Warum ist der Kohlenstoffstrahl den Protonen im klinisch relevanten Direktvergleich nicht überlegen?

Fragestellung und Hintergrund: Bei der Strahlentherapie mit Hadronen wird angenommen, dass Kohlenstoffionen den Protonen überlegen seien, hauptsächlich wegen ihrer biologischen Wirkung. Die relative biologische Wirksamkeit (RBW) der Kohlenstoffionen sei im Zielvolumen höher als im umgebenden Normalgewebe, was zu einem therapeutischen Vorteil gegenüber den Protonen führe. Das Ziel der Arbeit von Wilkens & Oelfke vom Deutschen Krebsforschungszentrum [13] ist es, diesen Effekt mit Dosisberechnungen unter Anwendung publizierter biologischer Modelle [11, 12] zu untersuchen.

Patienten und Methodik: Die Autoren verglichen die Spread-out-Bragg-Peaks (Abbildung 1) von Protonen und Kohlenstoffionen mit Hilfe physikalischer und biologischer Optimierung. Die RBW für Protonen und Kohlenstoffionen wurde nach publizierten biologischen Optimierungsmodellen berechnet [8]. Diese Modelle zeigen eine Zunahme der RBW-Werte mit steigender linearer Energieübertragung (LET), aber auch bei abnehmender Dosis pro Fraktion.

Ergebnisse: Nach rein physikalischer Optimierung, bei der nur die Energiedosis berücksichtigt wird, erzielen Protonen bessere

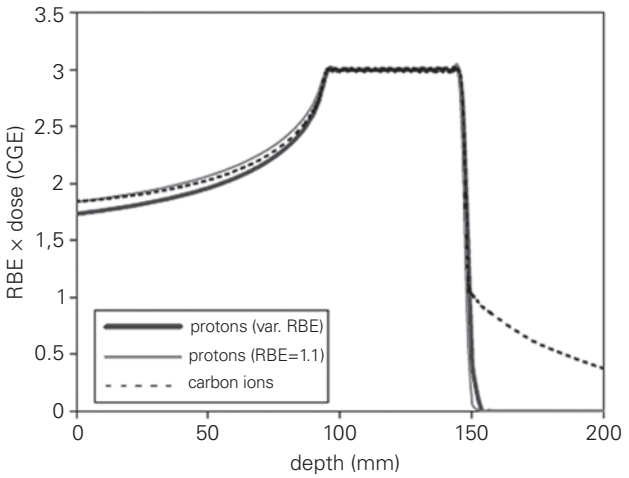

Abbildung 1. Biologisch bewertete Dosisverteilung eines Spread-out-Bragg-Peaks für Kohlenstoffionen im Vergleich zu Protonen; mit den Parametern für z.B. Chordome mit $\alpha_x\beta_x \sim 2$ Gy und $\alpha_x = 0{,}1\ \mathrm{Gy}^{-1}$ über das gesamte Volumen (aus [13]).

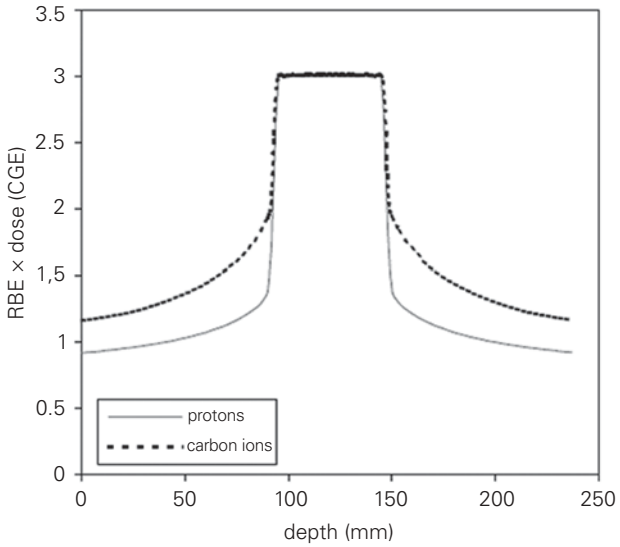

Abbildung 2. Biologisch bewertete Dosisverteilung eines Spread-out-Bragg-Peaks bei opponierender Bestrahlung für Kohlenstoffionen im Vergleich zu Protonen; biologische Parameter wie in Abbildung 1 (aus [13]).

Dosisverteilungen entlang des Zentralstrahls (Abbildung 1). In den biologisch optimierten Plänen ist bei Protonenstrahlung die RBW-Variation relativ klein. Für Kohlenstoffionen wurden dagegen hohe RBW-Werte im Hoch-LET-Bereich des Zielvolumens gefunden, ebenso aber auch im Bereich mit niedriger Fraktionsdosis außerhalb des Zielvolumens. Das bedeutet, dass sich die Abhängigkeit der RBW von der LET einerseits und dem Dosisniveau andererseits gegenseitig aufheben kann. Die Autoren zeigen, dass für den Fall eines strahlenunempfindlichen Tumors (z.B. Chordom), der mit zwei opponierenden Feldern behandelt wird (Abbildung 2), die vorhergesagte RBW für Kohlenstoff innerhalb des Zielvolumens bei einer Referenzdosis von 3 Gy Cobalt-Äquivalent geringer ausfällt als außerhalb.

Schlussfolgerung: Bei den hier gewählten Gewebeparametern zeigt das verwendete Modell keinen biologischen Vorteil für Kohlenstoffionen. Zuverlässigere Modellparameter und klinische Studien sind notwendig, um das wirkliche Potential der Strahlentherapie mit Kohlenstoffionen zu ermitteln.

Kommentar

Die klinisch relevante Strahlenbiologie war wegen der Komplexität des Objekts schon immer von Teilwahrheiten und manchmal auch von Halbwahrheiten bestimmt. Der Artikel von Wilkens & Oelfke [13] beschreibt ein solches Phänomen.

Der Verlauf der RBW entlang der Bahnspur eines Atomkerns (Wasserstoffkern oder Schwereres) als Projektil in der Strahlentherapie erscheint zunächst beeindruckend und verspricht ein großes Potential für die klinische Anwendung. Die RBW – mehr oder weniger realitätsnah

im strahlenbiologischen Labor gewonnen – erweist sich als stetige Funktion der LET, die als physikalische Größe unter den bestehenden Verhältnissen von Strahlenart und -energie und Eigenschaften des absorbierenden Mediums (Patient) berechnet werden kann und auch Messungen in Phantomen zugänglich ist. Die Dosis spielt für die LET keine Rolle. Man erwartet den Gewinn, der mit Hilfe der schweren Teilchen in der Strahlentherapie zu erzielen ist, darin, dass die RBW innerhalb des Zielvolumens gegenüber den Werten im gesunden Gewebe der Einflugschneise markant angehoben ist. Bei den leichten Wasserstoffkernen (Protonen) ist der Effekt kaum zu beobachten, weshalb die meisten Anwendungen mit einer konstanten RBW-Bewertung gerechnet werden, ohne deshalb große Fehler zu machen. Da eine konstante RBW allerdings keinen biologischen Vorteil bieten kann, hat man auf die schwereren Kerne wie Helium, Lithium bis zum Sauerstoff gesetzt. Gebräuchlich sind derzeit Wasserstoff- und Kohlenstoffkerne. Während Protonen auf den letzten Mikrometern der Bahnspur vielleicht auf eine RBW von 2 kommen, aber für das makroskopische Problem in der Klinik mit konstant 1,1–1,15 bewertet werden, bieten Kohlenstoffionen ein LET-Spektrum von ca. 10–1 000 keV/µ. Dieses beginnt also da, wo es bei den Protonen endet. Die RBW auf den letzten Mikrometern erreicht für Kohlenstoff Werte > 10. Da der Bragg-Peak für die klinische Anwendung zu spitz ausfällt, wird die Reichweite, und damit auch die Energie, typischerweise mit einem Rippelfilter auf z.B. ± 1,5 mm moduliert, was bei ausgedehnten Zielvolumina mit angepassten Spots, dem sog. Spread-out-Bragg-Peak, noch immer zu RBW-Werten um 3 verhilft. Im Plateau der Einflugschneise mit LET-Werten < 20 keV/µ und Restreichweiten von > 2 cm dürfte sich die RBW halbieren. Das wird als therapeutischer Gewinn beworben und findet sich in Homepages von Lieferanten und potentiellen Betreibern entsprechender Anlagen. Aber wie die Autoren zeigen, ist dies nur die halbe Wahrheit.

Wer sich etwas mit der Materie befasst hat und sich an die Arbeiten von Elkind & Sutton 1956 [5], Broerse et al. 1968 [4] und Barendsen 1968 [1] erinnert, die in so populären Handbüchern wie dem von Hall [7] referiert werden, wusste schon, dass der Effekt der Abhängigkeit der RBW von der Fraktionsdosis die Situation für die Hoch-LET-Strahlung nachhaltig beeinflusst. Typischerweise werden bei der Diskussion um die RBW-Dosiseffektkurven von Säugerzellen aber auch Ergebnisse an Labortieren herangezogen. Es erweist sich, dass diese Kurven unter Röntgenstrahlung mit niedriger LET gekrümmt sind und zumindest über einen Dosisbereich bis 10 Gy dem LQ-Modell (linearquadratisches Modell) entsprechen. Bei Hoch-LET-Strahlung ist im experimentell erreichbaren Dosisbereich die Krümmung weniger oder gar nicht zu erkennen, weshalb beim Anpassen von Datenpunkten der quadratische Term oft vernachlässigt werden kann ($\beta = 0$). Die RBW ist nun so definiert, dass bei dem interessierenden Effektniveau ein horizontaler Schnitt gezogen wird und die notwendige Dosis der Referenzstrahlung (Zähler) mit der Dosis der zu untersuchenden Strahlung (Nenner) einen Quotienten bildet. Damit hat die Hoch-LET-Kurve bei der Dosis nahe null den höchsten RBW-Wert. Dieser fällt mit wachsender Dosis kontinuierlich ab. Dabei zeigt sich, dass die RBW bei der Dosis nahe null im Vergleich zur gekrümmten Referenzkurve folgenden Wert erhält:

$$\mathrm{RBW}\ (\rightarrow 0) = \alpha_{\text{high LET}}/\alpha_{\text{Ref}}.$$

Mit wachsender Dosis fällt nun die RBW ab, und könnten die Kurven über die ersten 10 Gy nach dem LQ-Modell extrapoliert werden, würden sie sich mit $\beta_{\text{high LET}} = 0$ irgendwann bei einer höheren Dosis schneiden. Jenseits davon wäre die Effizienz der Referenzstrahlung der High-LET-Strahlung überlegen, was der Realität nicht entsprechen dürfte. Auch das LQ-Modell ist also nur eine Teilwahrheit und präsentiert eher einen phänomenologischen Fit als ein natürliches Phänomen. In Konsequenz hat die Darmstädter Gruppe für die High-LET-Strahlung den β-Wert an das β_x der Röntgenstrahlung gekoppelt und im sog. Local-Effect-Modell (LEM) die Dosiseffektkurven jenseits einer Grenzdosis („cut dose") mehr oder weniger willkürlich im logarithmischen Maßstab linearisiert. Es ergeben sich somit Kurven, die bei höheren Dosen im logarithmischen Maßstab als Geraden auslaufen – genau so, wie sie 1959 Elkind & Sutton sehr hellsichtig in ihrer Publikation als Ergebnis ihrer Experimente und sicher auch in Anlehnung an die seinerzeit noch aktuelle Treffertheorie publiziert haben [5].

Um eine Therapie mit schweren Teilchen planen zu können, müssen die oben erwähnten Funktionen für ganz unterschiedliche Zellsysteme bekannt sein und als adäquates Modell für die numerische Bearbeitung zur Verfügung stehen. Es muss der Tatsache Rechnung getragen werden, dass In-vitro-Daten nicht einfach in die klinische Anwendung übernommen werden können; dazu sind umfangreiche Tierversuche und natürlich auch die kritische Begleitung der Patienten notwendig. Über die bereits vorhandene Datenbasis hinaus wurde vor allem in Chiba (HIMAC [10]) und in Darmstadt (GSI [8, 9]) wertvolle Grundlagenforschung im strahlenbiologischen Labor und bei der Modellbildung geleistet. In Darmstadt wurde das LEM kontinuierlich weiterentwickelt [6], das die individuelle biologische Bewertung quasi Voxel für Voxel erlaubt, die Anforderungen einer Mehrfelderbestrahlung erfüllt und derzeit in der Konzeption einmalig ist. Doch auch dieses hat gezwungenermaßen in der Anpassung der biologischen Parameter wesentliche phänomenologische Eigenschaften. Die Autoren Wilkens & Oelfke haben nun mit einem anderen, aber ebenfalls praktikablen biologischen Optimierungsmodell [12], das sich in den biologischen Parametern der Werte des LEM bedienen kann, herausgearbeitet, dass bei klinisch relevanten Dosisverteilungen und üblichen Fraktionsdosen die RBW im Zielvolumen nicht unbedingt höher ausfallen muss als im Bereich der Einflugschneise der schweren Teilchen (Abbildungen 1 und 2 [13]). Dieses Ergebnis war bei der GSI auch bekannt, was sich in einer weiteren Version des LEM

niederschlägt. Aber auch dann, wenn nachgebessert wurde, ändert sich die Lage nicht grundsätzlich. Man erhoffte sich einen therapeutischen Gewinn allein durch die RBW in der Größenordnung von 2 (200%) zwischen Eintrittsdosis und Tumordosis. Man erhält dann vielleicht 20%, und wenn es schlecht läuft – bei strahlenunempfindlichen Tumoren und hohen Fraktionsdosen – sogar mit negativem Vorzeichen [13].

Die Annahme, die von Anbietern reklamiert wird, Kohlenstoffionen erlaubten im klinischen Alltag extreme Hypofraktionierung, erweist sich als gefährlicher Irrtum, da sich die oben geschilderten Verhältnisse mit Zunahme der Fraktionsdosis nur verschärfen. Wenn Hypofraktionierung toleriert wird, so kann das nur der physikalisch und geometrisch hervorragend konzentrierten Energiedeposition der Strahlung im Zielvolumen zugeschrieben werden. Darin aber sind sich die Protonen und Kohlenstoffionen doch sehr ähnlich. Die Schärfe des Kohlenstoffstrahls nützt in der klinischen Anwendung wenig und muss bezüglich der Tiefenwirkung durch ein sog. Rippelfilter und bezüglich der lateralen Schärfe durch eine Streufolie unschärfer gemacht werden. Was die Protonen von Natur aus – evtl. in einem etwas zu großen Maße – haben, wird den Kohlenstoffionen nachträglich technisch beigebracht. Zusätzlich zeigen die Kohlenstoffionen ein erhebliches Manko mit dem distalen Schleier der Fragmente, die über das Ziel hinausschießen und folglich die Nachbarschaft des Zielvolumens mit Hoch-LET-Strahlung belasten.

Worin also könnten noch Vorteile für den Kohlenstoffstrahl zu finden sein? Auch hier kann man die alten Kenntnisse aus der Strahlenbiologie heranziehen. So wird der Sauerstoffeffekt noch immer für viele Therapieversager als Argument angeführt. Die Erkenntnis, dass Hoch-LET-Strahlung kaum mehr einen Sauerstoffeffekt kennt [1], ist schon über 40 Jahre alt. Dies dürfte dem Umstand zu verdanken sein, dass die hohe Ionisationsdichte die DNA im Fall eines „Treffers“ so komplex schädigt, dass sie mit oder auch ohne Sauerstoffanlagerung nicht mehr zu reparieren ist. Das ist ebenfalls die Grundlage der hohen RBW der Hoch-LET-Strahlung. Nun wird es so sein, dass ein mit Kohlenstoffionen bestrahltes Volumen noch weniger Sauerstoffeffekt zeigt als unter Protonen. Aber auch diese positive Hypothese müsste erst im klinischen Kontext durch entsprechende Studien auf ihre praktische Relevanz – bei verschiedenen Tumorentitäten, -lokalisationen und vor allem -größen – getestet werden. Der Kliniker ist skeptisch, ob hierzu in den nächsten 20 Jahren ein verlässliches Ergebnis vorliegen wird. Man sollte auch der Stimme von Brahme [3] Aufmerksamkeit schenken, der in einem schönen Übersichtsartikel deutlich macht, dass das LET-Spektrum der Kohlenstoffionen schon Werte erreicht, die zu hoch für ein optimales RBW sind, also ein „overkill“ bewirken. Eine bessere Anpassung an die Biologie sei mit leichteren Ionen – Brahme setzt auf Lithium – zu erreichen. Ob sich dabei aber ein deutlicherer Vorteil gegenüber Protonen bei konkreten Dosisverteilungen ergeben würde, ist derzeit noch nicht sicher. Rückblickend wurden die hohen Erwartungen an die Hoch-LET-Strahlung immer wieder enttäuscht (Neutronen, Pionen, Neutroneneinfang). Antiprotonen [2] versprechen eine neue Option für die Strahlentherapie mit hoher LET, allerdings wird der aufwendige Erzeugungsmechanismus bis auf Weiteres eine Verbreitung verhindern.

Also fragt sich der interessierte Beobachter der Szene: Was hat der Kohlenstoffstrahl, das der Protonenstrahl nicht auch schon hat? Könnte es sein, dass die beteiligten Hersteller, Anbieter und Jurymitglieder einem Phantom nachjagen? Steht die Magnetschwebebahn schon in der Klinik, mit dem Nutzwert einer Trambahn, oder die Concorde mit dem Nutzwert eines Helikopters?

Als Praktiker und Pragmatiker wünscht man sich für das investierte Kapital ein Plus an Qualität, Funktionalität und Nutzwert sowie einen Workflow, der die teure Strahlung möglichst vielen Patienten verfügbar macht. Unter dieser Sicht fiele heute die Wahl mehr denn je auf Protonen. Die klinische Wertigkeit von z.B. Kohlenstoffionen sollte an wenigen Zentren wie z.B. Chiba und Heidelberg evaluiert werden. So lange aber sollte die Technologie der Kohlenstoffstrahlung nicht unbedingt in die Hand von jedermann.

Literatur

1. Barendsen GW. Responses of cultured cells, tumours, and normal tissues to radiations of different linear energy transfer. Current Topics. Ebert M, ed. Radiat Res IV. Amsterdam (The Netherlands), 1968:293–356.
2. Bassler N, Holzscheiter MN, Jäkel O, et al. The antiproton depth-dose curve in water. Phys Med Biol 2008;53:793–805.
3. Brahme A. Recent advances in light ion radiation therapy. Int J Radiat Biol 2004;58:603–16.
4. Broerse JJ, Barendsen GW, van Kersen GR. Survival of cultured human cells after irradiation with fast neutrons of different energies in hypoxic and oxygenated conditions. Int J Radiat Biol 1968;13:559–72.
5. Elkind MM, Sutton H. X-ray damage and recovery in mammalian cells in culture. Nature 1959;184:1293–5.
6. Elsässer T, Scholz M. Cluster effects within the local effect model. Radiat Res 2007;167:319–29.
7. Hall EJ. Radiobiology for the radiologist, 3rd edn. Philadelphia: Lippincott, 1988.
8. Krämer M, Scholz M. Treatment planning for heavy-ion radiotherapy: Calculation and optimization of biologically effective dose. Phys Med Biol 2000;45:3319–30.
9. Scholz M, Kellerer AM, Kraft-Weyrather W, et al. Computation of cell survival in heavy ion beams for therapy. The model and its approximation. Biophysics 1997;36:59–66.
10. Suzuki M, Kase Y, Yamaguchi H, et al. Relative biological effectiveness for cell-killing effect on various human cell lines irradiated with heavy-ion medical accelerator in Chiba (HIMAC) carbon beams. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000;48:241–50.
11. Wilkens JJ, Oelfke U. A phenomenological model for the relative biological effectiveness in therapeutic proton beams. Phys Med Biol 2004;49:2811–25.
12. Wilkens JJ, Oelfke U. Fast multifield optimization of the biological effect in ion therapy. Phys Med Biol 2006;51:13127–40.
13. Wilkens JJ, Oelfke U. Direct comparison of biological optimized spread-out Bragg peaks for protons and carbon ions. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008;70:262–6.

Reinhold Müller, Erlangen

Stellenwert der neoadjuvanten Chemotherapie beim resektablen Ösophaguskarzinom – Subgruppenanalysen der RTOG-8911-Studie

Hintergrund: In der RTOG-8911-Studie (Intergroup Study 113) gab es für Patienten mit resektablen Ösophaguskarzinomen durch eine neoadjuvante Chemotherapie hinsichtlich des Gesamtüberlebens nach 2 Jahren keinen signifikanten Vorteil (35% vs. 37%; p = 0,53) [7]. Jetzt wurden die Langzeitergebnisse der Studie präsentiert [8].

Patienten und Methodik: Insgesamt wurden 443 Patienten (47% mit Plattenepithelkarzinom und 53% mit Adenokarzinom) aus 123 Institutionen mit einem operablen Karzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs der Stadien T1–3 N0–1 M0 (AJCC-Stadien I–III) untersucht. 227 Patienten wurden nur operiert (Gruppe A), 216 erhielten eine Induktionschemotherapie, bestehend aus drei Kursen 5-Fluorouracil (5-FU, 1 000 mg/m^2/Tag als Dauerinfusion über 5 Tage) und Cisplatin (100 mg/m^2/Tag als 1-stündige Kurzinfusion am Tag 1) in den Wochen 1, 5 und 9 (Gruppe B). Bei stabiler Erkrankung oder Ansprechen auf die Induktionschemotherapie wurden 2–6 Wochen postoperativ weitere ein bis drei Kurse Cisplatin und 5-FU appliziert. Eine Strahlentherapie war nach R1/R2-Resektion sowie in der Rezidivsituation zugelassen. Primärer Endpunkt war das Gesamtüberleben, sekundäre Endpunkte umfassten das krankheitsfreie Überleben sowie die lokoregionale Kontrolle in Abhängigkeit vom Resektionsstatus. Die Nachbeobachtungszeit betrug 7,8–13,0 Jahre.

Ergebnisse: Die 3-Jahres-Überlebensraten lagen in Gruppe A (alleinige Operation) bei 28% und in Gruppe B (Chemotherapie und Operation) bei 25%, die 5-Jahres-Überlebensraten bei 21% bzw. 20%. Die mediane Überlebenszeit betrug in beiden Gruppen je 1,3 Jahre, das krankheitsfreie Überleben nach 3 Jahren 19%. Die medianen Überlebenszeiten lagen bei 2,2 Jahren nach R0-Resektion, 1,0 Jahren nach R1-Resektion und 0,6 Jahren nach R2-Resektion (p < 0,001). Die 3-Jahres-Überlebensraten betrugen 39%, 12% und 4%, wobei der Unterschied zwischen R1- und R2-Resektion nicht signifikant war. Weitere Faktoren, die das Gesamtüberleben in einer Multivarianzanalyse positiv beeinflussten, waren das Vorliegen eines Adenokarzinoms (HR: 0,59; 95%-CI: 0,44–0,80; p < 0,001), Gewichtsverlust < 10% (HR: 1,47; 95%-CI: 1,09–1,98; p = 0,011) und Ansprechen auf die Induktionschemotherapie (HR: 2,83; 95%-CI: 1,84–4,35; p < 0,001). Die mediane Überlebenszeit betrug 3,0 Jahre bei Respondern und 1,1 Jahre bei Nonrespondern.

Ein lokoregionäres Rezidiv nach R0-Resektion trat bei 29% der Patienten in Gruppe A und 27% in Gruppe B auf. Eine R1-Resektion war bei 15% (n = 34) der Patienten in Gruppe A und bei 4% (n = 9) in Gruppe B zu verzeichnen. 18/34 Patienten der Gruppe A und 9/9 Patienten der Gruppe B erhielten eine postoperative Radio(chemo)therapie (45–50 Gy plus Cisplatin/5-FU). Sieben Rezidivpatienten der Gruppe A (21%) und alle neun der Gruppe B (100%) blieben im weiteren Verlauf rezidivfrei.

Schlussfolgerung: Der wesentliche Prognosefaktor für das Gesamtüberleben von Patienten mit lokalisiertem Ösophaguskarzinom ist der Resektionsstatus. Nach R1-Resektion scheint eine postoperative Radiochemotherapie das Überleben zu verbessern. Die neoadjuvante Chemotherapie war hinsichtlich der Prognose ineffizient.

Kommentar

Die Therapie des Ösophaguskarzinoms stellt eine interdisziplinäre Herausforderung dar. Verschiedene Metaanalysen untersuchten den Einfluss verschiedener präoperativer Therapien auf das Überleben. Für die alleinige neoadjuvante Strahlentherapie zeigte eine Metaanalyse von fünf randomisierten Studien mit insgesamt 1 147 Patienten nur einen sehr geringen Vorteil (4% absoluter Überlebensvorteil nach 5 Jahren; p = 0,06) [1]. Auch die Daten für die alleinige präoperative Chemotherapie waren nicht überzeugend. In einer Metaanalyse aus dem Jahr 2003 (elf Studien, 2 051 Patienten) war der Überlebensvorteil nach 3 und 4 Jahren nicht signifikant [10]. Erst nach 5 Jahren zeigte sich ein geringer Vorteil (RR: 1,44; p = 0,02), und das bei signifikant erhöhter therapiebedingter Morbidität und Letalität. Auch in einer weiteren Metaanalyse aus dem Jahr 2006 äußerte sich dieselbe Autorengruppe zum Stellenwert der neoadjuvanten Chemotherapie sehr zurückhaltend [11]. Erst eine aktuelle Metaanalyse von Studien mit cisplatinbasierter Chemotherapie aus dem Jahr 2007 (neun Studien, 2 102 Patienten) zeigte nach 5 Jahren einen absoluten Überlebensvorteil von 4,3% (p < 0,001) und von 4,4% (p < 0,001) für das krankheitsfreie Überleben [15]. Eine weitere aktuelle Metaanalyse (acht Studien, 1 724 Patienten) differenzierte zwischen Plattenepithel- und Adenokarzinomen [4]. Es fand sich durch die präoperative Chemotherapie nur für Patienten mit Adenokarzinom ein signifikanter Überlebensvorteil (p = 0,014). Die Langzeitergebnisse der RTOG-8911-Studie [8] erbrachten nun wiederum keine Verbesserung des Gesamtüberlebens und des krankheitsfreien Überlebens durch die neoadjuvante Chemotherapie. Allerdings weist diese Studie methodische Schwächen auf. So wurden Patienten mit Tumoren des gastroösophagealen Übergangs eingeschlossen, ferner Tumoren mit unterschiedlichen Histologien. Die Metaanalyse von Gebski et al. zeigt jedoch, wie wichtig es ist, zwischen Plattenepithel- und Adenokarzinomen zu differenzieren [4]. Denn nur bei Adenokarzinomen scheint die präoperative Chemotherapie zu einem Überlebensvorteil zu führen.

Von Bedeutung erscheint die Aussage zum Einfluss des Ansprechens auf die Induktionschemotherapie sowie zum

Resektionsstatus auf die Prognose in der RTOG-8911-Studie. Was das Ansprechen auf eine Induktionschemotherapie betrifft, so wurde der positive Einfluss auf das Überleben von Patienten mit Ösophaguskarzinom bereits beschrieben. In der Studie von Stahl et al. (n = 172, uT3–4 N0–1 M0, Plattenepithelkarzinom) wiesen Patienten, die auf eine Chemotherapie mit drei Kursen FLEP gut ansprachen, 3-Jahres-Überlebensraten von > 50% auf, und zwar unabhängig von der weiteren Therapie (40 Gy Radiochemotherapie plus Operation oder ≥ 65 Gy Radiochemotherapie) [14]. Bei Nonrespondern betrugen die 3-Jahres-Überlebensraten nach Radiochemotherapie plus Operation 18% und nach alleiniger Radiochemotherapie 9%. In der Studie von Bedenne et al. erhielten 259 Patienten, die gut auf eine Induktionsradiochemotherapie angesprochen hatten, entweder eine Operation oder weitere Radiochemotherapie [2]. Die Operation verbesserte die lokoregionale Kontrolle signifikant, jedoch nicht das Überleben. Bedenne et al. [2] kommen zu dem Schluss, dass nach gutem Ansprechen auf eine Radiochemotherapie die Operation keinen Vorteil für die Langzeitprognose bringt, aber mit mehr Toxizität einhergeht.

Was den Einfluss des Resektionsstatus auf die Prognose betrifft, so gibt es auch hierzu Daten. Kato et al. berichteten in einer retrospektiven Serie eine Rezidivrate von 82% nach R1-Resektion nach alleiniger Operation [6]. In einer weiteren retrospektiven Serie von 604 nur operierten Patienten betrug die mediane Überlebenszeit nach R1-Resektion 8,8 Monate (vs. 15 Monate nach R0-Resektion) [9]. Bei Stahl et al. lag die 3-Jahres-Überlebensrate nach R0-Resektion und schlechtem Ansprechen auf die Induktionschemotherapie bei 32% (vs. 18% bei allen operierten Nonrespondern) [14]. In einer eigenen retrospektiven Serie von 148 Patienten betrug die 1-Jahres-Überlebensrate nach neoadjuvanter Radiochemotherapie und R0-Resektion 90% versus 22% nach R1/2-Resektion ($p < 0{,}001$) [13]. Wichtig ist eine strenge Auswahl der Patienten für die Operation. Ist eine R0-Resektion unwahrscheinlich, sollte, auch im Hinblick auf die zu erwartenden operationsbedingten Komplikationen, eher auf eine Resektion verzichtet werden. Im Gegensatz zur präoperativen Chemotherapie wurde der Wert der präoperativen Radiochemotherapie hinsichtlich einer Verbesserung des Gesamtüberlebens in verschiedenen Metaanalysen gezeigt, und zwar unabhängig von der Histologie [3–5, 12, 16]. Die differenzierte Analyse von Gebski et al. (zehn Studien, 1 209 Patienten) ergab einen absoluten Überlebensvorteil von 13% nach 2 Jahren ($p < 0{,}002$). Dieser Effekt war sowohl für Adenokarzinome (HR: 0,75; $p = 0{,}02$) als auch für Plattenepithelkarzinome (HR: 0,84; $p = 0{,}04$) nachweisbar.

Fazit: Der Stellenwert der neoadjuvanten Chemotherapie beim Ösophaguskarzinom ist nach wie vor umstritten und scheint nur bei Adenokarzinomen das Überleben zu verbessern. Dagegen wurde mit verschiedenen Metaanalysen der potentielle Überlebensgewinn durch eine neoadjuvante Radiochemotherapie bewiesen, und zwar sowohl für Plattenepithelals auch für Adenokarzinome. Wird ein neoadjuvantes Konzept verfolgt, so ist der erreichbar erscheinende Resektionsstatus von wesentlicher Bedeutung. Kann nämlich keine R0-Resektion realisiert werden, ist die Prognose der Patienten außerordentlich schlecht, ja sogar schlechter als nach definitiver Radiochemotherapie allein. In diesen Fällen sollte also auf eine Operation verzichtet werden. Auch wenn Patienten auf eine neoadjuvante Radiochemotherapie gut ansprechen, kann man ihnen ein definitives Konzept ohne Operation empfehlen.

Literatur

1. Arnott SJ, Duncan W, Gignoux, M, et al. Preoperative radiotherapy for esophageal carcinoma. Cochrane Database Syst Rev 2005;4: CD001799.
2. Bedenne L, Michel P, Bouche O, et al. Chemoradiation followed by surgery compared with chemoradiation alone in squamous cancer of the esophagus: FFCD 9102. J Clin Oncol 2007;25:1160–8.
3. Fiorica F, Di Bona D, Schepis F, et al. Preoperative chemoradiotherapy for oesophageal cancer: a systematic review and meta-analysis. Gut 2004;53:925–30.
4. Gebski V, Burmeister B, Smithers BM, et al. Survival benefits from neoadjuvant chemoradiotherapy or chemotherapy in oesophageal carcinoma: a meta-analysis. Lancet Oncol 2007;8:226–34.
5. Greer SE, Goodney PP, Sutton JE, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy for esophageal carcinoma: a meta-analysis. Surgery 2005; 137:172–7.
6. Kato H, Tachimori Y, Watanabe H, et al. Anastomotic recurrence of esophageal squamous cell carcinoma after transthoracic oesophagectomy. Eur J Surg 1998;164:759–64.
7. Kelsen DP, Ginsberg R, Pajak TF, et al. Chemotherapy followed by surgery compared with surgery alone for localized oesophageal cancer. N Engl J Med 1998;339:1979–84.
8. Kelsen DP, Winter KA, Gunderson LL, et al. Long-term results of RTOG trial 8911 (USA Intergroup 113): a random assignment trial comparison of chemotherapy followed by surgery compared with surgery alone for esophageal cancer. J Clin Oncol 2007;24:3719–25.
9. Law S, Arcilla C, Chu KM, et al. The significance of histologically infiltrated resection margin after esophagectomy for esophageal cancer. Am J Surg 1998;176:286–90.
10. Malthaner R, Fenlon D. Preoperative chemotherapy for resectable thoracic esophageal cancer. Cochrane Database Syst Rev 2003;4: CD001556.
11. Malthaner RA, Collin S, Fenlon D. Preoperative chemotherapy for resectable thoracic esophageal cancer. Cochrane Database Syst Rev 2006;3:CD001556.
12. Malthaner RA, Wong RK, Rumble RB, et al. Neoadjuvant or adjuvant therapy for resectable esophageal cancer: a systematic review and meta-analysis. BMC Medicine 2004;2:35.
13. Rades D, Schulte R, Yekebas EF, et al. Radio(chemo)therapy plus resection versus radio(chemo)therapy alone for the treatment of stage III esophageal cancer. Strahlenther Onkol 2007;182:10–6.
14. Stahl M, Stuschke M, Lehmann N, et al. Chemoradiation with and without surgery in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the esophagus. J Clin Oncol 2005;23:2310–7.
15. Thirion PG, Michiels S, Le Maitre A, et al. Individual patient data-based meta-analysis assessing pre operative chemotherapy in resectable oesophageal carcinoma. J Clin Oncol 2007;25:Suppl:4512.
16. Urschel J, Vasan H. A meta-analysis of randomized controlled trials that compared neoadjuvant chemoradiation and surgery to surgery alone for resectable esophageal cancer. Am J Surg 2003;185:538–43.

Dirk Rades, Lübeck

Verbesserung der Detektion kontralateraler Mammakarzinome durch die MRT

Fragestellung und Hintergrund: Trotz klinischer Untersuchung und Mammographie wird bei bis zu 10% der Frauen mit einem primären Mammakarzinom ein kontralaterales malignes Geschehen diagnostiziert. Eine multizentrische Arbeitsgruppe [4] untersuchte nun in einer prospektiv angelegten Studie, ob durch den zusätzlichen Einsatz der MRT die Diagnose der kontralateralen Brust verbessert werden kann.

Patienten und Methodik: Bei allen in die prospektive Multicenterstudie eingebrachten Patientinnen (n = 969) wurde innerhalb von 60 Tagen nach der Diagnose und Therapie des malignen Primärtumors zusätzlich kontralateral trotz klinisch und mammographisch unauffälliger Mamma eine MRT (mindestens 1,5 T) durchgeführt. Es ging hierbei nicht um einen Vergleich von Mammographie und MRT, sondern um die Möglichkeit der zusätzlichen Entdeckung von Karzinomen durch den additiven Einsatz der MRT.

Ergebnisse: Nach unauffälliger klinischer Untersuchung und Mammographie wurden durch die MRT zusätzlich bei 30 von 969 Patientinnen (3,1%) kontralaterale Mammakarzinome diagnostiziert. Die Sensitivität dieser Untersuchung lag bei 91%, die Spezifität bei 88% bei einem negativen Vorhersagewert von 99%. Bei 121 der 969 Frauen (12,5%) wurde die Brust aufgrund eines positiven MRT-Befunds biopsiert; 30 der 121 Biopsien (24,8%) erwiesen sich dabei als Karzinome, 18 davon waren invasiv, in zwölf Fällen handelte es sich um ein DCIS (duktales Carcinoma in situ). Die durchschnittliche Tumorgröße betrug 10,9 mm. Die Steigerung der Detektion von Mammakarzinomen ging mit einer falsch positiven Rate von 10,9% und einem Risiko, in 9,4% bei der Biopsie benigne Befunde zu erhalten, einher.

Schlussfolgerung: Bei Vorliegen eines Mammakarzinoms verbessert die MRT auch die Detektion von kontralateralen Mammakarzinomen.

Kommentar

Die prospektiv angelegte Untersuchung ist interessant und beachtenswert, weil sie mit wissenschaftlichen Methoden die Bedeutung der MRT auch bei der Diagnose kontralateraler Mammakarzinome nach unauffälliger klinischer Untersuchung und Mammographie aufzeigt. Hierzu sind jedoch einige kritische Bemerkungen angebracht:

1. Leider wird auf den Qualitätsstandard, d.h. Technik und Durchführung der Mammographien, nicht eingegangen (europäische Leitlinien) [2].
2. Ein direkter Vergleich von klinischer Untersuchung, Mammographie und MRT erfolgte nicht, hätte aber die Aussagekraft der Studie verbessert, gerade bei der eingeschränkten Sensitivität und Spezifität der Mammographie bei dichten Brüsten (Dichte III/IV) [3].
3. Bei allen Patientinnen wurde auf eine Sonographie (mindestens 7,5 MHz, eher jedoch hochfrequent) verzichtet. Damit hätte sich nämlich das Ergebnis für die MRT relativiert, insbesondere im Hinblick auf einen durchschnittlichen Tumordurchmesser von histologisch 10,9 mm [6].
4. Eine Befundung der MRT in Kenntnis von klinischer Untersuchung und Mammographie erfolgte gemäß Studie nicht, wäre aber aus komplementärer Sicht wünschenswert und aussagekräftig gewesen. Die Leitlinie der Bundesärztekammer [5] sieht eine Befundung der MRT ausschließlich in Kenntnis des klinischen Befunds, der Sonographie und qualitativ guten Mammographie vor.

Unstrittig zeigt diese prospektive Multicenterstudie jedoch die Bedeutung der MRT als Additivum zur komplementären Mammadiagnostik (klinische Untersuchung, Sonographie, Mammographie) insbesondere für die betroffenen Patientinnen, aber auch im Hinblick auf die europäischen Vorgaben (> 70% brusterhaltende Therapie mit nur einem operativen Eingriff [1]).

Literatur

1. Duda FV, Schulz-Wendtland R. Mammadiagnostik – komplementärer Einsatz aller Verfahren. Heidelberg: Springer, 2004.
2. European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. Luxembourg: European Commission, 2006.
3. Fasching PA, Heusinger K, Schulz-Wendtland R, et al. Influence of mammographic density on the diagnostic accuracy of tumor size assessment and association with breast cancer. Eur J Radiol 2006; 60:398–404.
4. Lehmann CD, Gatsonis D, Kuhl C, et al. MRI evaluation of the contralateral breast in women with recently diagnosed breast cancer. N Engl J Med 2007;356:1295–303.
5. Leitlinie der BÄK. Dtsch Ärztebl 2000;97:A2557–68.
6. Schulz-Wendtland R, Bock K, Aichinger U, et al. Ultrasound examination of the breast with 7.5 MHz and 13 MHz transducers: scope for improving diagnostic accuracy in complementary breast diagnostics? Ultraschall Med 2005;26:209–15.

Rüdiger Schulz-Wendtland, Erlangen

Hepatisch metastasiertes Mammakarzinom: Die Leberresektion verlängert das Überleben

Fragestellung und Hintergrund: Etwa 50% aller Brustkrebspatientinnen entwickeln Fernmetastasen, welche trotz neuer systemischer Therapiemöglichkeiten eine schlechte Prognose haben. Häufig wird wegen der gleichzeitig bestehenden Fernmetastasierung anderer Lokalisation bzw. der resultierenden schlechten Prognose auf ein multimodales Konzept mit Resektion der hepatischen Filiae verzichtet. In dieser Studie wurde das Überleben und die Rezidivrate nach einer Leberresektion bei Patientinnen mit hepatisch metastasiertem Mammakarzinom untersucht.

Patienten und Methodik: Die Resektion hepatischer Filiae wurde durchgeführt, sofern eine komplette Operation durchführbar war oder eine gleichzeitig bestehende extrahepatische Erkrankung nach medikamentöser oder chirurgischer Therapie unter Kontrolle war. Das Auftreten von Metastasen innerhalb der ersten sechs Monate nach Therapie des Primärtumors wurde als synchron bezeichnet. Das Ausmaß der hepatischen Resektion wurde in „major“ (> 3 hepatische Segmente) und „minor“ (< 3 hepatische Segmente) unterteilt (Couinauds Klassifikation).

Ergebnisse: Von 1984–2004 wurden 85 Patientinnen mit Lebermetastasen eines Mammakarzinoms in die Studie eingeschlossen. Das mediane Alter war 47 Jahre. Bei 86% der Fälle lag histologisch ein duktales und bei 14% ein lobuläres Adenokarzinom vor. Alle Patientinnen hatten eine entsprechende Therapie des Primärtumors erhalten, d.h. Teil- oder Totalmastektomie in 96% bzw. Radiotherapie in 82% der Fälle. Das Auftreten einer hepatischen Metastasierung war zum größten Teil metachron (89%) und unilobulär (61%). Eine solitäre hepatische Metastasierung wurde in 38% und mehr als drei Metastasen in 31% der Fälle diagnostiziert. Bei 16 Patientinnen (19%) wurden extraabdominelle Fernmetastasen diagnostiziert; elf davon wurden vor der Operation der Leberfiliae reseziert oder waren nach systemischer Chemotherapie in Remission. Die verbleibenden fünf Patientinnen hatten stabile Knochenmetastasen. 84% der Patientinnen erhielten vor der Leberresektion eine systemische Therapie. Bei 54 Patientinnen wurde eine Major- und bei 31 eine Minor-Leberresektion durchgeführt. Die mediane Krankenhausaufenthaltsdauer war neun Tage und Komplikationen traten in 26% auf. Die Letalität innerhalb von 60 Tagen postoperativ war 0. In 65% der Fälle lag eine R0-, in 18% eine R1- und in 17% eine R2-Resektion vor. Nach einer medianen Nachbeobachtung von 38 Monaten lebten noch 32 Patientinnen. Das mediane und das 5-Jahres-Gesamtüberleben betrugen 32 Monate und 37%, das mediane und das krankheitsfreie 5-Jahres-Überleben waren 20 Monate und 21%.

Folgende Faktoren waren mit einer schlechten Prognose assoziiert: fehlendes Ansprechen auf eine Chemotherapie vor Leberresektion ($p = 0{,}004$), das gleichzeitige Bestehen von extrahepatischen Metastasen zum Zeitpunkt der Hepatektomie ($p = 0{,}004$) und eine R2-Resektion ($p = 0{,}00001$).

Schlussfolgerung: Die Autoren stellen fest, dass das Überleben in dieser Studie den Überlebensdaten bei Patientinnen mit hepatisch metastasiertem Mammakarzinom unter alleiniger systemischer Therapie überlegen ist, und folgern, dass die Leberresektion bei hepatisch metastasiertem Mammakarzinom eine Option für ausgewählte Patientinnen ist.

Kommentar

Bisher liegen kaum Daten zur Resektion hepatischer Filiae bei Mammakarzinom vor, da in dieser Situation eine chirurgische Therapie selten erwogen und noch seltener systematisch aufgearbeitet wird. In der vorliegenden Studie [1] wurde gezeigt, dass die Resektion hepatischer Filiae das Überleben bei selektionierten Patientinnen im Vergleich zur alleinigen systemischen Therapie möglicherweise verlängert [4] und sicher durchführbar ist. Die wichtigsten Prognoseparameter waren dabei die makroskopisch tumorfreie Resektion, ein Ansprechen auf eine präoperative Chemotherapie und die Rehepatektomie bei intrahepatischem Rezidiv.

Zu beachten ist, dass die untersuchte Patientenpopulation dieser Studie hochgradig selektioniert war und nur eine kleine Gruppe der Stadium-IV-Mammakarzinompatientinnen darstellt. Von den 248 evaluierten Patientinnen konnte nur bei 24% eine Leberresektion durchgeführt werden. 76% mussten aufgrund eines schlechten Allgemeinzustandes oder einer unkontrollierten extrahepatischen Tumorerkrankung ausgeschlossen werden.

Man muss außerdem berücksichtigen, dass es sich um eine retrospektive Fallserie handelt. Es wurden dabei Fälle über einen Zeitraum von ca. 20 Jahren analysiert. Etwa 70% wurden in der späteren Periode behandelt (1994–2004). Das mediane Gesamtüberleben war in dieser Gruppe länger (nicht signifikant). Dies resultiert, wie die Autoren anführen, vermutlich nicht nur aus den häufiger durchgeführten Resektionen, sondern auch aus dem Einsatz der neueren Zytostatika wie Anthrazyklinen und Taxanen sowie Aromataseinhibitoren, antihormoneller Therapie bzw. Antikörpern wie Trastuzumab (Herceptin). Dennoch lassen sich naturgemäß aus dieser Art von Studien nicht die gleichen Schlussfolgerungen ziehen wie aus prospektiv randomisierten Studien.

Als günstigen Prognosefaktor führen die Autoren das Ansprechen auf eine präoperative Chemotherapie an. Dies entspricht Beobachtungen, wie sie auch bei hepatisch metastasierten kolorektalen Karzinomen beschrieben wurden [2]. Interessant wäre allerdings ein Vergleich zwischen Chemotherapieansprechern mit und ohne Resektion, da man sich

fragen muss, ob die Patientinnen mit Therapieansprechen eine günstigere Tumorbiologie haben und das Überleben in diesen Fällen auch ohne eine Resektion deutlich besser gewesen wäre. Auch der Stellenwert des Hormonrezeptors auf das Überleben wäre von Interesse, da eine Arbeit von Elias et al. [3] gezeigt hat, dass Patientinnen mit hormonrezeptorpositivem Mammakarzinom ein signifikant besseres Überleben aufweisen (44 Monate vs. 19 Monate). In der vorliegenden Arbeit hingegen liegt in etwa der Hälfte der Patientinnen keine Hormonrezeptortestung vor.

Ein weiterer wichtiger Punkt war das Erreichen einer makroskopisch kompletten Resektion der hepatischen Filiae. Eine R2-Resektion war mit einer schlechten Prognose assoziiert, d.h. einer 5-Jahres-Überlebensrate von nur 10%. Bei R0- bzw. R1-Resektion lagen die 5-Jahres-Überlebensraten bei 43% bzw. 42%. Eine hepatische Resektion in Kombination mit systemischer Therapie sollte also nur bei makroskopisch resektablen hepatischen Filiae durchgeführt werden.

Der Anteil der Patientinnen mit einem intrahepatischen Rezidiv war mit etwa einem Drittel relativ hoch, die erneute Resektion bei ungefähr der Hälfte dieser Patientinnen wirkte sich jedoch günstig auf die Prognose aus.

Mittlerweile steht eine Reihe von Verfahren zur Verfügung, mit denen Lebermetastasen ohne offene chirurgische Resektion destruiert werden können. Der Stellenwert nicht operativer Ablationsverfahren bleibt in der vorliegenden Studie allerdings unberücksichtigt.

Fazit: Zusammenfassend kann man sagen, dass die relativ komplikationslose Resektion hepatischer Filiae und der mögliche Vorteil auf das Überleben Grund für weitere Studien zu diesem Thema sein sollten. Bei Vorliegen günstiger Prognosefaktoren sollte auch heute schon die Leberresektion beim metastasierten Mammakarzinom interdisziplinär diskutiert werden. Die Leberresektion ersetzt allerdings nicht die systemische Therapie, sondern kann bestenfalls die medikamentöse Therapie in Einzelfällen nach einem guten Ansprechen ergänzen.

Literatur

1. Adam R, Aloia T, Krissat J et al. Is liver resection justified for patients with hepatic metastases from breast cancer? Ann Surg 2006; 244:897–908.
2. Adam R, Avisar E, Ariche A, et al. Five-year survival following hepatic resection after neoadjuvant therapy for nonresectable colorectal. Ann Surg Oncol. 2001;8:347–53.
3. Elias D, Maisonnette F, Druet-Cabanac M, et al. An attempt to clarify indications for hepatectomy for liver metastases from breast cancer. Am J Surg. 2003;185:158–64. Review.
4. Wyld L, Gutteridge E, Pinder Se, et al. Prognostic factors for patients with hepatic metastases from breast cancer. Br J Cancer. 2003; 89:284–90.

Kathrin Abbrederis, München

Erstmals publiziert in In|Fo|Onkologie 2007;10:335–6 (No.5)

Biomarker in Prostatastudien: PSA-Verdopplungszeit: Kleine Änderungen bei der Berechnung haben weitreichende Folgen

Fragestellung und Hintergrund: Die Verdopplungszeit des prostataspezifischen Antigens (PSA-DT) ist ein wichtiger Prädiktor für das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben beim Prostatakarzinom. Allerdings variiert die Art und Weise ihrer Berechnung in den einzelnen Publikationen. Die Variabilität der Berechnungsmethoden sowie deren Auswirkung auf die Aussagekraft des Markers sollen in dieser Arbeit untersucht werden. Weiterhin wird anhand von Beispielen die Notwendigkeit einer standardisierten Methodik zur Berechnung der PSA-DT aufgezeigt.

Material und Methodik: Seit 1993 wurde in mehr als 200 Studien die PSA-DT beim Prostatakarzinom untersucht. Unter diesen wurden 20 Studien als besonders relevant ausgewählt. Es wurde geprüft, ob die PSA-DT als prognostischer, prädiktiver oder sogar Surrogatmarker aussagekräftig ist für klinisch relevante Ereignisse und unter Berücksichtigung verschiedener Krankheits- und Behandlungsstadien. Die unterschiedlichen Berechnungsverfahren der PSA-DT werden anhand der vier in Tabelle 1 aufgeführten Parameter (Berechnungsmethode, Berechnungsintervall, Datenerhebung und Datenanalyse) charakterisiert.

Ergebnisse: Selbst kleine Abweichungen im Berechnungsverfahren führen zu großen Änderungen der PSA-DT, die durchaus im Bereich mehrerer Monate liegen können. Dies führt zu fehlerhafter Einschätzung bei der individuellen Prognose und damit der weiteren Therapieplanung. Darum unterstreichen die Autoren die Notwendigkeit einer einheitlichen Methodik zur Berechnung der PSA-DT. Die Annahme, dass im untersuchten Zeitraum ein exponentielles Anwachsen der PSA-Kurve vorliegt, ist dabei entscheidende Voraussetzung für die Berechnung der PSA-DT.

Schlussfolgerungen: Die diskutierten Publikationen belegen die prognostische und prädiktive Aussagekraft der PSA-DT beim Prostatakarzinom. Aufgrund der unterschiedlichen Berechnungsmethoden und der daraus entstehenden hohen Variabilität der PSA-DT können jedoch publizierte Studienergebnisse nur mit großer Vorsicht in der Klinik umgesetzt werden. Selbst kleine

Abweichungen von der ursprünglich in der Referenz verwendeten PSA-DT-Bestimmung führen zu erheblichen Diskrepanzen in der errechneten PSA-DT. Dessen sollte sich jeder Forscher und Kliniker bewusst sein und vor einer Übertragung von Studienergebnissen stets die charakteristischen Parameter zur PSA-DT-Berechnung prüfen.

Kommentar

In dieser Arbeit wurden sowohl die Gesamtaussage der einzelnen Studien als auch die charakteristischen Parameter zur PSA-DT-Berechnung untersucht [1]. Es zeigte sich, dass die klinische Bedeutung der PSA-DT je nach Erkrankungsstatus unterschiedlich zu bewerten ist. Der stärkste klinische Nutzen ergab sich für Patienten mit rekurrentem Karzinom nach lokaler Behandlung. Weniger ausgeprägt ist der prognostische und prädiktive Effekt bei einem androgenunabhängigen Prostatakarzinom.

Wann ist welche Berechnung geeignet? Dieser Literaturüberblick verdeutlicht, wie schwer eine einheitliche Definition sowie eine konsistente Berechnungsmethode der PSA-DT ist und zeigt, dass diese noch nicht existieren. Dabei betonen die Autoren auch, dass es die für alle Gegebenheiten geeignete Standardmethode nicht gibt. Vielmehr müssen verschiedene Berechnungsverfahren eindeutig definiert, situationsspezifisch angewendet und vor allem in zukünftige Studienprotokolle aufgenommen werden.

Es überrascht, wie selbst kleinste Änderungen bei der Berechnung – z. B. Berücksichtigung einer unterschiedlichen Anzahl von PSA-Werten – zu solch großer Variabilität (bis zu mehreren Monaten) bei der PSA-DT führen. In Anbetracht dieser in diesem Ausmaß sicher ernüchternden Ergebnisse ist der Appell der Autoren nach einer standardisierten Definition verständlich, um Vergleichbarkeit und Übertragbarkeit der Ergebnisse zu gewährleisten. Von großer praktischer Bedeutung ist auch die Frage der Vergleichbarkeit der Ergebnisse einzelner Patienten innerhalb einer Studie, wenn z. B. von einigen Patienten mehrere Messungen zur PSA-DT-Bestimmung vorliegen, bei anderen Patienten aber nur zwei Werte in die Berechnung eingehen. Inwieweit beeinflussen diese Patienten die Variabilität der PSA-DT oder müssen sie sogar von der Auswertung der PSA-DT ausgeschlossen werden? Leider bleibt die Arbeit in ihren Empfehlungen eher theoretisch und mögliche Probleme bei ihrer praktischen Umsetzung werden nicht diskutiert.

Alle in dieser Arbeit vorgestellten Verfahren gehen von einem exponentiellen Anstieg der PSA-Kurve aus. Da bei ca. einem Drittel der Patienten diese Annahme verletzt ist, können auch die vorgestellten Methoden immer noch zu falschen Schlussfolgerungen führen. Komplexere statistische Rechenverfahren wie zufällige Koeffizientenmodelle [2] bieten eine Alternative in solchen Fällen. Hierbei wird bei der Berechnung der PSA-DT für einzelne Patienten auch die Gesamtheit der gepoolten Daten aller Patienten berücksichtigt. Obwohl diese Verfahren stabilere Schätzer liefern, werden sie nur dann Einzug in den klinischen Alltag finden, wenn Software oder Internetplattformen zur Anwendung bereitgestellt werden.

Fazit: Trotz aller offenen Fragen zur Berechnung lässt die Vielzahl der signifikanten Ergebnisse bei der Untersuchung der PSA-DT hoffen, dass dieser kinetische Parameter in Zukunft den gegenwärtig noch standardmäßig als Marker verwendeten einfachen PSA-Wert ersetzen könnte. Um dieses langfristige Ziel zu erreichen, müssen jedoch Verfahren etabliert werden, die zu stabilen Schätzern führen, und es sollten Richtlinien erstellt werden, die eine konsequente Verwendung dieses Markers in der Praxis ermöglichen.

Literatur

1. Daskivich TJ, Regan MM, Oh WK. Prostate Specific Antigen Doubling Time Calculation: Not as Easy as 1, 2, 4. J Urol 2006;176:1927–37.
2. Svatek RS, Shulman M, Choudhary PK, et al. Critical analysis of prostate-specific antigen doubling time calculation methodology. Cancer. 2006;106:1047–53.

Christina Wunder, Iris Burkholder, Heidelberg

Erstmals publiziert in In|Fo|Onkologie 2007;10:347–8 (No. 5)

Die in den letzten 12 Monaten in der Rubrik „Literatur kommentiert“ erschienenen Beiträge sind online verfügbar unter *www.degro.org*