Strahlenther Onkol 2014 · 190:592–593
 DOI 10.1007/s00066-014-0623-3
 Online publiziert: 15. März 2014
 © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2014

Thomas B. Brunner

Klinik für Strahlenheilkunde, Radiologische Klinik, Universitätsklinikum Freiburg, Freiburg, Deutschland

Ist eine D2- gegenüber einer D1-Lymphknotendisektion für Patienten mit Magenkarzinom von Vorteil?

Originalbeitrag

Degiuli M, Sasako M, Ponti A et al (2014)
 Randomized clinical trial comparing survival after D1 or D2 gastrectomy for gastric cancer.
 Br J Surg 101:23–31

Hintergrund. Es ist immer noch nicht abschließend geklärt, ob das Ausmaß der Lymphknotendisektionen bei Vorliegen eines Magenkarzinoms (also über D1 hinaus auch die Resektion von D2 und D3) den Patienten einen Überlebensvorteil bringt. In Asien und auch in Deutschland ist die D2-Dissektion Standard, im Wesentlichen aufgrund retrospektiver Daten u. a. aus Japan, aber auch aus Deutschland durch den deutschen Chirurgen J.R. Siewert, die alle eine höhere Überlebensrate nach D2-Resektion zeigen [1]. Randomisierte Studien aus Großbritannien und den Niederlanden fanden jedoch diesen Vorteil nicht, dagegen aber möglicherweise eine höhere perioperativer Morbidität und Letalität [2, 3]. In der westlichen Hemisphäre steht man deshalb den erweiterten Lymphknotendisektionen eher skeptisch gegenüber. Insofern ist die hier zu kommentierende Studie aus Italien [4] sehr verdienstvoll und wichtig.

Methode. Es wurden Patienten mit einem histologisch gesicherten Magenkarzinom, welche als resektabel eingestuft worden waren und keine internistischen Kontraindikationen gegen die Operation aufwiesen, entweder für eine D1- oder für eine D2-Dissektion randomisiert. Bei den Patienten im D2-Arm fand nicht grundsätzlich eine Pankreatikople-

nektomie statt, nur in Fällen mit direkter Pankreasinfiltration erfolgte die Pankreatektomie. Die Qualitätskontrolle war streng und nur Chirurgen, die an einer vorausgegangenen Phase-II-Studie beteiligt waren, konnten partizipieren. Die Anzahl der entfernten Lymphknoten und die zitierten Lymphknotenstationen wurden sorgfältig im Monitoring erfasst und auf die internationalen Leitlinien bezogen. Die Definition einer Non-Compliance war: Nicht mehr als die zwei zu dissezierenden Lymphknotenstationen wurden entfernt. Eine Kontaminierung war gegeben, wenn mehr als zwei Lymphknotenstationen operiert wurden, die nicht hätte reseziert werden sollen. Perioperativ oder adjuvant wurde keine Chemotherapie oder Radiotherapie gegeben.

Ergebnisse. Insgesamt wurden 133 Patienten für eine D1-Dissektion und 134 Patienten für eine D2-Dissektion randomisiert. Die Nachbeobachtungszeit lag bei 8,8 Jahren. Die Kontaminierungsrate im D1-Arm betrug 18 % und die Non-Compliance-Rate im D2-Arm 33,6 %. Es gab keinen Unterschied hinsichtlich der operativen Morbidität (3 % vs. 2,2 %; $p=0,725$). Die 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate (OS) war 66,5 % gegenüber 64,2 % ($p=0,695$) und die krankheitsspezifische Überlebensrate (DSS) nach 5 Jahren 71 % gegenüber 72,6 %, also nicht unterschiedlich nach D1- und D2-Dissektion. Für Patienten mit pT2-4 und Lymphknotenbefall lag das OS nach 5 Jahren bei 35 % und 51 % für die D1- bzw. D2-Dissektion. Das DSS nach 5 Jahren war 38 bzw. 59 % ($p=0,055$). In

der Subgruppenanalyse hatten Patienten, die älter als 70 Jahre waren, ein besseres Überleben nach D1- gegenüber D2-Dissektion (75 vs. 51 %; $p=0,018$). In der multivariaten Analyse brachten D2- und D1-Dissektion keine signifikant unterschiedlichen Ergebnisse.

Kommentar

D2-Dissektionen werden beim Vorliegen eines Magenkarzinoms in den westlichen Ländern nicht routinemäßig durchgeführt. Eine häufig geäußerte Kritik an der bekannten Intergroup-0116-Studie ist, dass z. B. nur 10 % der Patienten tatsächlich eine D2-Dissektion erhielten und deren Vorteil deshalb nicht bewiesen werden kann [5]. Desweiteren wird in Asien eine postoperative Radiochemotherapie nicht routinemäßig durchgeführt, da sie für die asiatische Bevölkerung als irrelevant bezeichnet wurde. Demgegenüber fand eine Studiengruppe aus Taiwan, dass eine besonders ausgedehnte Lymphknotendisektion mit D3- im Vergleich mit einer D1-Dissektion für die Patienten vorteilhaft ist [6]. Dies nun genau fand die hier besprochene italienische Studiengruppe um Degiuli nicht. Im randomisierten Vergleich und bei vermutlich guter Studienqualität gab es keinen erkennbaren Gewinn bezüglich des Gesamtüberlebens durch eine D2- gegenüber einer D1-Dissektion. Ein wichtiges Detail ist dabei aber, dass eine Pankreatikoplektomie nicht verpflichtender Bestandteil einer D2-Dissektion war, sofern keine direkte Tumordinvasion in das Pankreas vorlag. Das unterscheidet die ita-

liensche von der britischen und der dänischen Studie, in denen für proximale Tumoren die Pankreatikosplenektomie zwingend gefordert wurde. In diesen beiden Studien zeigte sich aber, dass die Resektion des Pankreas und der Milz nicht unerheblich zur perioperativen Letalität beiträgt, was das Überleben beeinflusst haben kann.

Fazit

In der hier diskutierten Studie gab es einen Hinweis auf ein verbessertes DSS für Patienten nach D2- im Vergleich mit einer D1-Dissektion, besonders für Patienten mit lokal fortgeschrittenen und nodal positiven Tumoren. Dies könnte zur voreiligen Schlussfolgerung verleiten, dass eine aggressivere Lymphknotendissektion für Patienten mit fortgeschrittenen Tumoren gerechtfertigt sei. Dafür ist diese Studie allerdings nicht ausreichend gepowert. Zusätzlich darf das Problem der Stadienmigration nicht unberücksichtigt bleiben. Insgesamt kann diese Studie nicht als Argumentation für die grundsätzliche Durchführung einer D2-Dissektion bei Patienten mit Magenkarzinom herangezogen werden.

Thomas Brunner, Freiburg

Korrespondenzadresse

PD Dr. T. B. Brunner
Klinik für Strahlenheilkunde, Radiologische Klinik
Universitätsklinikum Freiburg
Robert-Koch-Straße 3, 79106 Freiburg
thomas.brunner@uniklinik-freiburg.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. T. Brunner gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Maruyama K, Okabayashi K, Kinoshita T (1987) Progress in gastric cancer surgery in Japan and its limits of radicality. *World J Surg* 11:418–425
2. Bonenkamp JJ, Songun I, Hermans J et al (1995) Randomised comparison of morbidity after D1 and D2 dissection for gastric cancer in 996 Dutch patients. *Lancet* 345:745–748

3. Cuschieri A, Fayers P, Fielding J et al (1996) Post-operative morbidity and mortality after D1 and D2 resections for gastric cancer: preliminary results of the MRC randomised controlled surgical trial. The Surgical Cooperative Group. *Lancet* 347:995–999
4. Degiuli M, Sasako M, Ponti A et al (2014) Randomized clinical trial comparing survival after D1 or D2 gastrectomy for gastric cancer. *Br J Surg* 101:23–31
5. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J et al (2001) Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med* 345:725–730
6. Wu CW, Hsiung CA, Lo SS et al (2006) Nodal dissection for patients with gastric cancer: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 7:309–315

Strahlenther Onkol 2014 · 190:594–596
 DOI 10.1007/s00066-014-0665-6
 Online publiziert: 23. April 2014
 © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2014

Michael J. Eble

Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie, Universitätsklinikum Aachen, Aachen, Deutschland

Bevölkerungsbasierte Analyse von Komplikationen nach lokaler Therapie des Prostatakarzinoms

Prostatektomie versus Radiotherapie

Originalbeitrag

Nam RK, Cheung P, Herschorn S et al (2014) Incidence of complications other than urinary incontinence or erectile dysfunction after radical prostatectomy or radiotherapy for prostate cancer: a population-based cohort study. *Lancet Oncol* 15:223–231

Ziel der Arbeit. Die kurativ intendierte Therapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms kann bei vergleichbarer Effektivität sowohl mit der radikalen Prostatektomie als auch der primären Radiotherapie angeboten werden. Nach Aufklärung über beide Optionen ist der individuelle Entscheidungsprozess des Patienten wesentlich bestimmt von der Häufigkeit und Schwere von therapieassoziierten Nebenwirkungen. Die Autoren möchten diese anhand einer bevölkerungsbasierten Kohortenstudie vergleichend darlegen [1].

Patienten und Methode. In dieser retrospektiven Studie sind 32.465 Patienten mit Prostatakarzinom eingeschlossen, welche in den Jahren 2002 bis 2009 in Ontario, Kanada; behandelt wurden. Die Analyse basiert auf Daten eines staatlichen Krankenversicherungssystems (Ontario Health Insurance Plan, OHIP). Dieses vereint patientenbezogene medizinische Prozeduren des stationären und ambulanten Versorgungssektors. Die Daten wurden verlinkt mit dem zentralen Informationssystem zu Entlassungsdiagnosen (Canadian Institute for Health Information, CIHI) und dem Krebsregister. Im ergänzenden Link zu einer Register-

datenbank des öffentlichen Gesundheitssystems wurde eine altersadjustierte Kontrollgruppe ohne Prostatakarzinom identifiziert. Fünf therapieassoziierte Komplikationen wurden ausgewählt: Krankenhauseinweisung, Notwendigkeit einer minimal-invasiven urologischen Prozedur, Notwendigkeit eines diagnostischen oder therapeutischen Minimaleingriffs rektal, Notwendigkeit eines offenen chirurgischen Eingriffs am Harntrakt, Rektum oder Anus und Auftreten eines Sekundärmalignoms.

Ergebnisse. Von insgesamt 32.465 Patienten mit Prostatakarzinom wurden 15.870 Patienten mit radikaler Prostatektomie und 16.595 Patienten mit primärer Radiotherapie behandelt. Das mediane Alter der bestrahlten Patienten war mit 70 gegenüber 62 Jahren bei Prostatektomie deutlich höher, ebenso der Komorbiditätsindex. Die kumulative Rate einer Krankenhauseinweisung war nach 5 Jahren ebenso wie die Rate minimal-invasiver urologischer Prozeduren und rektalanaler Interventionen mit 22,2, 32 und 13,7% nach lokaler Therapie, entweder Prostatektomie oder Radiotherapie, unerwartet hoch. Die kumulierte Rate an Sekundärmalignomen nach 5 Jahren betrug 3%. Alle vorgenannten Werte waren signifikant zur Kontrollgruppe ohne Prostatakarzinom erhöht. Im Vergleich zur radikalen Prostatektomie war nur die Rate minimal-urologischer Prozeduren nach Radiotherapie signifikant geringer. Alter und Komorbidität waren signifikante Prädiktoren.

Schlussfolgerung der Autoren. Komplikationen nach der lokalen Therapie des Prostatakarzinoms sind häufig. Neben dem Alter und Komorbiditäten ist die Therapiemodalität prädiktiv. Im Entscheidungsprozess der Therapieoptionen muss das Komplikationsrisiko mit der therapeutischen Effektivität balanciert sein.

Kommentar

Die Arbeit von Nam et al. ist die erste bevölkerungsbasierte Erfassung von Komplikationen einer lokalen Therapie des Prostatakarzinoms. Entgegen der klassischen Nebenwirkungsanalyse einer prospektiv dokumentierten Patientengruppe nutzten die Autoren eine Datenbank des staatlichen Versicherungssystems. Die einzigartige Situation des kanadischen Krankenversicherungswesens ist dessen Monopol, dass es der einzige Anbieter von ambulanter und stationärer Vergütung der ärztlichen Leistungen ist. Der gewählte Ansatz der Analyse ist in diesem Sinne einzigartig. Er kann einen wichtigen Beitrag zur Kenntnis der gesundheitsbezogenen Lebensqualität im posttherapeutischen Verlauf geben. Der Vorteil ist die repräsentative Betrachtung einer großen Fallzahl. In der Abwägung des Nebenwirkungsprofils von radikaler Prostatektomie und primärer Radiotherapie stehen für den Patienten die Häufigkeit und Schwere von Inkontinenz, obstruktiver Miktions symptomatik, Erektionsstörung, Operationsrisiko, Blasenfunktionsminderung, Proktitis und Se-

kundär malignome im Vordergrund, welche mit kleiner Schnittmenge den jeweiligen Therapieoptionen zuzuordnen sind.

Mit dem Fehlen der Vergleichbarkeit mit anderen bekannten klassischen Toxizitätsanalysen und der intendierten Vergleichbarkeit zweier Therapiemodalitäten muss unmittelbar die Frage gestellt werden, warum nicht jene diagnostischen oder therapeutischen Prozeduren, die Hinweise auf eine Urininkontinenz oder Erektionsstörung geben könnten, in die Ergebnisparameter eingeschlossen wurden.

Ein wesentlicher Nachteil der verwendeten Daten ist die Frage, ob ein tatsächlicher Zusammenhang zwischen klinisch relevanten therapieassoziierten Nebenwirkung und definierten Leistungsprozeduren besteht. So hat die Zystoskopie einen wesentlichen Anteil an den minimal-invasiven urologischen Interventionen. Eine erhöhte Rate an Miktionsbeschwerden nach lokaler Therapie am unteren Harntrakt ist bekannt. Jedoch ist die Korrelation von erbrachter Zystoskopie und klinisch relevanter Toxizität nicht grundsätzlich gegeben. Der Gedanke, dass bei Risikopatienten eine geringere Indikationsschwelle zur Durchführung von minimal-invasiven Interventionen gesetzt wurde, ist durchaus statthaft und in einem gewissen Umfang auch nachvollziehbar.

Dieses gilt in gleicher Weise auch für die Endoskopie. Insgesamt wurden 927 Endoskopien bei Patienten nach radikaler Prostatektomie durchgeführt. Im Ergebnisparameter „stationäre Einweisung“ findet sich aber kein Patient mit Proktitis oder rektaler Blutung. Die Indikationsstellung zur Endoskopie ist nicht erkennlich. Insgesamt bildet die Übersicht der dokumentierten diagnostischen und therapeutischen Leistungen sowie Entlassungsdiagnosen im Wesentlichen das bekannte Risikoprofil beider lokaler Therapien ab. Deren quantitative Bewertung, insbesondere für eine weiterführende Betrachtung im Sinne eines Methodenvergleichs, ist jedoch kritisch zu betrachten.

Die Zusammenstellung der Ergebnisparameter der Komplikationsgruppen resultiert aus der dokumentierten Leistungserbringung. Die Detailbetrachtung

birgt für den Kliniker im Kontext klassischer Toxizitätsanalysen Ungewohntes. So ist die Prostatabiopsie nach Radiotherapie und die Entfernung von Hämorrhoiden oder die Behandlung von Analfissuren im Kontext einer Komplikationsgruppe diskussionswürdig. Diese kritische Betrachtung soll nicht die Akquise der Daten verneinen, sondern den Blick auf ihren tatsächlichen Wert lenken. Moderne EDV-gestützte Vergütungssysteme gruppieren Diagnosen und Prozeduren zu einer abgestuften Bewertung der erbrachten Leistung. Medizinische Leistungsdaten führen erwartungsgemäß primär zu gesundheitsökonomischen Betrachtungen. Die gewohnte und klinisch relevante Bewertung einer toxizitätsbehafteten Therapie beruht demgegenüber auf der objektiven und standardisierten Graduierung der Risiken oder der subjektiv vom Patienten dokumentierten Lebensqualität.

Das Auftreten eines Sekundärmalignoms nach Radiotherapie ist aufgrund des mutagenen Potentials ionisierender Strahlung evident, das Risiko jedoch gering und damit in Abgrenzung zum natürlichen Krebsrisiko nur anhand großer Patientenkohorten zu definieren. Nachvollziehbar gelingt dies nur begrenzt in monozentrisch standardisiert behandelten Patientengruppen. Über die mit 1310 Patienten größte Gruppe berichtet das MSKCC [2]. Die Kontrollgruppe rekrutiert sich aus Daten des „Surveillance-Epidemiology-and-End-Results“- (SEER-)Programms des amerikanischen Krebsinstituts. Nach Ausschluss der Diagnose Hautkrebs fand sich keine Erhöhung des Risikos nach Radiotherapie. Mehrere Autoren stützten sich in ihrer allein bevölkerungsbasierten Analyse auch auf die oben genannte Datenbank. Brenner et al. [3] und Neugut et al. [4] fanden ein gering, jedoch signifikant erhöhtes Blasenkarzinomrisiko. Während Brenner et al. [3] ein signifikant erhöhtes Rektumkarzinomrisiko feststellten, verneinten Neugut et al. [4] und Kendal et al. [5] dieses Risiko. In der größten Kohorte mit 297.069 Personen fanden Moon et al. [6] eine signifikant erhöhte Sekundärmalignomrate, und zwar unabhängig von der topographischen Beziehung zur durchgeführten Radiotherapie. In einer ersten

bevölkerungsbasierten Analyse aus Kanada konnten Bhojani et al. [7] zwar ein erhöhtes Risiko für Lungen-, Blasen- und Rektumkarzinome feststellen, doch blieb nach 10 Jahren allein die erhöhte Rate an Lungenkarzinomen signifikant.

Nachbeobachtungszeit, Patientenalter und Komorbiditäten sind relevant korreliert mit dem Krebsrisiko. In der vorliegenden Arbeit wurde die Inzidenz eines Sekundärmalignoms schon nach 5–9 Jahren bewertet. Dabei wiesen bestrahlte Patienten im Median ein um 8 Jahre höheres Alter auf und hatten häufiger Komorbiditäten als die Kohorte nach Prostatektomie. Und nur 7% der prostatektomierten versus 49% der bestrahlten Patienten waren älter als 70 Jahre. Dies zeigt, dass die Zuweisung zur Radiotherapie einem nachvollziehbaren Selektionsprozess unterliegt, um das im Alter erhöhte operative Risiko zu vermeiden. Sind diese betreffenden Patienten auch nach Adjustierung bezüglich Komorbiditäten vergleichbar? Und reichen 5–9 Jahre aus, um ein Sekundärmalignomrisiko beurteilen zu können? Ist die im Vergleich zum Blasen- oder Rektumkarzinom deutliche „Risikosteigerung“ im Auftreten eines Lungen- bzw. HNO-Karzinoms in der vorliegenden Auswertung nicht eher eine weitergehende Konsequenz der in Teilen nutritiv-toxisch bedingten Komorbidität?

Fazit

Die von Nam et al. vorgestellten Daten sind aufgrund ihrer Datenbasis einzigartig. Sie geben einen wertvollen Einblick in die diagnostische und therapeutische Betreuungsbedürftigkeit der Patienten nach erfolgter Lokalthherapie. Es handelt sich um Daten aus erbrachten medizinischen Leistungen, deren quantitative Bewertung im Hinblick auf Therapieentscheidungsprozesse ohne den Link zu klinischen Daten eingeschränkt ist. Der gewünschte Vergleich zweier lokaler Therapieverfahren wird ergänzend durch die bekannte Patientenselektion konterkariert.

Michael J. Eble, Aachen

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. M. J. Eble

Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie
Universitätsklinikum Aachen
Pauwelstraße 30, Aachen
meble@ukaachen.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. M. J. Eble gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Nam RK, Cheung PC, Herschorn S et al (2014) Rates of complications other than urinary incontinence or erectile dysfunction after radical prostatectomy or radiotherapy for prostate cancer: a population-based cohort study. *Lancet Oncol* 15:223–231
2. Zelefsky MJ, Housman DM, Pei X et al (2012) Incidence of secondary cancer development after high-dose intensity-modulated radiotherapy and image-guided brachytherapy for the treatment of localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 83:953–959
3. Brenner DJ, Curtis RE, Hall EJ et al (2000) Second malignancies in prostate carcinoma patients after radiotherapy compared with surgery. *Cancer* 88:398–406
4. Neugut AI, Ahsan H, Robinson E et al (1997) Bladder carcinoma and other second malignancies after radiotherapy for prostate carcinoma. *Cancer* 79:1600–1604
5. Kendal WS, Eapen L, Nicholas G et al (2006) Prostatic irradiation is not associated with any measurable increase in the risk of subsequent rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 65:661–668
6. Moon K, Stukenborg GJ, Keim J et al (2006) Cancer Incidence after localized therapy for prostate cancer. *Cancer* 107:991–998
7. Bhojani N, Capitanio U, Suardi N et al (2010) The rate of secondary malignancies after radical prostatectomy versus external beam radiation therapy for localized prostate cancer: a population-based study on 17,845 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 76:342–348

Strahlenther Onkol 2014 · 190:597–599
 DOI 10.1007/s00066-014-0667-4
 Online publiziert: 18. April 2014
 © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2014

Julia Philipp^{1,3} · Michael Baumann^{1,2,3}

¹ Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Medizinische Fakultät und Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Technische Universität Dresden (TUD), Dresden, Deutschland

² Institut für Radioonkologie, Helmholtz-Zentrum Dresden-Rossendorf (HZDR), Dresden, Deutschland

³ OncoRay – Nationales Zentrum für Medizinische Strahlenforschung in der Onkologie (TUD/HZDR), Dresden, Deutschland

Vorsicht bei der hypofraktionierten dosiseskalierten Strahlentherapie beim nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom

Originalbeitrag

Cannon D, Mehta M, Adkison J et al (2013) Dose-limiting toxicity after hypofractionated dose-escalated radiotherapy in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 31:4343–4348

Hintergrund. Nach Strahlentherapie (RT) von nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinomen (NSCLC) kommt es häufig zu Lokalrezidiven. Um die lokale Kontrolle zu verbessern, werden derzeit Strategien zur Dosisintensivierung der RT, darunter die Hypofraktionierung, evaluiert. Bislang ist die maximal tolerierte Dosis (MTD) für die dosiseskalierte Hypofraktionierung nicht definiert.

Patienten und Methode. Von 2004 bis 2010 wurden 79 Patienten mit NSCLC (Stadien I–IV und Rezidive; 71 % Stadien IIIA/B) prospektiv in eine monoinstitutionelle Phase-I-Studie zur dosiseskalierten hypofraktionierten RT ohne simultane Chemotherapie eingeschlossen. Die Dosis pro Fraktion wurde auf Basis des patientenspezifischen Risikos für eine radiogene Pneumonitis stratifiziert eskaliert. Gesamtdosen von 57–85,5 Gy wurden mittels intensitätsmodulierter Strahlentherapie (IMRT) in 25 Fraktionen mit 5 Fraktionen/Woche in einer Gesamtbehandlungszeit von 5 Wochen appliziert. Die MTD wurde als die maxima-

le Dosis definiert, bei der das Risiko einer schwerwiegenden Toxizität unter 20 % liegt. Der primäre Endpunkt der Studie war dabei das Auftreten einer Pneumonitis $\geq$ Grad 3. Als weitere dosislimitierende Toxizitäten wurden eine frühe Ösophagitis $\geq$ Grad 4 sowie jegliche weitere Nebenwirkung $\geq$ Grad 3 definiert.

Ergebnisse. Eine Pneumonitis $\geq$ Grad 3 wurde nicht beobachtet und eine MTD für frühe Toxizitäten konnte während der Patientenrekrutierung nicht identifiziert werden. Nach längeren Nachbeobachtungszeiten wurde jedoch bei 6 Patienten eine Grad-4- oder Grad-5-Toxizität beobachtet. Das Auftreten korrelierte mit der Gesamtdosis ($p = 0,004$). Eine MTD von 63,25 Gy in 25 Fraktionen wurde identifiziert. Die Spättoxizitäten vom Grad 4 und 5 betrafen Schäden an zentralen und perihilären Lungenstrukturen und korrelierten mit der Dosis im proximalen Bronchialbaum.

Schlussfolgerung der Autoren. Obwohl das eingesetzte Modell der risikostratifizierten Dosiseskalierten die Rate klinisch signifikanter Pneumonitiden limitierte, trat eine dosislimitierende Toxizität in Form von radiogenen Spätschäden an zentralen und perihilären Strukturen auf. Die dabei identifizierte Dosis-Effekt-Beziehung für eine Schädigung des pro-

ximalen Bronchialbaums zeigt, dass Vorsicht bei einer Dosisintensivierung der Strahlentherapie geboten ist, insbesondere bei Anwendung einer Hypofraktionierung.

Kommentar

Cannon et al. [1] legen eine wichtige Publikation vor, die nicht nur die Dosisabhängigkeit einer späten radiogenen Normalgewebstoxizität beschreibt, sondern darüber hinaus einen wertvollen Diskussionsbeitrag zum Design von klinischen Studien in der Radioonkologie liefert.

Die Patienten wurden mit Gesamtdosen von 57–85,5 Gy behandelt (IMRT), wobei in einer Gesamtbehandlungsdauer von 5 Wochen 25 Fraktionen appliziert wurden. Das Schema ist somit als moderat hypofraktioniert (Dosis pro Fraktion > 2 Gy) und gleichzeitig akzeleriert (Dosis pro Woche > 10 Gy) zu charakterisieren [2]. Bei einem wahrscheinlich relativ hohen α/β -Wert von NSCLC ist nicht davon auszugehen, dass allein durch die Anhebung der Dosis pro Fraktion auf 2,3–3,4 Gy die lokale Tumorkontrolle ansteigt. Demgegenüber kann eine Verkürzung der Gesamtbehandlungszeit die lokale Tumorkontrolle von NSCLC verbessern [3–5]. Dies wird strahlenbiologisch durch einen reduzierten Einfluss der Repopulierung von Tumorstammzellen bei akze-

lierter Bestrahlung interpretiert. Eine Verbesserung der lokalen Tumorkontrolle durch eine Anhebung der Gesamtdosis konnte in einer sehr großen Zahl präklinischer und klinischer Studien an verschiedenen Tumorentitäten nachgewiesen werden, vorausgesetzt, dass andere Parameter (z. B. Zielvolumen, Gesamtbehandlungszeit) konstant gehalten wurden. Obwohl auch für lokal fortgeschrittene NSCLC vielversprechende Beobachtungen berichtet wurden [6, 7], ist eine verbesserte Tumorkontrolle nach Dosisescalation oberhalb von 60 Gy bislang nicht durch randomisierte Studien belegt. Bei der randomisierten RTOG-0617-Studie wurden die dosisescalierten Arme (74 Gy) vorzeitig wegen Inferiorität gegenüber 60 Gy geschlossen [8]. Verschiedene Möglichkeiten dieses unerwartete Ergebnis zu erklären, darunter eine erhöhte Rate unerkannter Normalgewebsschäden, eine erhöhte Rate von Feldrandrezidiven bei systematisch kleineren Zielvolumina und eine verlängerte Gesamtbehandlungszeit im dosisescalierten Arm, wurden auf Kongressen diskutiert, die Daten sind allerdings noch nicht publiziert. Die von Cannon et al. [1] untersuchte Dosisescalation bei fixierter und akzelerierter Gesamtbehandlungszeit von 5 Wochen ist insgesamt als eine strahlenbiologisch begründete experimentelle Strategie zur Steigerung der Wirkung auf den Tumor einzuschätzen. In der Studie wurde eine lokale Tumorkontrollrate von etwa 60 % nach 2 Jahren ohne signifikanten Unterschied zwischen den Dosisgruppen beobachtet. Diese Ergebnisse können nicht weiter bewertet werden, da die Phase-I-Studie nicht darauf ausgerichtet war, die Effizienz der Therapie zu prüfen.

Der Einsatz einer moderaten Hypofraktionierung zur Akzelerierung der Therapie ist aus klinisch-logistischen Gründen vorteilhaft gegenüber einer Behandlung mit mehreren Fraktionen von ≤ 2 Gy/Tag (z. B. CHART [3] oder CHARTWEL [4]), birgt aber die Gefahr von höheren intermediären (Pneumonitis) und späten (Fibrose) Nebenwirkungen der Strahlentherapie. Diese Nebenwirkungen sind durch niedrige α/β -Werte gekennzeichnet und hängen somit deutlich von der Dosis pro Fraktion ab [2]. In der Studie von Cannon et al. [1]

wurden die Patienten unter Nutzung moderner, adaptiver biometrischer Methoden anhand des vorhergesagten Risikos einer radiogenen Pneumonitis bei gleichzeitiger Berücksichtigung weiterer Dosisgrenzen für Normalgewebe in 5 verschiedene Dosisescalationsklassen eingeteilt. Mit zunehmender Klasse nahm das vorausgesagte Risiko einer Pneumonitis zu. Die Dosisescalation erfolgte während der Studie parallel in den verschiedenen Risikoklassen. Für die Patienten mit dem höchsten Risiko einer Pneumonitis (Risikoklassen 4 und 5) startete die Dosisescalation mit 57 Gy. Die weiteren Dosisgruppen waren 63,25 Gy (gleichzeitig Startdosisgruppe für die Patienten in Risikoklasse 3), 69,25 Gy, 75 Gy (gleichzeitig Startdosisgruppe für die Patienten in Risikoklasse 2), 80,5 Gy (gleichzeitig Startdosisgruppe für die Patienten in Risikoklasse 1) und 85,5 Gy. Bei Annahme eines α/β -Werts von 3 Gy entsprechen diese Dosen einer biologischen Äquivalentdosis für Strahlenspätchäden für 2 Gy/Fraktion (BED_{2Gy}) von 60, 70, 80, 90, 100 und 110 Gy. Als MTD wurde die maximale Dosis innerhalb jeder Klasse definiert, bei der das Risiko für dosislimitierende Toxizitäten $\leq 20\%$ beträgt. Als primärer Endpunkt der Studie wurde eine Pneumonitis $\geq$ Grad 3 definiert. Als weitere dosislimitierende Toxizitäten wurden eine frühe Ösophagitis $\geq$ Grad 4 sowie jegliche weitere Nebenwirkung $\geq$ Grad 3 festgelegt. Sobald mindestens 3 Patienten in derselben oder einer höheren Risikoklasse mit einer Dosisstufe behandelt und mindestens 3 Monate ohne dosislimitierende Nebenwirkung beobachtet wurden, wurde die Dosis in der betreffenden Klasse eskaliert. Das Modell zur Vorhersage von Normalgewebsreaktionen wurde während der Studie kontinuierlich reevaluiert und angepasst. Details sind dem Appendix der Publikation zu entnehmen. Bei insgesamt 44 Patienten musste die Dosisescalation limitiert werden, weil die vorgegebenen Dosisgrenzen für Normalgewebe nicht eingehalten werden konnten. Meist betraf dies den Ösophagus. Insgesamt zeigte sich in der gesamten Studie keine Pneumonitis $\geq$ Grad 3. Dies unterstützt den Nutzen der eingesetzten stratifizierten Methodik der Dosisescalation in Bezug auf das Risiko einer schweren Pneumonitis, d. h. in

Bezug auf eine vorher bekannte und modellierbare Nebenwirkung. Die Ergebnisse stimmen gut mit anderen Studien zur risikostratifizierten Dosisescalation bei moderater Hypofraktionierung überein [cf. 9].

Unerwarteter Weise wurden aber in der Studie von Cannon et al. [1], nach einer längeren Nachbeobachtung als für die Auswertung des primären Endpunkts ursprünglich geplant, 6 Ereignisse schwerer Toxizität beobachtet: Grad 4 (Lungenabszess mit Fistelbildung) oder Grad 5 (3-mal fatale Hämoptysen davon 1-mal mit Abszess, 1-mal HSV/CMV-Pneumonitis, 1-mal Lungenabszess). Die Autoren schätzten sie als wahrscheinlich oder möglicherweise strahleninduziert ein. Diese Spättoxizitäten traten an zentralen oder perihilären Lungenstrukturen auf. Die aktuarische Auswertung ergab eine Inzidenz im Gesamtkollektiv von knapp 10 % nach 2 Jahren und mehr als 15 % nach 5 Jahren. Die 2-Jahres-Inzidenz bei Patienten, die mit mehr als 75 Gy behandelt worden waren, lag bei 31 %, verglichen mit 2 % nach niedrigeren Dosen ($p < 0,001$). Unter der Annahme, dass die beobachteten Spätschäden mit den applizierten Normalgewebisdosen in spezifischen anatomischen Strukturen im Zusammenhang stehen, wurden Dosis-Volumen-Effekt-Beziehungen berechnet. Während die ausgewerteten Parameter für Lunge, Herz und Ösophagus nicht signifikant waren, zeigte sich eine signifikante Dosis-Effekt-Beziehung für den proximalen Bronchialbaum. Eine MTD von 63,25 Gy in 25 Fraktionen für ein Volumen von 3 cm³ wurde abgeschätzt. Diese MTD beruht im Wesentlichen auf Toxizitäten, die bei Patienten in der 75-Gy-Dosisgruppe beobachtet wurden. Nur 3 Patienten wurden mit 69,25 Gy behandelt, so dass die Sicherheit dieser Dosisgruppe nicht beurteilt werden konnte. Daher ist die von den Autoren angegebene MTD als konservativ anzusehen. Aus der ermittelten Dosis-Effekt-Beziehung wurde unter Annahme eines α/β -Werts von 3 Gy abgeschätzt, dass nach Bestrahlung eines Volumens von 3 cm³ mit 75 Gy am proximalen Bronchialbaum oder einer Dmax von 83 Gy (jeweils BED_{2Gy}) ein Risiko von 5 % für das Auftreten einer Grad-4- bis Grad-5-Toxizität innerhalb von 2 Jahren

besteht. Die Erkenntnis, dass Spätschäden an zentralen und perihilären Lungenstrukturen bei einer dosisesskalierten RT von NSCLC dosislimitierend werden können, ist nicht vollständig neu. Hayakawa et al. [10] publizierten 1993 eine Serie von Patienten, die mit kleinen Feldern Dosen bis 80 Gy in 40 Fraktionen im Bereich der (peri)hilären Lungenstrukturen erhalten hatten. Hier entwickelten 4/5 Patienten eine letale pulmonale Insuffizienz aufgrund einer schweren Stenose der proximalen Bronchi. Zusammengefasst zeigen diese Erfahrungen also, dass Schäden am proximalen Bronchialsystem bei hohen Strahlendosen dosislimitierend sein können. Strahlenbiologisch ist gut vorstellbar, dass das Bronchialsystem durch ein niedriges α/β -Verhältnis gekennzeichnet ist und damit besonders sensibel auf eine Hypofraktionierung reagiert. Die derzeitigen klinischen Daten reichen aber nicht aus, um dies zu belegen.

Fazit

Aus der Studie von Cannon et al. [1] können wichtige Schlussfolgerungen gezogen werden, die bei der Planung klinischer Studien, die ein radioonkologisches Therapieschema testen, das deutlich von den in Lehrbüchern oder Leitlinien ausgeführten Therapiekorridoren abweicht und für das keine ausreichenden Erfahrungen vorliegen, befolgt werden müssen: z. B. Dosisesskalation, neue Hypofraktionierungsschemata, neue Zielvolumenkonzepte und Dosisverteilungen, Kombinationen mit (neuen) Medikamenten, Strahlen mit erhöhter biologischer Wirksamkeit. Zum einen können bekannte Nebenwirkungen, für die gut definierte Dosis-Volumen-Effekt-Beziehungen vorliegen, im Studiendesign durch Stratifizierung der Patienten und kontinuierliche Auswertung mit adaptiven statistischen Verfahren in Kombination mit Dosisgrenzwerten berücksichtigt werden. Dies erhöht die Sicherheit. Allerdings kann niemals ausgeschlossen werden, dass andere, bislang wenig relevante oder sogar völlig unbekannte Nebenwirkungen in den Vordergrund treten. Dies kann, wie die Studie von Cannon et al. [1] zeigt, unter Umständen erst lange nach Abschluss einer Studie feststell-

bar sein. Daher sollten neue radioonkologische Verfahren und Konzepte grundsätzlich in qualitätskontrollierten prospektiven Studien mit qualifizierter Nachsorge sowie adäquater Analyse von Studienendpunkten und unerwünschten Ereignissen in einem Studienzentrum evaluiert werden. Nur so kann sichergestellt werden, dass das therapeutische Verhältnis durch eine neue Behandlung tatsächlich verbessert wird. Eine Änderung von Therapieverfahren außerhalb klinischer Studien sollte im Patienteninteresse unterbleiben.

*Julia Philipp und Michael Baumann,
Dresden*

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. M. Baumann
Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Medizinische Fakultät und Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Technische Universität Dresden (TUD)
Fetscherstr. 74, 01309 Dresden
michael.baumann@uniklinikum-dresden.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. Julia Philipp und M. Baumann geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Cannon D, Mehta M, Adkison J et al (2013) Dose-limiting toxicity after hypofractionated dose-escalated radiotherapy in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 31:4343–4348
2. Herrmann T, Baumann M, Dörr W (2005) Klinische Strahlenbiologie, 4. Aufl. Urban und Fischer, München
3. Saunders M, Dische S, Barrett A et al (1999) Continuous hyperfractionated, accelerated radiotherapy (CHART) versus conventional radiotherapy in non-small cell lung cancer: mature data from the randomised multicentre trial. *Radiother Oncol* 52:137–148
4. Baumann M, Herrmann T, Koch R et al (2011) Final results of the randomized phase III CHARTWEL-trial (ARO 97-1) comparing hyperfractionated-accelerated versus conventionally fractionated radiotherapy in non-small cell lung cancer (NSCLC). *Radiother Oncol* 100:76–85
5. Mauguen A, Le Péchoux C, Saunders MI et al (2012) Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in lung cancer: an individual patient data meta-analysis. *J Clin Oncol* 30:2788–2797
6. Willner J, Baier K, Caragiani E et al (2002) Dose, volume, and tumor control prediction in primary radiotherapy of non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 52:382–389
7. Rengan R, Rosenzweig KE, Venkatraman E et al (2004) Improved local control with higher doses of radiation in large-volume stage III non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 60:741–747
8. Bradley JD, Paulus R, Komaki R et al (2013) A randomized phase III comparison of standard-dose (60 Gy) versus high-dose (74 Gy) conformal chemoradiotherapy with or without cetuximab for stage III non-small-cell lung cancer: results on radiation dose in RTOG 0617. *J Clin Oncol* 31:Abstr 7501
9. Belderbos JS, Heemsbergen WD, De Jaeger K, Baas P, Lebesque JV (2006) Final results of a phase I/II dose escalation trial in non-small-cell lung cancer using three-dimensional conformal radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 66:126–134
10. Hayakawa K, Mitsuhashi N, Saito Y et al (1993) Adverse chronic effects of high dose irradiation on proximal bronchus in patients treated for bronchogenic carcinoma. *Br J Radiol* 66:477–479

Strahlenther Onkol 2014 · 190:600–601
 DOI 10.1007/s00066-014-0666-5
 Online publiziert: 25. April 2014
 © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2014

Gabriele Reinartz · Hans Theodor Eich

Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie – Radioonkologie, Universitätsklinikum Münster,
 Münster, Deutschland

Niedrigdosis-Chemotherapie hoch wirksam bei Erwachsenen mit sporadischem oder HIV-assoziiertem Burkitt-Lymphom

Originalbeitrag

Dunleavy K, Pittaluga S, Shovlin M et al (2013) Low-intensity therapy in adults with Burkitt's lymphoma. *N Engl J Med* 369:1915–1925

Hintergrund. Das Burkitt Lymphom gehört zu den aggressiven B-Zell-Lymphomen. Es tritt sowohl im Kindes- als auch im Erwachsenenalter auf und ist überwiegend heilbar unter dem Einsatz einer intensiven und toxischen Chemotherapie. Gegenwärtige Therapien sind weniger wirksam und haben schwerwiegendere Nebenwirkungen bei Erwachsenen und immunschwachen Patienten als bei Kindern.

Patienten und Methode. Es wurde die Niedrigdosis-Therapie unter intravenöser Verabreichung von Etoposid, Doxorubicin und Cyclophosphamid mit Vincristin, Prednison und Rituximab (EPOCH-R) an Patienten mit nicht vorbehandeltem Burkitt-Lymphom untersucht. Zwei EPOCH-R-Regime wurden getestet: eine Kombination mit StandarddosisEinstellung bei HIV-negativen Patienten (DA-EPOCH-R-Gruppe) und eine Niedrigdosis-Kurzzeit-Kombination mit der 2-fachen Rituximab-Dosis bei HIV-positiven Patienten (SC-EPOCH-RR-Gruppe).

Ergebnisse. Insgesamt wurden 30 aufeinanderfolgende Patienten behandelt; in die DA-EPOCH-R-Gruppe fielen 19 und in die SC-EPOCH-RR-Gruppe 11 Patienten. Für alle Patienten lag das mediane Al-

ter bei 33 Jahren und 40 % waren mindestens 40 Jahre alt. Bei 73 % der Patienten lag ein intermediäres Risiko der Lymphomerkkrankung vor, 10 % der Patienten hatten eine Hochrisiko-Lymphomerkkrankung. Die vorrangigen Nebenwirkungen Fieber und Neutropenie wurden während 22 % der DA-EPOCH-R-Therapiezyklen und während 10 % der SC-EPOCH-RR-Therapiezyklen beobachtet. Ein Patient entwickelte ein Tumorlyse-Syndrom, aber es traten keine therapieassoziierten Todesfälle auf. Die mediane Kumulativedosis von Doxorubicin-Etoposid und Cyclophosphamid war in der SC-EPOCH-RR-Gruppe 47 bzw. 57 % geringer als die in der DA-EPOCH-R-Gruppe. Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 86 Monaten in der DA-EPOCH-R-Gruppe und 73 Monaten in der SC-EPOCH-RR-Gruppe betrug die Überlebensrate ohne Krankheitsprogression sowie das Gesamtüberleben 95 bzw. 100 % für DA-EPOCH-R im Vergleich zu 100 bzw. 90 % für SC-EPOCH-RR. Kein Patient verstarb am Burkitt-Lymphom.

Schlussfolgerungen der Autoren. Die Niedrigdosis-Therapie auf der Basis von EPOCH-R ist bei Erwachsenen mit sporadischem oder mit einem immundefizienzassoziierten Burkitt-Lymphom hoch-effektiv.

Kommentar

Bei den Burkitt-Lymphomen (BL) werden 3 Hauptvarianten unterschieden: endemisches BL in Äquatorialafrika, spo-

radisches BL weltweit und das mit einer Immundefizienz assoziierte BL, vorwiegend anzutreffen bei mit HIV (humanes Immundefizienzvirus) infizierten Personen. Das BL nimmt im Vergleich zu anderen NHL-Subgruppen bei AIDS-Erkrankten stetig zu. Lymphome sind die führende tumorbedingte Todesursache bei HIV-Infizierten im Zeitalter der hochaktiven antiretroviralen Therapie (HAART) [1]. Im Gegensatz zu jungen Patienten haben jedoch Erwachsene mit sporadischem BL und Patienten mit Immundefizienz eine schlechtere klinische Prognose und erleiden schwere Nebenwirkungen unter einer intensiven Chemotherapie. Ansätze verschiedener Arbeitsgruppen, die Therapieintensität zu reduzieren, schlugen bisher fehl. Die Gruppe um Dunleavy verfolgte nun mit der vorliegenden Arbeit die Hypothese, dass die Verlängerung der Einwirkungszeit (und nicht die gesteigerte Dosis) die wesentliche Strategie bei der Tumorzellvernichtung bei BL ist. Mit EPOCH-R wurde ein Regime aus den Substanzen Etoposid, Prednison, Vincristin, Cyclophosphamid, Doxorubicin und Rituximab eingesetzt, das bereits bei In-vitro-Studien mit verlängerter Einwirkung von geringen Konzentrationen eine vermehrte Tumorzellerstörung gezeigt hatte. In diese prospektive Studie wurden von November 2000 bis Dezember 2009 insgesamt 30 konsekutive Patienten (medianes Alter 33 Jahre) mit unbehandeltem BL eingebracht. Bei HIV-negativen Patienten wurden 6–8 Zyklen DA-EPOCH-R und bei HIV-positiven Patienten 3–6 Zyklen SC-EPOCH-RR ap-

pliziert. SC-EPOCH-RR testete man bei HIV-positiven Patienten, um die hämatopoetischen Nebenwirkungen zu reduzieren. Insgesamt 17 Patienten wiesen die sporadische und 13 Patienten die immundefizienzassoziierte BL-Variante auf. Von diesen 13 Patienten waren 11 HIV-positiv, 2 hatten primäre Immundefekte. HIV-positive Patienten erhielten während der Chemotherapie keine antiretrovirale Therapie. Für DA-EPOCH-R erfolgte eine pharmakodynamische Dosisanpassung an den Leukozyten-Nadir, für SC-EPOCH-RR erfolgte kein Dosisabgleich. In Abhängigkeit vom Liquorstatus gaben die Autoren noch prophylaktisch therapeutisch intrathekal Methotrexat. Das Follow-up umfasste in beiden Gruppen >5 Jahre. Die Endpunkte der Studie waren die Rate an Komplettremissionen, die progressionsfreie Zeit und die Therapie Nebenwirkungen. Es ging auch darum, ob die Dosisreduktion in der SC-EPOCH-RR-Gruppe vertretbar ist.

In der DA-EPOCH-R-Gruppe (medianes Follow-up 86 Monate) lag das progressionsfreie Überleben bei 95 % und das Gesamtüberleben bei 100 %, in der SC-EPOCH-RR-Gruppe (medianes Follow-up 73 Monate) bei 100 bzw. 90 %. Für die Patienten mit immundefizienzassoziiertem BL betrug das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben jeweils 92 %. In beiden Therapiegruppen erlitt kein Patient ein Rezidiv und kein Patient verstarb. Allerdings erreichte ein Patient mit immundefizienzassoziiertem BL keine Komplettremission, weshalb eine lokale Radiatio erfolgte. Des Weiteren erlitt ein Patient mit HIV-Infektion 2,5 Jahre nach der abgeschlossenen SC-EPOCH-RR-Behandlung eine akute myeloische Leukämie, an der er 4 Monate später verstarb.

Um die Bedeutung der Dosisintensität für die Wirkung der EPOCH-R-Regime nachvollziehen zu können, untersuchten die Autoren die verabreichte chemotherapeutische Kumulativdosis in beiden Behandlungsgruppen: Diese war bei Doxorubicin-Etoposid und Cyclophosphamid in der SC-EPOCH-RR-Gruppe im Median um 47 bzw. 57 % geringer als in der DA-EPOCH-R-Gruppe. Außerdem analysierten sie die Pharmakokinetik des Doxorubi-

cins bei Patienten der DA-EPOCH-R-Gruppe, die unterschiedliche Dosislevel nach AUC 1 und 3 erhalten hatten, und fanden einen Unterschied von 45 % der AUC-Kurven als Hinweis auf einen grundlegenden Unterschied beider Chemotherapieexpositionen.

Das Toxizitätsprofil beider Therapiegruppen entspricht dem vorangegangener Studien mit DA-EPOCH-R [2]. Im Vergleich zu anderen bei Kindern oder Erwachsenen mit BL angewandten Regimen war die EPOCH-R-Therapie deutlich weniger toxisch. Es traten hauptsächlich Grad-1- und -2-Nebenwirkungen unter DA-EPOCH-R und SC-EPOCH-RR auf. Die Inzidenz von Neutropenien war unter SC-EPOCH-RR geringer als unter DA-EPOCH-R (31 vs. 52 % der Zyklen). Es ist bemerkenswert, dass die Inzidenz von Fieber und Neutropenie bei den Patienten am niedrigsten war, die SC-EPOCH-RR erhielten sowie bei den über 40-jährigen Patienten, die DA-EPOCH-R erhielten – genau den beiden Subgruppen, die für Nebenwirkungen unter Standardtherapie besonders anfällig bei der BL-Behandlung sind.

Die Ergebnisse der Therapie mit EPOCH-R bei den hier untersuchten Erwachsenen sind vergleichbar mit den dosisintensivierten Regimen für BL bei Kindern [3]. Anpassungen dieser Regime zur Anwendung bei Erwachsenen führten in anderen Studien zur Verschlechterung der Therapieergebnisse und ausgeprägten Nebenwirkungen [4]. Andere Niedrigdosis-Regime, wie CHOP-basierte Chemotherapien mit ähnlichen Substanzen als Bolusapplikation, führten mit <40 % zu niedrigen Gesamtüberlebensraten [5]. Im Gegensatz zu anderen bei BL angewandten Therapieregimen umfasste die Chemotherapie in der vorliegenden Arbeit auch die Gabe von Rituximab, das in anderen aktuellen Studien als Ergänzung von Standardregimen nur einen mäßigen Überlebensvorteil gezeigt hatte [5]. Hervorzuheben ist hier auch das Fehlen von hochdosiertem Methotrexat und Cytarabin, die beide, entgegen bisheriger Einschätzung, nach den vorliegenden Studienergebnissen nicht maßgeblich für die Tumorkontrolle bei der EPOCH-R-Therapie sind.

Fazit

Die Einführung von niedrigdosiertem EPOCH-R scheint dosisintensivere Behandlungsregime bei Erwachsenen mit sporadischem oder mit einem immundefizienzassoziierten Burkitt-Lymphom überflüssig zu machen und die Therapie Nebenwirkungen deutlich zu reduzieren. Dabei erzielt EPOCH-R hohe Raten an langfristigen Behandlungserfolgen. Die hohe Wirksamkeit sowohl von DA-EPOCH-R als auch von SC-EPOCH-RR, trotz einer um 57 % unterschiedlichen Kumulativdosis in den beiden Therapiegruppen, weist auf die Wichtigkeit der Chemotherapieexpositionszeit im "Steady State" anstelle einer Maximalkonzentration hin.

Gabriele Reinartz und Hans Theodor Eich, Münster

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. H. T. Eich

Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie – Radioonkologie
Universitätsklinikum Münster
Albert – Schweitzer – Campus 1
Gebäude 1, 48149 Münster
Hans.Eich@ukmuenster.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. G. Reinartz und H. T. Eich geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Gopal S, Patel MR, Yanik EL et al (2013) Temporal trends in presentation and survival for HIV-associated lymphoma in the antiretroviral therapy era. *J Natl Cancer Inst* 105:1221–1229
2. Wilson WH, Jung SH, Porcu P et al (2012) A cancer and leukemia group B multi-center study of DA-EPOCH-rituximab in untreated diffuse large B-cell lymphoma with analysis of outcome by molecular subtype. *Haematologica* 97:758–765
3. Blum KA, Lozanski G, Byrd JC (2004) Adult Burkitt leukemia and lymphoma. *Blood* 104:3009–3020
4. Diviné M, Casassus P, Koscielny S et al (2005) Burkitt lymphoma in adults: a prospective study of 72 patients treated with an adapted pediatric LMB protocol. *Ann Oncol* 16:1928–1935
5. Wåsterlid T, Brown PN, Hagberg O et al (2013) Impact of chemotherapy regimen and rituximab in adult Burkitt lymphoma: a retrospective population-based study from the Nordic Lymphoma Group. *Ann Oncol* 24:1879–1886