Lokoregionale Rezidive beim triplenegativen Mammakarzinom: nach Brusterhalt weniger als nach Mastektomie?

Hintergrund: Das triplenegative Mammakarzinom (TNBC) stellt als eigenständige Subentität der Mammakarzinome eine therapeutische Herausforderung dar, weil es nicht nur mit einer ungünstigen Prognose assoziiert ist, sondern auch therapeutischen Einschränkungen unterliegt: Antihormonelle Therapien und monoklonale Antikörpertherapien mit Trastuzumab sind nicht sinnvoll. In retrospektiven Untersuchungen wurde ein erhöhtes lokales Rezidivrisiko bei triplenegativen Patientinnen festgestellt [3, 6, 7]. Bisher gibt es jedoch dazu keine Daten über den Einfluss von lokalen Therapiemodalitäten.

Patienten und Methode: Abdulkarim und Mitarbeiter analysierten in einer Monocenter-Studie zwischen Januar 1998 und Dezember 2008 insgesamt 768 neu diagnostizierte Patientinnen mit einem triplenegativen Mammakarzinom, die leitliniengerecht (National Comprehensive Cancer Network Guidelines) behandelt wurden [1]. Die adjuvante Bestrahlung wurde nach brusterhaltender Operation mit 50 Gy in 25 Fraktionen bzw. mit 42,5 Gy in 16 Fraktionen vorgenommen. Ein Boost mit 10 Gy erfolgte nach Entscheidung des behandelnden Strahlentherapeuten. Primärer Endpunkt war das lokalrezidivfreie Überleben. Ein lokaler Rückfall war definiert als Progression in der Brust, Haut oder Thoraxwandmuskulatur. Sekundärer Endpunkt war das Gesamtüberleben (OS). Als Variablen wurden untersucht: Tumorgröße, Grading, Nodalstatus, Lymph- und Angio-Invasion (LVI). Drei Therapie-Gruppen wurden per χ^2-Test analysiert: brusterhaltende Operation + adjuvante Radiatio = breast conserving therapy (BCT), modifiziert radiakale Mastektomie (MRM) und MRM mit adjuvanter Radiatio (MRM + RT). Das lokalrezidivfreie Überleben und das Gesamtüberleben wurden nach der Kaplan-Meier-Methode geschätzt und die Überlebensdifferenz mit dem Log-Rank-Test bewertet.

Ergebnisse: Das mediane Alter der Patientinnen war 56 Jahre (40% unter 50 Jahre bei Diagnosestellung) Die mediane Beobachtungszeit bezüglich der lokalen Rezidivfreiheit betrug 7,2 Jahre. Die Patientinnen wurden nach der lokoregionalen Therapie stratifiziert, um diesbezüglich das lokale Rückfallrisiko zu evaluieren: 319/768 (42%) nach BCT, 287/768 (37%) nach MRM und 162/768 (21%) nach MRM + RT. 262 (82%) der BCT-Patientinnen erhielten eine adjuvante Bestrahlung der Brust/Thoraxwand, und bei 57 (18%) wurden zusätzlich die lokalen Lymphabflussregionen bestrahlt. 155 aller Patientinnen erlebten eine Progression der Erkrankung, davon 77 (10%) ein Lokalrezidiv, und 193 Fernmetastasen. 123 Patientinnen verstarben tumorbedingt (54 im Lokalrezidiv, 69 unter einer Fernmetastasierung). Bei 25/77 Patientinnen wurde simultan ein lokales Rezidiv zur distanten Metastasierung detektiert. Das lokal rückfallfreie 5-Jahres-Überleben betrug 89%, das 5-Jahres-Gesamtüberleben 81%.

Bei univariater Analyse zeigte sich ein signifikanter Unterschied bezüglich der drei Behandlungsgruppen: für das lokal rezidivfreie Überleben (RFS) nach 5 Jahren 94% (BCT), 85% (MRM) und 87% (MRM + RT) bzw. für das 5-Jahres-OS 87% (BCT), 82% (MRM) und 68% (MRM + RT). Die Rate der Lokalrezidive war signifikant höher nach MRM ohne adjuvante Bestrahlung (HR 2,61; 95%-CI 1,5–4,55; P < .001) und MRM + RT (HR 2,38: 95%-CI 1,25–4,53; P < .001), verglichen mit der BCT-Gruppe. Die Rate der distanten Metastasen war signifikant höher nach MRM + RT (HR 3,49; 95%-CI 2,19–5,55; P < .001), jedoch etwa gleich nach BCT im Vergleich zur MRM.

Die multivariate Cox-Regressionsanalyse schloss den lokoregionären Behandlungsmodus als primäre prognostische Variable mit Tumorgröße, Grading, Nodalstatus, LVI und adjuvanter Chemotherapie als Kovariablen ein. Die MRM war ein unabhängiger Prognosefaktor für das lokale RFS nach 5 Jahren (HR 3,44; 95%-CI 2,04–5,80; P < .001). Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen MRM + RT und BCT (HR 0,72; 95%-CI 0,36–1,43; p = 0,34). Ein positiver Nodalstatus und LVI waren mit einem erhöhten Lokalrezidiv-Risiko assoziiert, adjuvante Chemotherapie mit einem reduzierten Lokalrezidiv-Risiko. Tumorgröße (T2/3 vs. T1), positiver Nodalstatus (N1, N2/3 vs. N0) und LVI waren unbabhängige, ungünstige Prognosefaktoren, bezogen auf das OS. Eine adjuvante Chemotherapie verbesserte das 5-Jahres-Gesamtüberleben (HR 0,29; 95%-CI 0,20–0,42; P < .001). Für das OS war der Therapie-Modus jedoch sonst kein unabhängiger Prognosefaktor. In einer Matched-Pair-Analyse wurde in der pT1–2-N0-Gruppe (n = 468) bei 195 Paaren die BCT mit der MRM verglichen. Dabei zeigte sich nach MRM ein höheres Lokalrezidivrisiko (HR 2,82; 95%-CI 1,04–7,82; P = .04).

Schlussfolgerungen der Autoren: Beim triplenegativen Mammakarzinom im Frühstadium resultiert kein Unterschied im OS trotz des geringeren Lokalrezidivrisikos nach BCT gegenüber der MRM. Da retrospektive Analysen immer in ihrer Aussage eingeschränkt sind, sollte die molekularbiologisch negativ selektionierte Patientenpopulation in prospektiven Studien nach MRM + RT neu bezüglich des Lokalrezidivrisikos evaluiert werden.

Kommentar

Das sogenannte triplenegative Mammakarzinom (Östrogen-, Progesteron- und HER2-Rezeptoren negativ) wird seit einigen Jahren als eine eigenständige, prognostisch und therapeutisch relevante Subgruppe angesehen. Diese Entität tritt vermehrt bei jungen Frauen auf und ist der häufigste Karzinomtyp bei BRCA-1-Mutationsträgerinnen. Triple-negative Karzinome weisen oft weitere histologisch ungünstige Kriterien auf (Differenzierungsgrad G3) und fallen bei molekularer Charakterisierung meistens

in die prognostisch ungünstige Gruppe des Basaltyps [2]. Die Prognose dieser Entität ist nicht nur schlechter, therapeutisch kommen auch weder endokrine Ansätze noch eine Antikörpertherapie mit Trastuzumab oder anderen Substanzen in Betracht. Das Ansprechen auf Chemotherapie scheint schlechter zu sein, und es wird diskutiert, in der metastasierten Situation bereits frühzeitig aggressive Chemotherapie-Regime einzusetzen.

Daten über das lokoregionale Rezidivverhalten dieser Entität gibt es erst seit kurzer Zeit. Patientinnen mit triplenegativen Tumoren haben ein erhöhtes Risiko für lokoregionale Rezidive. Dieses Risiko kann durch Nachbestrahlung gesenkt werden [3, 6, 7]. Daten der Danish Breast Group deuten allerdings darauf hin, dass diese Patientinnen möglicherweise weniger von einer Nachbestrahlung nach Mastektomie profitieren als Patientinnen mit hormonrezeptorpositiven Tumoren und dass der relative Effekt der Postmastektomie-Bestrahlung geringer ausfällt [5]. Bei den Patientinnen mit brusterhaltender Therapie scheint diese Situation allerdings anders zu sein. Haffty und Kollegen analysierten 117 Patientinnen mit triplenegativen Mammakarzinomen nach brusterhaltender Therapie im Vergleich mit anderen Mammakarzinomen. Dabei zeigte sich ein erhöhtes Risiko für Fernmetastasen und tumorbedingte Todesfälle, das lokoregionale Rezidivrisiko nach 5–8 Jahren war aber gleich [4]. Die Rezidive traten allerdings früher auf.

Die hier referierte aktuelle Arbeit vergleicht erstmals Patientinnen nach brusterhaltender Therapie und nach Mastektomie. Erstaunlicherweise war die lokale Kontrolle nach brusterhaltender Therapie besser als nach Mastektomie. Die Daten bestätigen damit indirekt die Ergebnisse anderer retrospektiver Untersuchungen, die in der Synopsis auf ein erhöhtes lokoregionales Rezidivrisiko dieser Patientinnen nach Mastektomie hindeuten, während dies nach BET nicht erhöht ist. Warum das so ist, bleibt aktuell nach unserer Einschätzung noch spekulativ. Denkbar sind unklare Selektionskriterien, die trotz multivariater Analysen in den ausnahmslos retrospektiven Analysen nicht ausgeschlossen werden können. Möglicherweise spielt auch die unterschiedliche Dosis und Dosisverteilung der Strahlentherapie eine Rolle. Man muss ja berücksichtigen, dass nach BCT im Hochrisikovolumen eine höhere Dosis appliziert wird als nach Mastektomie (60–66 Gy vs. 50 Gy). Und da könnte man spekulieren, dass 50 Gy nach Mastektomie bei hormonsensitiven Tumoren durch spatiale Kooperation mit einer zusätzlichen endokrinen oder zytostatischen Therapie zur Tumorkontrolle ausreichend sind und dass diese Dosis wegen fehlender oder geringerer Synergien mit Systemtherapie bei triplenegativen Tumoren eben nicht ausreicht. Hier muss man sicher weitere Analysen abwarten.

Fazit: Aktuell sind die lokoregionären Tumorkontrollraten in den verfügbaren Therapieserien bei brusterhaltender Operation und Nachbestrahlung am besten. Triple-Negativität ist also auf keinen Fall ein Grund, eine Mastektomie zu fordern.

Literatur

1. Abdulkarim BS, Cuartero J, Hanson J, et al. Increased risk of locoregional recurrence for women with T1-2N0 triple-negative breast cancer treated with modified radical mastectomy without adjuvant radiation therapy compared with breast-conserving therapy. J Clin Oncol 2011; 29:2852–8.
2. Dawson SJ, Provenzano E, Caldas C. Triple negative breast cancers: clinical and prognostic implications. Eur J Cancer 2009;45(Suppl 1): 27–40.
3. Dragun AE, Pan J, Rai SN, Kruse B, et al. Locoregional recurrence in patients with triple-negative breast cancer: preliminary results of a single institution study. Am J Clin Oncol 2011;34:231–7.
4. Haffty BG, Yang Q, Reiss M, et al. Locoregional relapse and distant metastasis in conservatively managed triple negative early-stage breast cancer. J Clin Oncol 2006;24:5652–7.
5. Kyndi M, Sørensen FB, Knudsen H, et al. Estrogen receptor, progesterone receptor, HER-2, and response to postmastectomy radiotherapy in high-risk breast cancer: the Danish Breast Cancer Cooperative Group. J Clin Oncol 2008;26:1419–26.
6. Panoff JE, Hurley J, Takita C, et al. Risk of locoregional recurrence by receptor status in breast cancer patients receiving modern systemic therapy and post-mastectomy radiation. Breast Cancer Res Treat 2011;128:899–906.
7. Wang SL, Li YX, Song YW, et al. Triple-Negative or HER2-positive status predicts higher rates of locoregional recurrence in node-positive breast cancer patients after mastectomy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2011;80:1095–101.

Karen Huber, Kiel; Jürgen Dunst, Lübeck

Vergleich einer Radiochemotherapie mit Cisplatin und Gemcitabin, simultan und adjuvant, mit einer standardmäßigen cisplatinbasierten, simultanen Radiochemotherapie beim fortgeschrittenen Zervixkarzinom in den Stadien IIB–IVA

Begründung der Arbeit: Ziel der Studie [2] war zu prüfen, ob der Zusatz von Gemcitabin zu Cisplatin in der primären Radiochemotherapie (RCT), gefolgt von einer adjuvanten Kombinationschemotherapie mit ebenfalls Cisplatin/Gemcitabin, eine Verbesserung des progressionsfreien Überlebens für Patientinnen mit einem lokal fortgeschrittenen Zevixkarzinom mit sich bringt im Vergleich zur bekannten Mono-Cisplatin-Radiochemotherapie ohne sequentielle Chemotherapie.

Patienten und Methode: Innerhalb von 2 Jahren wurden 515 Patientinnen mit einem Zervixkarzinom der FIGO-Stadien IIB–IVA ohne vorherige Chemo- oder Strahlentherapie randomisiert. Im experimentellen Arm A erhielten die Patientinnen 40 mg/m^2 Cisplatin und 125 mg/m^2 Gemcitabin wöchentlich über 6 Wochen simultan zur perkutanen Strahlentherapie mit 50,4 Gy in 28 Fraktionen, gefolgt von einer Low-Dose-Rate-(LDR-)Brachytherapie mit 30–35 Gy/96 Stunden in der 7. Woche und dann anschließend eine adjuvante Kombinationschemotherapie mit Cisplatin 50 mg/m^2 d1 und Gemcitabin 1000 mg/m^2 d1,8 q21 × 2. Im Standardarm B wurde eine 6-wöchige simultane Radiochemotherapie mit Cisplatin 40 mg/m^2 durchgeführt, gefolgt von einer Brachytherapie mit gleicher Strahlendosis wie im Arm A.

Ergebnisse: Das progressionsfreie Überleben (PFS) nach 3 Jahren war nach einem medianen Nachsorgezeitraum von 47 Monaten im Arm A signifikant besser als im Arm B (74,4% vs. 65%). Das Gesamtüberleben (OS) zeigte ebenso eine signifikante Verbesserung für den experimentellen Arm (HR 0,68) wie das PFS (HR 0,68) und die Zeit bis zum Progress (HR 0,54). Die onkologische Überlegenheit im experimentellen Arm war vorwiegend auf eine Reduktion der Fernmetastasen (8,1% vs. 16,4%) zurückzuführen bei einem nicht signifikanten Unterschied in der lokalen Rezidivrate. Im Arm A traten aber deutlich mehr Akuttoxizitäten Grad 3/4 auf: hämatologisch 72% versus 24% und gastrointestinal 37% versus 11%; ebenso waren hier zwei therapiebedingte Todesfälle zu verzeichnen.

Schlussfolgerung der Autoren: Die simultane Radiochemotherapie mit der Kombination von Cisplatin und Gemcitabin, gefolgt von einer sequentiellen Chemotherapie mit identischen Substanzen nach Abschluss der RCT, ist bei Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem Zervixkarzinom der bisherigen cisplatinhaltigen primären Radiochemotherapie deutlich überlegen. Die dadurch gesteigerte Rate an höhergradiger Toxizität ist beherrschbar.

Kommentar

Die vorliegende internationale Multicenterstudie (Mexiko, Argentinien, Indien, Panama, Bosnien-Herzegowina, Peru, Thailand, Pakistan und Australien) ist die erste große randomisierte Studie, die nach einer primären Radiochemotherapie eine adjuvante Chemotherapie bei Patientinnen mit einem lokal fortgeschrittenen Zervixkarzinom durchgeführt hat. Obwohl grundsätzlich keine neuen Substanzen eingesetzt wurden, ist die Kombination von Cisplatin mit Gemcitabin sowohl als Radiosensitizer der RT als auch in der nachfolgenden sequentiellen Chemotherapie bisher nicht evaluiert worden. Nach den randomisierten Studien zur Jahrtausendwende, die die primäre cisplatinbasierte Radiochemotherapie zur Therapie des Zervixkarzinoms (primär und adjuvant) etabliert hatten, verdient diese Studie deshalb besondere Beachtung. Die signifikante Verbesserung des PFS und OS entspricht derjenigen, welche durch den Zusatz von Cisplatin zur Radiochemotherapie (RT) in den Studien von Whitney und Rose 1999 erreicht wurden [1, 2, 7, 8]. Bereits 2008 konnte in einer Metaanalyse dargestellt werden [1], dass insbesondere Patientinnen in zwei Studien, die nach primärer RT sequentiell 5FU bzw. Bleomycin erhalten hatten, am meisten hinsichtlich des Überlebens (HR 0,46) profitierten, obwohl zumeist Tumoren im Stadium I und II behandelt worden waren.

Duenas-Gonzalez und Zarba et al. [2] sehen den Grund für diesen Therapieansatz in der Tatsache, dass 50% der Rezidive nach primärer Radiochemotherapie außerhalb des Bestrahlungsvolumens liegen [2, 7], was mit der vorliegenden Studie mit bestätigt wird.

Einige Punkte bedürfen trotzdem der Aufmerksamkeit:

1. Die Stadieneinteilung der Patientinnen erfolgte in der hier kommentierten Studie nach der FIGO-Richtlinie allein klinisch. Bei paraaortal vergrößerten Lymphknoten im CT (> 1 cm) sollte nach heutigem Grundsatz aber eine Feinnadelpunktion erfolgen. Patientinnen mit klinisch positiven Lymphknoten wurden von dem Behandlungsprotokoll ausgeschlossen. Das ist problematisch. Denn zum einen ist die Limitierung des CT bekannt, auch die des PET-CT, wenn es um die Feststellung befallener Lymphknoten geht [4, 6], zum anderen könnten gerade solche Patientinnen von einer Extended-Field-Radiochemotherapie am meisten von dem neuen Konzept profitieren.
2. In beiden Gruppen waren über 50% Patientinnen asiatischer und hispanischer Herkunft, die ohnehin besser auf die Behandlung der Zervixkarzinome ansprechen [5].
3. In der Studie wurden veraltete Bestrahlungstechniken angewendet, z. B. Telekobalt (23%) und einfache Gegenfeld-Techniken. Die hohe gastrointestinale Toxizität hätte sich sicher mit moderneren Bestrahlungstechniken (IMRT, helikale Tomotherapie etc) vermindern lassen.
4. In ihrer Pilotstudie [9] erreichten die Autoren bei 36 Patientinnen ein 3-Jahres-DFS von 67% und ein OS von 72%. Warum in der größeren Studie ein deutlich besseres PFS (74,4%) erzielt wurde, ist ebenso nicht nachvollziehbar wie die Änderung des primären Endpunktes Gesamtüberleben zum krankheitsfreie Überleben nach 3 Jahren, nachdem die Patientenrekrutierung abgeschlossen war.
5. Da die Chemotherapie im Rahmen der simultanen RCT und auch die anschließende Chemotherapie in beiden Armen unterschiedlich gehandhabt wurden, ist unklar, ob der positive onkologische Effekt in der Studie auf die Wirkung des Gemcitabin als lokaler Radiosensitizer zurückzuführen ist oder auf die sequentielle Chemotherapie und die dadurch verminderte Rate an distanten Metastasen. Separate Studien

zu beiden Fragestellungen wären diesbezüglich aussagekräftiger gewesen.

Fazit: Die vorliegende Studie sollte Anlass sein, die radioonkologische Therapie des lokal fortgeschrittenen Zervixkarzinoms weiter zu optimieren, zum einen mit Einsatz moderner Techniken, um dosiseskaliert bestrahlen und damit die lokale Kontrolle verbessern zu können, zum anderen, um weitere wirksame Substanzen für die sequentielle Chemotherapie zu testen, deren Intention die Reduktion von Fernmetastasen sein muss.

Literatur

1. Chemotherapy for cervical cancer meta-analysis collaboration. Reducing uncertainties about the effects of chemoradiotherapy for cervical cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 18 randomized trials. J Clin Oncol 2008;26:5802–12.
2. Duenas-Gonzalez A, Zarba JJ, Patel F, et al. Phase III, open label, randomized study comparing concurrent gemcitabine plus cisplatin and radiation followed by adjuvant gemcitabine and cisplatin versus concurrent cisplatin and radiation in patients with stage IIB to IVA carcinoma of the cervix. J Clin Oncol 2011;29:1678–85.
3. Green JA, Kirwan JM, Tierney JF, et al. Survival and recurrence after concomitant chemotherapy and radiotherapy for cancer of the uterine cervix: a systematic review and meta-analysis. Lancet 2001;358:781–6.
4. Leblanc E, Gauthier H, Querleu D, et al. Accuracy of 18-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography in the pretherapeutic detection of occult para-aortic node involvement in patients with a locally advanced cervical carcinoma. Ann Surg Oncol 2011;18:2302–9.
5. Monk BJ, Tian C, Rose PG, Lanciano R. Which clinical/pathologic factors matter in the era of chemoradiation as treatment for locally advanced cervical carcinoma? Analysis of two Gynecologic Oncology Group (GOG) trials. Gynecol Oncol 2007;105:427–33.
6. Ramirez PT, Jhingran A, Macapinlac HA, et al. Laparoscopic extraperitoneal paraaortic lymphadenectomy in locally advanced cervical cancer. Cancer 2011;117:1928–34.
7. Rose PG, Bundy BN, Watkins EB, et al. Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. NEJM 1999;340:1144–53.
8. Whitney CW, Sause W, Bundy BN, et al. Randomized comparison of fluorouracil plus cisplatin versus hydroxyurea as an adjunct to radiation therapy in stage IIB-IVA carcinoma of the cervix with negative para-aortic lymph nodes: a Gynecologic Oncology Group and Southwestern Oncology Group study. J Clin Oncol 1999;17:1339–48.
9. Zarba JJ, Jaremtchuk V, Gonzalez-Jazey P, et al. A phase I–II study of weekly cisplatin and gemcitabine with concurrent radiotherapy in locally advanced cervical carcinoma. Ann Oncol 2003;14:1285–90.

Christhardt Köhler, Simone Marnitz; Berlin

GLI1-Protein als Baustein im Hedgehog-Signalweg zur Prognosebeurteilung von Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren (RTOG 9003)

Hintergrund: Die Expression des gliomassoziierten Onkogens (GLI1) wurde bestimmt, um die potentielle Bedeutung des Hedgehog-Signalweges bei Plattenepithelkarzinomen des Kopf-Hals-Bereiches zu beurteilen [2]. Zusätzliche Proteine (CTNNB1 [beta-Catenin] und EGFR [epidermal growth factor receptor]), von denen bekannt ist, dass sie ebenfalls durch den Hedgehog-Signalweg moduliert werden, wurden ebenfalls in die Untersuchung eingeschlossen, um deren Wechselbeziehung zu diesen charakteristischen Signalwegen aufzuzeigen.

Patienten und Methoden: Die Expression von GLI1 und CTNNB1 wurde an Tumoren von Patienten bestimmt, die sich einer primären Radiotherapie wegen Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinomen unterzogen. Die Patienten stammten aus einer Phase-III-Studie, bei der eine hyperfraktionierte sowie zwei Varianten einer akzeleriert fraktionierten Bestrahlung einer konventionell fraktionierten Bestrahlung gegenübergestellt wurden. Dabei wurden Paraffinblöcke von 430 Patienten (Primärtumor und/oder Lymphknotenmetastase) untersucht. Die Ergebnisse wurden zusätzlich mit der CTNNB1- und EGFR-Expression verglichen. Die Expressionslevel wurden in Relation zu drei Endpunkten evaluiert: Zeitpunkt der Metastasierung, Zeit bis zur Progression der Erkrankung und Überlebensrate.

Ergebnisse: Werte von GLI1, CTNNB1 und EGFR wurden von 339, 164 und 300 Patienten erhalten. Die CTNNB1-Expression zeigte keine Korrelation zur Prognose der Erkrankung, dahingegen war GLI1 mit einem schlechteren Ergebnis, altersadaptiert und angepasst an das Tumorstadium (TNM) und den Karnofsky-Index vergesellschaftet. In einer multivariablen Analyse, in der auch die EGFR-Expression untersucht wurde, blieb der signifikante Einfluss von GLI1 bestehen.

Schlussfolgerung der Autoren: Die erhobenen Daten lassen vermuten, dass der Hedgehog-Signalweg eine bedeutende Rolle bei der Metastasierung von Plattenepithelkarzinomen des Kopf-Hals-Bereiches spielt und dass GLI1 für diese Karzinome ein wichtiger Marker ist.

Kommentar

Über den Hedgehog-Signalweg können Zellen auf äußere Signale reagieren. Er ist nach seinem Liganden Hedgehog (Hh) benannt, einem Signalprotein, das bei Tieren eine wichtige Funktion bei der Embryonalentwicklung innehat und bereits in der Evolutionsgeschichte sehr früh in Erscheinung tritt. Eine Fehlfunktion dieses Signalwegs führt zu ausgeprägten Fehlbildungen während der Embryonalentwicklung und kann bei Erwachsenen Malignome verursachen. In Säugetieren sind bislang drei Hedgehog-Proteine bekannt („sonic hedgehog", „indian hedgehog" und „desert hedgehog"). Es liegt daher nahe, auch bei Patienten mit malignen Tumoren die Expression von Onkogenen, die in diesen Signalweg integriert sind, zu untersuchen. Bisher liegen nur wenige Untersuchungen über den Zusammenhang des Hedgehog-Signalwegs mit dem Auftreten von Kopf-Hals-Karzinomen vor [1, 3–6].

Die Untersuchung von Chung und Mitarbeitern greift diesen wichtigen Signaltransduk-tionsweg (Hedgehog-Signalweg) in der vorliegenden Publikation auf. Das Protein GLI1, das ursprünglich aus humanen Glioblastomen isoliert wurde, ist ein Effektor des Hedgehog-Signalweges und wurde in dieser Studie herangezogen, um herauszufinden, ob es als Prognosefaktor eingesetzt werden kann. In den letzten Jahren wurde viele potentielle Onkogene untersucht, um sowohl einen diagnostischen als auch möglichen therapeutischen Ansatz in der Behandlung von Plattenepithelkarzinomen des Kopf-Hals-Bereiches zu finden. Der Hedgehog-Signalweg wurde aber bisher diesbezüglich wenig berücksichtigt, insbesondere unter Einbeziehung des Proteins GLI1. Ergebnisse über Untersuchungen am EGFR wurden dahingegen häufiger publiziert (535 Publikationen in PubMed).

Die Autoren haben eine große Zahl von Patienten mit Plattenepithelkarzinomen des Kopf-Hals-Bereiches untersucht. Dabei waren die Tumorkategorien sehr unterschiedlich, von T1 bis T4 und von N0 bis N3. Für jede dieser Kategorien sind die Ergebnisse aufgeführt. Zusätzlich wurden für die Primärtumorlokalisation die Expressionsraten berechnet. Eine zusätzliche Unterteilung gemäß der Stadiengruppierung wäre sinnvoll gewesen, da sich bekanntermaßen ein T1N0-Karzinom anders verhält als ein T1N2-Karzinom. Für die Unterteilung nach Therapiemodalität ist anzunehmen, dass kein Unterschied in den einzelnen Gruppen besteht, was sich auch für GLI1 mit durchschnittlich 25% ergibt. Nicht nachzuvollziehen ist der Unterschied zwischen Männern (77,6%) und Frauen (22,4%). Man würde auch hier einen durchschnittlichen Wert von ca. 25% erwarten, wie dies bei Frauen auch der Fall ist. Leider werden in dieser Publikation auch keine Werte bei gesunden Vergleichspersonen mitgeteilt.

Auch Schneider und Mitarbeiter [5] untersuchten den Sonic-Hedgehog-Signalweg an Kopf-Hals-Karzinomen. Sie fanden, dass alle sieben Moleküle des Hedgehog-Signalweges, die sie untersucht hatten, im Vergleich zu einer Kontrollgruppe von gesunden Geweben überexprimiert waren. Diese Ergebnisse zeigen, dass GLI1 nur ein einzelner Baustein in einer größeren Kaskade ist. Und auch für GLI2 zeigte sich eine signifikante Hochregulierung, und diese korrelierte wiederum hochsignifikant mit einer schlechten Überlebensrate. Auch für das Merkelzell-Karzinom erbrachten Untersuchungen von Brunner et al. [1] Anhaltspunkte dafür, dass der Hedgehog-Signalweg (GLI1, GLI2 und GLI3) eine Rolle bei der Karzinogenese spielen kann. Ferner könnten Hedgehog-Inhibitoren eine therapeutische Option sein, wie dies Williams und Mitarbeiter [6] an Basalzell-Karzinomen aufzeigen konnten. Die von Chung und Mitarbeitern [2] postulierte Möglichkeit, dass durch das Verständnis des Hedgehog-Signalweges und insbesondere der ihn beeinflussenden Moleküle die therapeutischen Strategien bei Vorliegen von Kopf-Hals-Karzinomen optimiert und individualisiert werden könnten, erscheint eher als Vision als eine in greifbare Nähe gerückte Realität.

Fazit: Das GLI1-Protein ist nur ein kleiner Baustein im Hedgehog-Signalweg. Und allein vom gliomassoziierten Onkogen gibt es verschiedene Subtypen. Da die Autoren zudem fanden, dass GLI1 und EGFR von einander unabhängige Prognosefaktoren sind, schränkt das wiederum die Bedeutung eines einzelnen Proteins (GLI1) ein. Eine Limitierung der Studie besteht auch nach Einschätzung der Autoren darin, dass der exakte Mechanismus der GLI1-Aktivierung bis dato nicht untersucht wurde und daher auch nicht bekannt ist.

Literatur

1. Brunner M, Thurnher D, Pammer J, et al. Expression of hedgehog signaling molecules in Merkel cell carcinoma. Head Neck 2010;32:333–40.
2. Chung CH, Dignam JJ, Hammond ME, et al. Glioma-associated oncogene family zinc finger 1 expression and metastasis in patients with head and neck squamous cell carcinoma treated with radiation therapy (RTOG 9003). J Clin Oncol 2011;29:1326–34.
3. Katoh M, Katoh M. Notch ligand, JAG1, is evolutionarily conserved target of canonical WNT signaling pathway in progenitor cells. Int J Mol Med 2006;17:681–5.
4. Katoh Y, Katoh M. FGF signaling inhibitor, SPRY4, is evolutionarily conserved target of WNT signaling pathway in progenitor cells. Int J Mol Med 2006;17:529–32.
5. Schneider S, Thurnher D, Kloimstein P, et al. Expression of the sonic hedgehog pathway in squamous cell carcinoma of the skin and the mucosa of the head and neck. Head Neck 2011;33:244–50.
6. Williams JA. Hedgehog signaling pathway as a target for therapeutic intervention in basal cell carcinoma. Drug News Perspect 2003;16:657–62.

Friedrich Bootz, Bonn

Bislang nicht erwiesene Verbesserung des Gesamtüberlebens durch Bevacizumab in der Kombination mit Strahlentherapie und Temozolomid bei Patienten mit neu diagnostiziertem Glioblastoma multiforme und negativem MGMT-Promotor-Methylierungsstatus

Ziel der Arbeit: Bestimmung der Effizienz und der Nebenwirkungen einer kombinierten Behandlung von neu diagnostizierten Glioblastomen mit Bestrahlung (RT), Temozolomid (Temo) und Bevacizumab (Beva) [1].

Patienten und Methode: 70 Patienten mit neu diagnostiziertem Glioblastom wurden zwischen August 2006 und November 2008 in einer Phase-II-Studie postoperativ bestrahlt und erhielten simultan Temo sowie Beva alle 2 Wochen während und nach der Bestrahlung. Der MGMT-Promotor-Methylierungsstatus (MGMT-P-M) wurde bei allen Patienten erhoben. Zum Vergleich wurden die Daten einer Patientenkohorte aus derselben Einrichtung untersucht, die ausschließlich die Standardtherapie mit Bestrahlung und Temo erhalten hatten. Im Rezidiv wurde der Mehrzahl der Patienten Bevacizumab appliziert. Primärer Endpunkt war das Gesamtüberleben (OS), sekundärer Endpunkt das progressionsfreie Überleben (PFS).

Ergebnisse: Das mediane OS und das PFS lagen bei 19,6 bzw. 13,6 Monaten, verglichen mit 21,1 und 7,6 Monaten in der Kontrollkohorte. Es fand sich eine positive Korrelation zwischen dem MGMT-P-M und einem längeren Gesamtüberleben bzw. progressionsfreien Überleben. Patienten mit der RPA-Klassifikation V/VI scheinen einen Vorteil durch eine frühzeitige Anwendung von Bevacizumab zu haben. Bevacizumab zeigte die bekannten Toxizitäten anderer bzw. früherer Protokolle.

Schlussfolgerung der Autoren: Die kombinierte postoperative Therapie mit Bevacizumab während und nach der Bestrahlung verbessert das PFS, aber nicht das OS. Zusätzliche Studien sind notwendig, um festzustellen, ob Bevacizumab das Überleben mehr verbessert, wenn es schon Bestandteil der initialen Therapie ist, als wenn es erst in der Rezidivsituation gegeben wird.

Kommentar

Das Glioblastom ist unverändert mit einer sehr schlechten Prognose verbunden. Auch in der hier durchgeführten Phase-II-Studie konnte keine entscheidende Verbesserung erreicht werden. In den letzten 20 Jahren sind zahlreiche Phase-II-Studien durchgeführt worden mit dem Versuch, neue Therapieansätze in Phase-III-Studien zu etablieren. Neben der Operation, gefolgt von der RT, konnte sich bisher lediglich Temo als zusätzliche Therapieoption etablieren [3]. Für Beva trifft das nicht zu. Man sieht lediglich die bekannten, allerdings vertretbaren Toxizitätsprofile. Für die Analyse des primären Endpunktes OS greift die Studiengruppe auf Vergleichskohorten aus der eigenen Klinik zurück, wendet dabei aber leider nicht eine Matched-Pair-Analyse nach den standardisierten Risikokategorien der RTOG und EORTC [2] an. Der Ergebnisvergleich muss daher mit Skepsis betrachtet werden.

Basierend auf den Ergebnissen der EORTC-Studie [2] werden aktuell Studien durchgeführt, die nach dem MGMT-Promotor-Methylierungsstatus stratifizieren. So wird aktuell der Stellenwert des Bevacizumab bei Patienten mit negativem MGMT-P-M in der deutschen Studie (GLARIUS) untersucht. Die Ergebnisse der hier präsentierten Studie [1] sind im Vergleich dazu enttäuschend. Bei methyliertem Promotorstatus wurde in der Patientengruppe mit kombinierter Therapie ein medianes Überleben von 24,7 Monaten im Vergleich zu 15,9 Monaten bei nicht methyliertem Promotorstatus erreicht. Im letzten Fall zeigte die kombinierte Therapie keinen Vorteil (medianes Überleben 15,9 vs. 18,2 Monate im Vergleich zur Standardtherapie). Auch in allen weiteren Subgruppen konnte kein Vorteil gesehen werden. In der RPA-Klassifikation III und IV bestand sogar ein Trend zu schlechterem Abschneiden (OS 20,8 vs. 25,1 Monate im Median). Auch Patienten ≤ 50 Jahren waren ebenso im Nachteil im OS (20,8 vs. 32,2 Monate). Das mitgeteilte günstigere PFS nach Bevacizumab (13,6 vs. 7,6 Monate) als sekundärer Endpunkt muss deshalb auch bezweifelt werden. Zur Bewertung des Therapieansprechens (Progression?) wurden übrigens T1-gewichtete, kontrastmittelverstärkte Kernspintomographien eingesetzt. Die besondere Eigenschaft von Bevacizumab, die Zellmembran der Blutgefäße zu stabilisieren, ist hinlänglich bekannt und kann fälschlich als Tumorremission oder Tumorstabilisierung missgedeutet werden [4]. Hierdurch könnte der (vermeintliche) Vorteil im PFS erklärt werden.

Die Angabe der Autoren, dass in der Kontrollgruppe die Rezidivtherapie im Wesentlichen aus Bevacizumab bestand und hiermit ein gutes Abschneiden im OS beobachtet wurde, nehmen wir als wichtigen Hinweis gern wahr.

Fazit: Die vorgelegte Studie bestätigt erneut den prädiktiven und damit auch prognostischen Wert des MGMT-Promotor-Status. Patienten mit negativem Promotor-Status profitieren offenbar nicht von Bevacizumab im OS, doch scheint Beva im Rezidiv hilfreich zu sein. Dies sollte in weiteren Studien überprüft werden. Die aktuell laufenden Studien GLARIUS in Deutsch-

land bzw. Avaglio und RTOG 08/25 in Amerika werden die Rolle des Bevacizumab in der First-Line-Therapie des Glioblastoms erhellen. Neue Standards müssen in der Bildgebung etabliert werden, um das Therapieansprechen auf antiangiogenetisch wirksame Substanzen und auch eine Tumorprogression verlässlich beurteilen zu können [4].

Literatur

1. Lai A, Tran A, Nghiemphu PL, et al. Phase II study of bevacizumab plus temozolomide during and after radiation therapy for patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme. J Clin Oncol 2011;29:142–8.
2. Mirimanoff RO, Gorlia T, Mason W, et al.: Radiotherapy and temozolomide for newly diagnosed glioblastoma: recursive partitioning analysis of the EORTC 26981/22981-NCIC CE3 phase III randomized trial: J Clin Oncol 2006;24: 2563–9.
3. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. N Engl J Med 2005;352:987–96.
4. Wen PY, Macdonald DR, Reardon DA, et al. Updated response assessment criteria for high-grade gliomas: response assessment in Neuro-Oncology Working Group. J Clin Oncol 2010;28:1963–72.

Rolf-Dieter Kortmann, Leipzig

Risiko für Dritt- und Viert-Malignome im Kopf-Hals-Bereich signifikant höher als nach Behandlung des Primärtumors für einen Zweittumor

Ziel der Arbeit: Viele Studien konnten bereits zeigen, dass Patienten mit Tumoren im Kopf-Hals-Bereich ein hohes Risiko für Zweittumoren, insbesondere im oberen Aerodigestiv-Trakt, haben. Eine detaillierte Analyse weiterer Tumoren und deren Auswirkungen auf die Prognose stand aber bislang noch aus. Die vorliegende Arbeit [3] beschäftigt sich deshalb mit der Inzidenz und Lokalisation von Zweit-, Dritt- und Viert-Malignomen bei Patienten mit ursprünglichem Primärtumor im Kopf-Hals-Bereich.

Patienten und Methode: Es wurden die klinischen Daten von 3631 Patienten retrospektiv analysiert, die zwischen 1985 und 2007 mit einem Tumor der Mundhöhle, des Oropharynx, des Hypopharynx oder des Larynx behandelt und mindestens ein Jahr nachbeobachtet worden waren. Die Patienten wurden innerhalb der ersten 2 Jahre in 3-monatigen Intervallen, zwischen dem 3. und 5. Jahr alle 4 Monate und anschließend halbjährlich klinisch untersucht und erhielten zusätzlich jährlich eine Röntgenaufnahme des Thorax. Als Definition für ein Malignom im Verlauf wurden die Gates-Kriterien genutzt: Jeder neue Tumor musste histologisch gesichert und das Vorliegen einer Metastase ausgeschlossen werden können. Zusätzlich durfte keine submuköse Verbindung zwischen dem Erst- bzw. Zweittumor und den Folgetumoren bestehen und ein deutlich trennbares Zeitintervall zwischen dem Auftreten der Tumoren musste erkennbar sein.

Ergebnisse: Bei 3631 nachverfolgten Patienten wurden bei den Nachsorgeuntersuchungen 1021 neue Tumoren festgestellt. Es waren 839 Zweit-, 147 Dritt- und 35 Viert-Malignome, die zu (ca. 80%) in den oberen Luft- und Speisewegen auftraten. Die jährliche Inzidenz für Zweit-, Dritt- und Viert-Tumoren ergab signifikant unterschiedliche Werte von 3,8%, 5,1% bzw. 7,8% ($p < 0{,}0001$; $p < 0{,}005$).

Schlussfolgerung der Autoren: Bei Patienten mit Primärtumoren im Kopf-Hals-Bereich ist das Risiko für Dritt- oder Viert-Tumoren signifikant höher für die Entwicklung eines Zweittumors. Um die Rolle einer Karzinogenexposition und eine individuelle Anfälligkeit für Folge-Malignome zu ergründen, müsste man weitere Studien durchführen.

Kommentar

Die hier retrospektiv erhobenen Daten zeigen das hohe Risiko für das Auftreten von Folge-Malignomen bei Patienten mit Primärtumoren im Kopf-Hals-Bereich. Der neue Aspekt ist dabei, dass nach der Diagnose eines Zweittumors im weiteren klinischen Verlauf das Risiko für Dritt- und Viert-Malignome signifikant ansteigt – mit jährlichen Inzidenzraten von 5,1% bzw. 7,8%. Da auch diese Tumoren vorrangig in den oberen Luft- und Speisewegen diagnostiziert werden, kann hier ein gemeinsames Risikoprofil angenommen werden. Dies liegt insbesondere deshalb nahe, da ein exzessiver Nikotin- und Alkoholabusus, der häufig vor der Diagnose des Primärtumors besteht, während und vor allem nach dem Ende der kurativ intendierten Therapie für gewöhnlich beibehalten wird.

Die beschriebenen hohen Inzidenzraten für Folgetumoren legen nun zunächst den Schluss nahe, Patienten mit Tumoren im Kopf-Hals-Bereich engmaschig nachzusorgen. Auch der häufige Usus, die routinemäßige Nachsorge nach ca. 5 Jahren zu beenden, sollte wegen des gleichbleibenden Risikos in den folgenden Jahren kritisch hinterfragt werden.

Neben den metachronen Tumoren im HNO-Bereich machen offenbar metachrone Lungentumoren mit etwa einem Drittel die größte Gruppe aus. Eigentlich sollte daher bei der

Nachsorge eine regelmäßige Screening-Untersuchung des Thorax mithilfe der Computertomographie durchgeführt werden. In unserer Klinik erfolgt das derzeit in einem prospektiven Projekt bei allen Patienten mit einem kurativ behandelten Tumor im Kopf-Hals-Bereich. Die Rolle solcher regelmäßiger Screening-Untersuchugen auf das Vorhandensein eines frühen Bronchialkarzinoms bei allen Risikopatienten – wie zum Beispiel Rauchern – wird allerdings in der Literatur kontrovers diskutiert. So zeigte sich nämlich, dass zwar die Karzinome in niedrigeren Stadien erkannt und behandelt wurden [7], eine statistisch signifikante Reduktion der spezifisch lungenkrebsassoziierten Letalität jedoch nicht eintrat [4]. Zudem sind die verhältnismäßig häufigen falsch positiven Befunde bei der Bildgebung zu berücksichtigen [2], welche unnötige Folgeuntersuchungen nach sich ziehen. So bleibt bislang die entscheidende Frage nach dem tatsächlichen Nutzen für den „gescreenten Patienten" bezüglich einer tatsächlichen Prognoseverbesserung unbeantwortet. Neben ökonomischen Fragen muss auch die ethische Frage gestellt werden, ob das CT-Screening in der Nachsorge vertretbar ist, wenn die Lebensqualität der Patienten sowohl durch die erneute Tumordiagnose als auch durch eine ggf. palliative Behandlung mit Krankenhausaufenthalten und möglichen Nebenwirkungen beeinträchtigt wird. Denn zum Zeitpunkt der Screening-Untersuchungen sind die Patienten in aller Regel symptomfrei und fühlen sich recht ordentlich.

Schließlich sollten unter dem Aspekt der häufigen Zweit-, Dritt- und Viert-Malignome bei den Patienten mit insbesondere lokal fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren die Therapieverfahren in der Primärsituation sorgfältig gewählt werden. Da nämlich offensichtlich neben dem initialen Tumor andere maligne Erkrankungen, nichtmaligne Begleiterkrankungen und Therapiefolgen die Gesamtprognose entscheidend bestimmen, sollte besonderes Augenmerk auf Organerhalt und Lebensqualität gelegt werden. Bei vielen Patienten, selbst mit lokal weit fortgeschrittenen Tumoren, hat sich beispielsweise der Organerhalt durch Lasermikrochirurgie und postoperative Radio(chemo)therapie bewährt. Sowohl in der Primär- [6] als auch in der Rezidivsituation [1] ergeben sich dabei vergleichbare onkologische Ergebnisse wie mit der radikalen Chirurgie, aber dies mit erhaltenem, funktionsfähigem Organ und guter Lebensqualität [5].

Fazit: Aufgrund des hohen Risikos für Folgetumoren ist bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren eine langfristige posttherapeutische Nachsorge sinnvoll, u. U. sogar mit einem CT-Screening für Lungentumoren. Inwieweit sich dies auf die tumorspezifische Letalität und die individuelle Prognose eines jeden Patienten auswirkt, kann heute noch nicht gesagt werden. Dafür bedarf es weiterer prospektiver Studien mit langen Nachbeobachtungszeiten.

Literatur

1. Christiansen H, Hermann RM, Martin A, et al. Long-term follow-up after transoral laser microsurgery and adjuvant radiotherapy for advanced recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006;65:1067–74.
2. Croswell JM, Baker SG, Marcus PM, et al. Cumulative incidence of false-positive test results in lung cancer screening: a randomized trial. Ann Intern Med 2010;152:505–12.
3. Leon X, Martınez V, Lopez M, et al. Risk of third and fourth tumors in patients with head and neck cancer. Head Neck 2010;32:1467–72.
4. National Lung Screening Trial Research Team, Aberle DR, Berg CD, et al. The National Lung Screening Trial: overview and study design. Radiology 2011;258:243–53.
5. Olthoff A, Ewen A, Wolff HA, et al. Organ function and quality of life after transoral laser microsurgery and adjuvant radiotherapy for locally advanced laryngeal cancer. Strahlenther Onkol 2009;185:303–9.
6. Pradier O, Christiansen H, Schmidberger H, et al. Adjuvant radiotherapy after transoral laser microsurgery for advanced squamous carcinoma of the head and neck. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005;63:1368–77.
7. Sobue T, Moriyama N, Kaneko M, et al. Screening for lung cancer with low-dose helical computed tomography: anti-lung cancer association project. J Clin Oncol 2002;20:911–20.

Hendrik A. Wolff, Hans Christiansen; Göttingen

Die in der Rubrik „Literatur kommentiert" seit 2009 erschienenen Beiträge sind online verfügbar unter *www.degro.org*