

Strahlenther Onkol 2012 · 189:91–92
 DOI 10.1007/s00066-012-0250-9
 Online publiziert: 1. November 2012
 © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2012

G. Multhoff^{1,2} · K.-R. Trott³

¹ Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radiologischer Onkologie, Klinikum rechts der Isar, TU München

² KKG, „Innate Immunity in Tumor Biology“, HMGU München

³ Department of Oncology, University College London

Screening von Genpolymorphismen verbessert die Vorhersage der Strahlentoxizität nicht

Originalpublikation

Barnett GC, Coles CE, Elliott RM et al (2012) Independent validation of genes and polymorphisms reported to be associated with radiation toxicity: a prospective analysis study. *Lancet Oncol* 13:65–77

Ziele der Arbeit. In mehreren kleineren Studien wurde über einen Zusammenhang von Strahlentoxizität und genetischer Variation auf Einzelnukleotid-Ebene (SNPs, „single nucleotide polymorphism“, Ein-Buchstaben-Variation in der DNA-Sequenz,) berichtet. Die vorliegende Studie [1] verfolgte das Ziel, die Wertigkeit und prognostische Bedeutung von SNP-Analysen in Bezug auf die individuelle Strahlentoxizität in einem größerem Patientenkollektiv zu bestätigen.

Patienten und Methodik. Um die Wertigkeit der SNP-Analysen in Bezug auf die Toxizität einer Strahlentherapie auf Normalgewebe zu untersuchen, wurden insgesamt 1613 Patienten mit Brust- und Prostatakarzinomen in 92 unterschiedlichen SNPs genotypisiert. Die Brustkrebspatienten stammen aus dem Cambridge IMRT Trial ISRCTN21474421 (n=976) und einer randomisierten, prospektiven Toxizitätsstudie, die am Christie Hospital in Manchester durchgeführt wurde (n=34). Die Prostatakarzinompatienten (n=637) wurden im Rahmen des MRC RT01 multizentrischen Trials CCCIP (n=224) bestrahlt oder erhielten eine hypofraktionierte Hoch-Dosis-IMRT (ISRCTN97182923-Studie; n=413). Bei allen Patienten wurde mittels klinischer

Scores und Patientenfragebögen 2 Jahre nach Abschluss der Strahlentherapie die Radiotoxizität ermittelt. Die Spättoxizität bei Brustkrebspatienten wurde zusätzlich noch über ein validiertes photographisches Verfahren dokumentiert. Eine potentielle Assoziation der Strahlentoxizität mit den SNP-Genotypen wurden mittels univarianter und multivarianter statistischer Analysen bestimmt.

Ergebnisse. In dieser groß angelegten Studie mit einer Power von 99% konnte keiner der bislang publizierten SNPs als Prognosemarker für Toxizität bestätigt werden.

Schlussfolgerung der Autoren. Die bislang publizierten SNPs, die eine Normalgewebetoxizität vorhersagen sollen, erweisen sich als ungeeignet.

Kommentar

Eine unter Radioonkologen verbreitete Vorstellung weist genetischen Faktoren eine wichtige Rolle für die Vorhersage der Entstehung gravierender Nebenwirkungen durch die Strahlentherapie zu. Diese Vorstellung wird durch eine Reihe klinisch-experimenteller Studien in kleineren Patientenkollektiven unterstützt, von der aktuell publizierten Studie von Barnett et al. [1] jedoch in Frage gestellt. Durch sie relativiert sich der Traum vieler Strahlentherapeuten, einfache genetische Tests für eine prätherapeutische Diagnostik schwerer Strahlenfolgen in der klinischen Routine einsetzen zu können. Gravierende Nebenwirkungen der Strah-

lentherapie sind vor allem das Ergebnis komplexer Interaktionen lokaler, regionaler, systemischer und wohl auch genetischer Faktoren. Die einseitige Fixierung auf einzelne genetische Faktoren wird der komplexen Pathogenese später Strahlenfolgen nicht gerecht. Der Stand strahlenbiologischer Erkenntnisse zeigt, dass jedes Symptom organspezifischer Strahlenfolgen jeweils durch spezifische biologische Prozesse bestimmt wird, so dass die Suche nach einer einheitlichen Ursache aller charakteristischen Symptome im jeweiligen Zielorgan (z. B. reduzierte Reparatur von Doppelstrangbrüchen etc.) als unzulässige Simplifizierung der Realität angesehen werden muss. Die wichtigsten Faktoren in der Pathogenese später Strahlenfolgen sind die lokale Dosis (und Fraktionsdosis und Dosisinhomogenität) in bestimmten Zielstrukturen des betreffenden Organs sowie die dadurch ausgelösten organspezifischen und pathogenetischen Folgeprozesse, die gegebenenfalls durch spezifische biologische Interaktionen modifiziert werden können [2, 3, 4].

Kritisch an der vorliegenden Studie ist zu bewerten, dass keine spezifischen und quantifizierten Symptome, sondern nur globale „Scores“ für die Auswertung der Toxizität ausgewählt wurden und nur zu einem Zeitpunkt, nämlich 2 Jahre nach Abschluss der Strahlentherapie analysiert wurde.

Die eindrucksvolle Studie von Barnett ist sicher ein Meilenstein in der Forschung zur Optimierung der Strahlentherapie, weil sie neue Maßstäbe setzt. Die Studie verdeutlicht, dass tierexperimentelle und klinische Forschungen unerlässlich sind,

um die Relation zwischen anatomischer Dosisverteilung innerhalb kritischer Organe (nicht Volumina!) und dem Entstehen spezifischer Symptome sowie komplexe biologische Mechanismen durch interventionelle Studien abzubilden.

Es ist zu erwarten, dass die Auswahl erkrankungsspezifischer SNPs für die Prävention bestimmter kritischer Strahlenfolgen besser geeignet wäre als breit angelegte Reihenuntersuchungen von organspezifischen SNPs. Auch in der Studie von Barnett wird angedeutet, dass trotz nichtsignifikanter Datenlage eine erkrankungsspezifische Auswahl definierter genetischer Marker für bestimmte Patientensubpopulationen in Betracht gezogen werden könnte, um das Risiko der Toxizität einer Strahlentherapie vorherzusagen. Dieser Ansatz sollte vertieft werden. Allerdings ist hierzu auch ein besseres Verständnis der jeweils zugrundeliegenden biologischen Reaktionen eine wichtige Voraussetzung. Unabdingbar für weitergehende Studien ist darüber hinaus eine exakte und individuelle Bestimmung der lokalen Strahlendosis am Ort der Schadensentstehung. Gut geplante Fall-Kontroll-Studien an kleinen Kollektiven wären dabei aussagekräftiger als große Kohortenstudien ohne individuelle Dosimetrie im kritischen Organ.

*G. Multhoff, München
K.-R. Trott, London*

Fazit

Die Arbeit von Barnett et al. [1] kann die Frage nach der Rolle genetischer Variationen für das individuelle Risiko gravierender Symptome von Strahlenfolgen an den mitbestrahlten Organen nicht beantworten, da ihr Ansatz zu unspezifisch ist, die Testkriterien zu global ausgewählt wurden und der wichtigste konkurrierende Faktor – nämlich die lokale Dosis – nicht erfasst wurde. Somit verbessert auch ein breit angelegtes, erkrankungsunspezifisches Reihenscreening von SNPs die Vorhersage der Radiotoxizität derzeit nicht.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. G. Multhoff

Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radiologischer Onkologie,
Klinikum rechts der Isar, TU München
München
Gabriele.Multhoff@lrz.tu-muenchen.de

Literatur

1. Barnett GC, Coles CE, Elliott RM et al (2012) Independent validation of genes and polymorphisms reported to be associated with radiation toxicity: a prospective analysis study. *Lancet Oncol* 13:65–77
2. Ottolenghi A, Smyth V, Trott KR (2011) The risks to healthy tissues from the use of existing and emerging techniques for radiation therapy. *Radiat Prot Dosimetry* 143:533–535
3. Doerr W, Baumann M, Hermann T (2001) Radiation-induced lung damage: a challenge for radiation biology, experimental and clinical radiotherapy. *Int J Radiat Biol* 76:443–446
4. Nieder C, Pawinski A, Andratschke NH et al (2007) Does prophylactic breast irradiation in patients with prostate cancer influence cardiac toxicity? *J Natl Cancer Inst* 99:1646–1647

Ergebnisse einer randomisierten Phase-III-Studie zur Behandlung rezidivierender Glioblastome

NovoTTF-100A versus Chemotherapie

Originalpublikation

Stupp R, Wong ET, Kanner AA et al (2012) NovoTTF-100A versus physician's choice chemotherapy in recurrent glioblastoma: a randomised phase III trial of a novel treatment modality. *Eur J Cancer* 48:2192–2202

Fragestellung und Hintergrund. Glioblastome rezidivieren typischerweise innerhalb der ersten beiden Jahre nach abgeschlossener Erstlinientherapie. Weitere Behandlungslinien sind weniger effektiv als die initial eingesetzte postoperative Radiochemotherapie mit Temozolomid. Daher bedarf es innovativer palliativer Rezidivtherapien. Ein unkonventioneller Ansatz ist die kontinuierliche Lokalbehandlung mit elektrischen Wechselfeldern (200 kHz) mittels einer tragbaren, nichtinvasiven Apparatur, dem sog. NovoTTF-100A [5]. Für diese Methode wird eine Hemmung der Zellteilung durch Störung der Metaphase und Telophase der Mitose postuliert.

Patienten und Methodik. Für ihre internationale multizentrische Phase-III-Studie haben die Autoren zwischen 2006 und 2009 insgesamt 237 Erwachsene mit supratentoriellen Glioblastom rekrutiert. Voraussetzung war ein Karnofsky-Index >60% und eine abgeschlossene Strahlentherapie sowie hämatologische Blutwerte, Kreatinin und Leberfunktion, welche eine Chemotherapie erlaubten. Patienten mit Herzschrittmacher oder anderen elektronischen Implantaten konnten nicht teilnehmen. Die Anzahl der Vorbehandlungen

war nicht limitiert. Es erfolgte keine Begutachtung der MGMT-Promoter-methylierung. Die Randomisation erfolgte 1:1 zwischen NovoTTF-100A und systemischer Chemotherapie, wobei der jeweilige Prüfartz die in seinen Augen adäquate Chemotherapie für jeden Patienten individuell auswählen konnte (31% erhielten ein Bevacizumab-Regime, 25% ein Nitrosourea-Regime, 13% Carboplatin, 11% Temozolomid etc.). Es wurde für eine eventuelle Reoperation vor Einschluss in diese Studie stratifiziert (25 bzw. 28% der Patienten waren reoperiert). Nach vollständiger Rasur der Kopfhaut und Installation der erforderlichen Komponenten wurden die Patienten in der Handhabung des Geräts instruiert und nahmen dann die kontinuierliche Behandlung im normalen Umfeld außerhalb der Klinik vor. Unterbrechungen z. B. zum Duschen waren 2-mal täglich für bis zu eine Stunde erlaubt. Am Ende eines 4-wöchentlichen Zyklus waren 2–3 Tage Pause erlaubt. Der primäre Studienendpunkt war ein verbessertes Überleben, wobei eine Hazard Ratio von 0,63 mit 80% Power nachgewiesen werden konnte. Alle 2 Monate erfolgte eine Magnetresonanztomographie. Remission und Progression wurden nach den Macdonald-Kriterien klassifiziert, wobei eine zentrale und verblindete Begutachtung erfolgte. Nach einer medianen Nachbeobachtung von 39 Monaten waren 93% der Patienten verstorben.

Ergebnisse. Das mediane Alter betrug in beiden Armen 54 Jahre (max. 80 Jahre), der mediane Karnofsky-Index 80%. Etwas

mehr als 40% der Patienten benötigten bei Studienbeginn keine Steroide. Das mediane Intervall seit Erstdiagnose betrug 11,8 bzw. 11,4 Monate (mind. 3 Monate). In 84% der Fälle war vorher eine konkomitante Radiochemotherapie mit Temozolomid durchgeführt worden und 80% hatten auch danach die Chemotherapie fortgesetzt (median 4 Zyklen). Die Mehrzahl der Patienten erhielt die Behandlung für ihr zweites Rezidiv (48%), wobei weitere 41% bereits drei oder mehr Rezidive erlitten hatten. Von den Patienten setzten 78% die NovoTTF-100A-Behandlung für mindestens 4 Wochen (1 Zyklus) fort. Das mediane Überleben war vergleichbar (6,6 Monate im NovoTTF-100A-Arm versus 6,0 Monate mit Chemotherapie; 1-Jahres-Überleben jeweils 20%; $p=0,27$). Eine partielle oder komplette Remission erreichten 14% bzw. 10% der Patienten ($p=0,19$). Das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) betrug 2,2 bzw. 2,1 Monate (nach 2 Monaten erfolgte die MR-Kontrolluntersuchung; $p=0,16$). Eine weitere onkologische Behandlung wurde nur selten durchgeführt (6% versus 10% der Fälle). Man sah keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Überleben und der Wahl des Chemotherapieregimes. Der Versuch einer Beurteilung der Lebensqualität muss als gescheitert beurteilt werden, da nur 27% der Patienten longitudinale Daten lieferten. Im Chemotherapie-Arm wurden mehr Grad-3- und Grad-4-Nebenwirkungen registriert (4% hämatologische, 3% gastrointestinale, 3% vaskuläre, 7% ZNS, 6% andere). Auch im experimentellen Arm traten in 7% der

Fälle Grad-3- und Grad-4-ZNS-Nebenwirkungen auf (Grad 2 in 23%), aber nur 6% Sonstige.

Schlussfolgerung der Autoren. Die innovative Behandlung scheint eine der Chemotherapie vergleichbare Effektivität zu besitzen. Das Toxizitätsprofil war günstiger.

Kommentar

Die Autoren haben erfolgreich eine randomisierte Studie zur Therapie rezidivierender Glioblastome abgeschlossen, in der die Mehrzahl der Patienten recht günstige Prognosefaktoren aufwies (Alter <60 Jahre und guter Karnofsky-Index), obwohl bereits das zweite oder dritte Rezidiv (oder besser gesagt Progression) vorlag. Ihren optimistischen Endpunkt einer deutlichen Überlebensverlängerung hat die Studie nicht erreicht. Die Daten bestätigen den begrenzten Nutzen der Chemotherapie, obgleich natürlich kein einheitliches Konzept verfolgt wurde (Studienzentren beiderseits des Atlantiks nahmen teil, was z. B. zu unterschiedlichen Raten an mit Bevacizumab behandelten amerikanischen und europäischen Patienten geführt haben kann) und ein inhomogenes, unterschiedlich intensiv vorbehandeltes Patientenkollektiv inkludiert wurde. Bedenkt man das mediane PFS von etwas über 2 Monaten und die Tatsache, dass nur wenige Patienten dann noch andere Therapien erhielten, ist das mediane Überleben erstaunlich lang. Andere Chemotherapiestudien haben allerdings auch bereits vergleichbare PFS- und Überlebensdaten geliefert [1, 4, 6, 7]. Das Studiendesign mit einer „Investigator’s-choice“-Chemotherapie ist z. B. aus der palliativen Therapie des Mammakarzinoms bekannt (Zulassungsstudie für Eribulinmesylat) und reflektiert die Tatsache, dass klare evidenzbasierte Therapiepfade für rezidivierende Glioblastome schwierig zu entwickeln sind. Faktoren wie Resektabilität, Tumorlokalisation und Temozolomid-Sensibilität differieren von Patient zu Patient.

Es fehlt jegliche Information zu eventuell durchgeführten Rebestrahlungen im Verlauf der Erkrankung. In den letzten Jahren mehren sich die Anzeichen für

die Bedeutung dieser Therapieform [2, 3], wenn auch bisher nicht in Form randomisierter Studien. Das Überleben ab Erstdiagnose wird auch nicht mitgeteilt. Da nur eine begrenzte Stichprobe Daten zur Lebensqualität beigetragen hat, wäre es interessant zu erfahren, ob die geringere Toxizität der NovoTTF-100A-Behandlung auch dazu führt, dass die Patienten diesen Ansatz einer Chemotherapie vorziehen. Ganz ohne Nachteile ist er sicherlich nicht (kontinuierliches Tragen der Apparatur, lokale Hautnebenwirkungen, Entfernung der Haare). Daten zu den Kosten der Behandlung wurden in dem Artikel nicht mitgeteilt. Da mit der Zulassung des NovoTTF-100A die ohnehin schon unübersichtliche Rezidivtherapie von Glioblastomen nicht einfacher geworden ist, darf mit Spannung auf den Abschluss einer weiteren Studie gewartet werden. Man hat, getreu dem Prinzip die effektivste Therapie sofort nach initialer Diagnose einzusetzen, eine Phase-III-Studie initiiert, in der Patienten in der Erstlinienbehandlung nach konkomitanter Radiochemotherapie zwischen Temozolomid und Temozolomid plus NovoTTF-100A randomisiert werden (<http://www.clinicaltrials.gov>; NCT#00916409). Da in der hier vorgestellten Studie ein Placeboarm fehlt und die Ergebnisse in beiden Armen enttäuschen, wünscht man sich natürlich eine indirekte Bestätigung der Wirksamkeit. In diesem Zusammenhang hätte ich auch gerne eine Subgruppenanalyse von Reoperation plus NovoTTF-100A versus Reoperation plus Chemotherapie gesehen.

C. Nieder, Bodø

Korrespondenzadresse

C. Nieder, M.D.
Department of Oncology and Palliative
Medicine, Nordland Hospital
8092 Bodø
Norwegen
carsten.nieder@nlsh.no

Literatur

1. Dresemann G, Weller M, Rosenthal MA et al (2010) Imatinib in combination with hydroxyurea versus hydroxyurea alone as oral therapy in patients with progressive pretreated glioblastoma resistant to standard dose temozolomide. *J Neurooncol* 96:393–402
2. Minniti G, Armosini V, Salvati M et al (2011) Fractionated stereotactic reirradiation and concurrent temozolomide in patients with recurrent glioblastoma. *J Neurooncol* 103:683–691
3. Niyazi M, Ganswindt U, Schwarz SB et al (2012) Irradiation and bevacizumab in high-grade glioma retreatment settings. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 82:67–76
4. Prados MD, Schold SC, Fine HA et al (2003) A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study of RMP-7 in combination with carboplatin administered intravenously for the treatment of recurrent malignant glioma. *Neuro Oncol* 5:96–103
5. Stupp R, Wong ET, Kanner AA et al (2012) NovoTTF-100A versus physician’s choice chemotherapy in recurrent glioblastoma: a randomised phase III trial of a novel treatment modality. *Eur J Cancer* 48:2192–2202
6. Bent MJ van den, Brandes AA, Rampling R et al (2009) Randomized phase II trial of erlotinib versus temozolomide or carmustine in recurrent glioblastoma: EORTC brain tumor group study 26034. *J Clin Oncol* 27:1268–1274
7. Wick W, Puduvalli VK, Chamberlain MC et al (2012) Phase III study of enzastaurin compared with lomustine in the treatment of recurrent intracranial glioblastoma. *J Clin Oncol* 28:1168–1174

Strahlenther Onkol 2012 · 189:95–96
 DOI 10.1007/s00066-012-0248-3
 Online publiziert: 10. November 2012
 © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2012

G. Goldner

Klinik für Radioonkologie, Medizinische Universität Wien

Signifikante Verbesserung der lokalen Kontrolle bei Melanompatienten nach Lymphadenektomie und adjuvanter Strahlentherapie

Originalpublikation

Burmeister BH, Henderson MA, Ainslie J et al (2012) Adjuvant radiotherapy versus observation alone for patients at risk of lymph-node field relapse after therapeutic lymphadenectomy for melanoma: a randomised trial. *Lancet Oncol* 13:589–597

Hintergrund. Primärer Endpunkt der randomisierten Studie der Trans Tasman Radiation Oncology Group (TROG, [1]) war die Frage, ob bei Melanompatienten durch eine adjuvante Bestrahlung der Lymphknoten (LK) die lokale Kontrolle signifikant verbessert wird.

Patienten und Methodik. Randomisiert wurden 250 Patienten mit erhöhtem Risiko für ein Lymphknotenrezidiv nach vorangegangener Lymphadenektomie, welches wie folgt definiert wurde: Anzahl der befallenen Lymphknoten (≥ 1 Parotis-LK, ≥ 2 zervikale LK, $3 \geq$ inguinale LK); Kapseldurchbruch, maximaler LK-Größe (≥ 3 cm für zervikale LK bzw. ≥ 4 cm für axilläre und inguinale LK). Die adjuvante Radiotherapie des befallenen Lymphabflussgebiets erfolgte 12 Wochen nach Lymphadenektomie, wobei eine Gesamtdosis von 48 Gy in 20 Fraktionen (4 Wochen) appliziert wurde.

Ergebnisse. Studienkonform behandelt wurden 217 Patienten (109 mit adjuvanter Radiotherapie vs. 108 im Beobachtungsarm). Bei einem medianen Follow-

up von 40 Monaten ergab sich eine signifikante Reduktion der lokalen Lymphknotenrezidivrate durch die adjuvante Strahlentherapie: 20/109 Rezidive im RT-Arm versus 34/109 Rezidive im Beobachtungsarm ($p=0,041$). Bezüglich des progressionsfreien Überlebens und Gesamtüberlebens zeigte sich kein Unterschied.

Schlussfolgerung der Autoren. Die adjuvante Radiotherapie nach Lymphadenektomie verbessert bei Patienten mit erhöhtem Lokalrezidivrisiko die Kontrollrate signifikant und sollte solchen Patienten immer angeboten werden.

Kommentar

Der Stellenwert einer adjuvanten Bestrahlung bei Melanompatienten war bislang umstritten. Bis zuletzt stand eine einzige randomisierte Studie aus dem Jahr 1978 zur Verfügung, die jedoch keinen Vorteil hinsichtlich lokaler Kontrolle oder Überleben zeigte [3]. Weitere Auswertungen zur adjuvanten Strahlentherapie nach Lymphknotendissektion bei Melanompatienten waren zumeist retrospektiv bzw. aus einzelnen Kliniken, und deren Ergebnisse kontrovers [4, 5].

Basierend auf den Resultaten einer vorangegangenen Phase-II-Studie zur adjuvanten Radiotherapie nach Lymphadenektomie bei Melanompatienten (TROG 96.06; [2]) wurde die aktuell publizierte Studie initiiert. Erstmals konnte nun mit einem randomisierten Vergleich

klar nachgewiesen werden, dass durch eine zusätzliche Bestrahlung zur Lymphadenektomie das Risiko eines LK-Rezidivs nach 3 Jahren signifikant reduziert wird, hier nämlich von 31% auf 19%. In der multivariaten Analyse zeigte sich die Ausdehnung des Kapseldurchbruchs als signifikanter Risikofaktor für die lokale Kontrolle (14% Rezidive bei RT ohne Kapseldurchbruch vs. 32% Rezidive bei RT mit ausgedehntem Kapseldurchbruch).

Ogleich trotz verbesserter lokaler Kontrolle das progressionsfreie Überleben als auch das Gesamtüberleben nicht verbessert wurden, sind doch die weiteren aktuellen Auswertungen der Studie von Bedeutung. Die Akutnebenwirkungsrate (Grad 3/4) war im RT-Arm mit 19% Dermatitis bzw. 2% Schmerzen moderat. Es ist zu erwarten, dass sich in der Folge durch die optimierte lokale Kontrolle auch die Lebensqualität verbessern wird, nämlich durch Vermeidung von Lymphödem, Ulzera und Bewegungseinschränkung. Doch die Auswertung der Spättoxizität und Lebensqualität stehen noch aus.

Im weiteren Krankheitsverlauf wird sich auch zeigen, inwieweit sich durch die Etablierung einer effektiven Systemtherapie diese durch den Einsatz der adjuvanten Radiotherapie verbesserte lokale Kontrolle auch in einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien bzw. Gesamtüberlebens niederschlägt.

G. Goldner, Wien

Fazit

Aktuell sollte, basierend auf den nun vorliegenden Daten der randomisierten TROG-Studie, allen Melanompatienten mit einem hohen lokoregionalen Rezidivrisiko eine adjuvante Strahlentherapie nach Lymphadenektomie angeboten werden.

Korrespondenzadresse

PD Dr. G. Goldner
Klinik für Radioonkologie,
Medizinische Universität Wien
Wien
Österreich
Gregor.Goldner@akhwien.at

Literatur

1. Burmeister BH, Henderson MA, Ainslie J et al (2012) Adjuvant radiotherapy versus observation alone for patients at risk of lymph-node field relapse after therapeutic lymphadenectomy for melanoma: a randomised trial. *Lancet Oncol* 13:589–597
2. Burmeister BH, Smithers BM, Burmeister E et al (2006) A prospective phase II study of adjuvant postoperative radiation therapy following nodal surgery in malignant melanoma – Trans Tasman Radiation Oncology Group (TROG) Study 96.06. *Radiother Oncol* 81:136–142
3. Creagan ET, Cupps RE, Ivins JC et al (1978) Adjuvant radiation therapy for regional nodal metastases from malignant melanoma. A randomized prospective study. *Cancer* 42:2206–2210
4. Fuhrmann D, Lippold A, Borrosch F et al (2001) Should adjuvant radiotherapy be recommended following resection of regional lymph node metastases of malignant melanoma? *Br J Dermatol* 144:66–70
5. O'Brien CJ, Petersen-Schaefer K, Stevens GN et al (1997) Adjuvant radiotherapy following neck-dissection and parotidectomy for metastatic melanoma. *Head Neck* 19:589–594

Die in der Rubrik „Literatur kommentiert“ seit 2010 erschienenen Beiträge sind online verfügbar unter www.degro.org