi.org/10.1159/000531578>
9. Vicini FA, Winter K, Freedman GM et al (2022) NRG RTOG 1005: a phase III trial of hypo fractionated whole breast irradiation with concurrent boost vs. conventional whole breast irradiation plus sequential boost following Lumpectomy for high risk early-stage breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biology Phys* 114:S1. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2022.07.2320>
10. Dunst J, Krug D, Schreiber A et al (2020) Patient reported experience with treatment modalities and safety of adjuvant breast radiotherapy—first results of the randomized HYPOSIB—study. *Int J Radiat Oncol Biology Phys* 108:S13. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2020.07.2091>
11. Offersen BV, Alsner J, Nielsen HM et al (2020) Hypofractionated versus standard fractionated radiotherapy in patients with early breast cancer or ductal carcinoma in situ in a randomized phase III trial: the DBCG HYPO trial. *J Clin Oncol* 38:3615–3625. <https://doi.org/10.1200/jco.20.01363>



# SRS bei zerebraler Metastasierung beim SCLC?

Mathias Sonnhoff<sup>1,2</sup> · Mirko Nitsche<sup>1,3</sup>

Angenommen: 16. August 2023 / Online publiziert: 15. September 2023  
© The Author(s), under exclusive licence to Springer-Verlag GmbH Germany 2023

**Hintergrund und Fragestellung** Patienten mit einem kleinzelligen Lungenkarzinom (SCLC) weisen ein erhöhtes Risiko für intrazerebrale Metastasierung auf. Die Ganzhirnbestrahlung (WBRT) ist etablierter Standard in der Behandlung einer zerebralen Metastasierung (IDM). Allerdings sind auch mit der stereotaktischen Radiochirurgie (SRS) beachtliche Erfolge in der Behandlung zerebraler Metastasen der meisten soliden Krebserkrankungen nachweisbar, und die SRS ist inzwischen in der Versorgung gut etabliert. Das Review von Gaebe et al. ordnet die Wirksamkeit der SRS im Vergleich zur WBRT bei der Therapie zerebraler Metastasen eines pulmonalen SCLC ein [1].

**Patienten und Methode** Das systematische Review erfolgte entsprechend den PRISMA-Leitlinien. Eingeschlossen wurden Studien mit erwachsenen Patienten (> 18 Jahre), die bei gesicherter IMD eine SRS erhielten. Die SRS konnte sowohl als initiale Therapie von IMD erfolgen als auch als Salvage-Therapie nach applizierter bereits im Vorfeld erfolgter WBRT oder prophylaktischer Ganzhirnbestrahlung (PCI). Primärer Endpunkt war das Gesamtüberleben (OS) ab Zeitpunkt der SRS, die als Hazard Ratio (HR) abgeschätzt wurde und als Median bei Single-arm-Studien beschrieben worden ist. Es wurden nur Artikel der englischsprachigen Literatur ausgewertet. Fallberichte, Fallserien,

Kommentare und Review-Artikel wurden für die Auswertung ausgeschlossen.

**Ergebnisse** Die Autoren identifizierten aus 3823 Datensätzen 31 Studien, die für eine Auswertung infrage kamen. Sieben dieser Studien konnten in die Metaanalyse eingeschlossen werden (Abb. 1). Das Überleben war bei den SRS-behandelten Patienten länger als für die WBRT-Patienten, allerdings nicht für die Patienten mit WBRT und SRS-Boost. Bei der Betrachtung der einarmigen Studien lag das mediane Überleben nach SRS bei 8,99 Monaten. 5 von 7 Studien zeigten eine HR zugunsten der SRS, nur 2 sahen keinen Vorteil für die SRS. Die Studien, welche die SRS mit der WBRT und einem SRS-Boost verglichen, zeigten nur in 2 Studien einen geringen Vorteil für das OS, 2 zeigten keinen Vorteil. Allerdings ergaben sich im Weiteren Hinweise, dass die SRS zu einer Reduktion der Neurotoxizität bei einer Untergruppe von Patienten führt.

## Schlussfolgerung der Autoren

Das Überleben nach WBRT und SRS scheint gleich zu sein. Die Autoren äußern, dass zukünftige prospektive Studien den Stellenwert der WBRT und SRS in Abhängigkeit von der Tumorlast und der Lokalisation des Progresses klären sollten.

## Kommentar

Die Autoren des Reviews konnten anhand der gegenwertigen Literatur darstellen, dass eine SRS in der Behandlung von Hirnmetastasen auch bei SCLC der alleinigen WBRT nicht unterlegen ist, ein sehr wichtiger Aspekt, wenn man nach einer Rechtfertigung sucht, um den etablierten Therapiestandard zu verändern.

Einige zentrale Fragen sind aber weiterhin ungeklärt. Eine Frage betrifft mögliche Patientengruppen, die von einer SRS profitieren können. Bereits retrospektive Studien

---

**Originalpublikation** Gaebe K, Li AY, Park A et al (2022) Stereotactic radiosurgery versus whole brain radiotherapy in patients with intracranial metastatic disease and small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol* 23(7):931–939.

---

✉ PD Dr. med. habil. Mirko Nitsche  
[nitsche@strahlentherapie-sjs.com](mailto:nitsche@strahlentherapie-sjs.com)

- <sup>1</sup> Zentrum für Strahlentherapie Bremen, Gröpelinger Heerstraße 406–408, 28239 Bremen, Deutschland
- <sup>2</sup> Klinik für Strahlentherapie und Spezielle Onkologie, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland
- <sup>3</sup> Klinik für Strahlentherapie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Arnold-Heller-Straße 3, Haus L, 24105 Kiel, Deutschland

**Abb. 1** Ergebnisse der Metaanalyse. (Aus der Originalpublikation, dort Abb. 2)

	Year	Number of patients (SRS)	Number of patients (control)	NOS	AHRQ
<b>SRS versus WBRT</b>					
Bernhardt et al <sup>70</sup>	2016	67	13	7	Good quality
Robin et al <sup>64*</sup>	2018	193	1930	7	Good quality
Rusthoven et al <sup>24*</sup>	2020	187	187	8	Good quality
Jiang et al <sup>59</sup>	2019	487	13657	7	Good quality
Ni et al <sup>58</sup>	2020	44	140	6	Fair quality
Wegner et al <sup>62</sup>	2011	8	18	7	Fair quality
Faramand et al <sup>63</sup>	2019	13	17	8	Fair quality
<b>Random-effects model</b>		<b>999</b>	<b>15962</b>		
Heterogeneity: $I^2=42\%$ , $\tau^2=0.018$ , $Q=10.28$ ( $p=0.113$ )					
<b>SRS versus WBRT plus SRS boost</b>					
Faramand et al <sup>33</sup>	2019	13	3	8	Fair quality
Jiang et al <sup>59</sup>	2019	487	578	7	Good quality
Ni et al <sup>58*</sup>	2020	37	37	8	Good quality
Wegner et al <sup>62</sup>	2011	8	6	7	Fair quality
<b>Random-effects model</b>		<b>545</b>	<b>624</b>		
Heterogeneity: $I^2=51\%$ , $\tau^2=0.292$ , $Q=6.12$ ( $p=0.106$ )					
<b>Random-effects model</b>		<b>1544</b>	<b>16586</b>		
Heterogeneity: $I^2=72\%$ , $\tau^2=0.148$ , $Q=35.59$ ( $p<0.001$ )					
Test for subgroup differences: $Q=3.90$ , $df=1$ ( $p=0.048$ )					

von 2018 konnten zeigen, dass durch eine sorgfältige Patientenselektion im Rahmen einer Re-Strahlentherapie nach WBRT eine intensiviertere Salvage-Therapie sich in ein besseres Überleben übersetzen kann [2]. Der überwiegende Teil der Patienten des untersuchten Kollektivs erhielt dabei eine SRS als Salvage-Therapie, einige sogar noch eine weitere SRS im Verlauf [2]. Die Arbeit zeigt also, dass der richtige Patient in den klinisch relevanten Endpunkten profitieren kann. Die entsprechenden Selektionskriterien sind aber noch nicht klar genug definiert. Zweitens gibt es sicherlich Patientengruppen, die eine WBRT benötigen oder davon profitieren. In einer Untersuchung von Rades et al. waren Alter, Karnofsky-Index und das Bestehen extrakranieller Metastasen zuverlässige Prädiktoren für die Überlebenswahrscheinlichkeit [3].

Die SRS ist natürlich ein sehr attraktives Verfahren nicht nur wegen der hohen lokalen Effektivität, sondern auch im Hinblick auf Neuroprotektion. Allerdings gibt es Ansätze, durch den Einsatz moderner Techniken die neurotoxischen Effekte der Ganzhirnbestrahlung zu reduzieren. Kürzlich konnte in einer spanischen Studie ein solcher protektiver Effekt bei hippocampusschonender prophylaktischer Ganzhirnbestrahlung (HA-PCI) nachgewiesen werden [4].

Die optimale Patientenselektion erscheint das wichtigste Hauptziel der weiteren Untersuchungen zu sein, um diejenigen Subgruppen zu identifizieren, die von einer SRS profitieren, bzw. um festzustellen, bei welchen Patienten eine WBRT mit oder ohne Hippocampusschonung weiterhin angebracht ist. Gerade im Falle einer günstigen Prognose kann die Neurotoxizität ein ausschlaggebendes Kriterium sein.

## Fazit

Es werden weitere prospektive Studien benötigt, welche die Grenzen der SRS ausloten, um ihre Vorteile bei der Behandlung von zerebralen Metastasen eines SCLC weiter zu charakterisieren.

*Mathias Sonnhoff und Mirko Nitsche, Bremen*

**Interessenkonflikt** M. Sonnhoff und M. Nitsche geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

## Literatur

1. Gaebe K, Li AY, Park A, Parmar A, Lok BH, Sahgal A, Chan KKW, Erickson AW, Das S (2022) Stereotactic radiosurgery versus whole brain radiotherapy in patients with intracranial metastatic disease and small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol* 23(7):931–939
2. Suzuki R, Wei X, Allen PK, Welsh JW, Cox JD, Komaki R, Lin SH (2018) Outcomes of re-irradiation for brain recurrence after prophylactic or therapeutic whole-brain irradiation for small cell lung Cancer: a retrospective analysis. *Radiat Oncol* 13(1):258
3. Rades D, Dziggel L, Nagy V, Segedin B, Lohynska R, Veninga T, Khoa MT, Trang NT, Schild SE (2013) A new survival score for patients with brain metastases who received whole-brain radiotherapy (WBRT) alone. *Radiother Oncol* 108(1):123–127
4. Rodriguez de Dios N, Counago F, Murcia-Meija M et al (2021) Randomized phase III trial of prophylactic cranial irradiation with or without hippocampal avoidance for small-cell lung cancer (PREMER): a GICOR-GOECF-SEOR study. *J Clin Oncol* 39:3118–3127