

Strahlenther Onkol 2014 · 190:692–693
 DOI 10.1007/s00066-014-0685-2
 Online publiziert: 27. Mai 2014
 © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2014

Werner Hohenberger
 Chirurgischen Universitätsklinik, Erlangen, Deutschland

Abwarten („Watch and Wait“) nach kompletter klinischer Remission nach neoadjuvanter Radiochemotherapie des Rektumkarzinoms

Einfluss der Salvage-Therapie auf die lokale Tumorkontrolle

Originalbeitrag

Habr-Gama A, Gama-Rodrigues J, São Julião GP et al (2014) Local recurrence after complete clinical response and watch and wait in rectal cancer after neoadjuvant chemoradiation: impact of salvage therapy on local disease control. *IJROBP* 88:822–828

Hintergrund. Die brasilianischen Autoren aus Sao Paulo verzichteten bei Patienten mit Rektumkarzinom, die nach der neoadjuvanter Radiochemotherapie eine komplette klinische Tumorremission erleben, primär auf eine Operation und warten ab. Sie analysierten in der vorliegenden Arbeit die onkologischen Ergebnisse derjenigen Patienten, welche infolge dieses Konzepts im weiteren Verlauf ein Lokalrezidiv entwickelten.

Patienten und Methode. Insgesamt wurden 183 Patienten mit klinisch als T2 bis T4 eingeschätzten Rektumkarzinomen ohne Lymphknoten- oder Fernmetastasen einer neoadjuvanter Radiochemotherapie unterzogen und 8 Wochen nach deren Beendigung bezüglich des weiteren Therapieentscheids klinisch reevaluiert. In 49 % wurde das Therapieergebnis als komplette Remission eingestuft. Diese Patienten wurden median 60 Monate nachbeobachtet.

Ergebnisse. Ein Lokalrezidiv entwickelten 28 Patienten (31 %), welches, sofern es innerhalb von 12 Monaten aufgetreten war, als Resttumor („Regrowth“) bezeichnet wurde. Bei 2 dieser 28 Patienten wurden keinerlei aktive Behandlungsmaßnahmen des Rezidivtumors als noch möglich erachtet. In den übrigen Fällen erfolgten gleich häufig lokale Exzisionen oder Rektumresektionen (jeweils $n=7$), bei 11 Patienten eine Rektumexstirpation. Ein Patient wurde nochmals lokal nachbestrahlt. Das lokalrezidivfreie Überleben aller Patienten betrug unter Einschluss der Patienten, deren Lokalrezidiv im Gesunden nachoperiert werden konnte, nach 5 Jahren 69 %. Das krebspezifische Gesamtüberleben lag bei 91 % und das tumorfreie Überleben nach 5 Jahren bei 68 %.

Schlussfolgerung der Autoren. Mehr als die Hälfte von Lokalrezidiven entwickelt sich nach einer klinisch kompletten Remission nach neoadjuvanter Radiochemotherapie innerhalb eines Jahres. In mehr als 90 % dieser Fälle ist eine Tumorsektion im Gesunden oder eine Brachytherapie möglich.

Kommentar

Die Rate kompletter Remission nach neoadjuvanter Radiochemotherapie eines Rektumkarzinoms liegt im Allgemeinen zwischen 10 und 20 %. Die Rate hängt insbesondere von der Bestrahlungsdosis, vom verwendeten Chemotherapie regime, von der Dauer des Zuwartens nach Beendigung der Bestrahlung und vor allen Dingen auch von der Größe des ursprünglichen Tumors ab.

Unterschiede der mitgeteilten Häufigkeit ergeben sich aber auch aus unterschiedlich getroffenen Definitionen einer kompletten Remission (z. B. auch Einbeziehung von residuellen Erosionen oder Ulzerationen), wie aber auch aus der Genauigkeit der pathohistologischen Aufarbeitung von eventuellen lokalen Exzisionen als diagnostische Maßnahme. Alle diese Gesichtspunkte können letztlich bei der hier erreichten kompletten Remissionsrate von 49 % eine Rolle gespielt haben.

Wenn man im Detail über die anfangs genannte Patientenselektion hinaus die Publikation analysiert, so fällt ein sehr geringer Anteil von T4-Karzinomen ($n=4$) auf und darüber hinaus aber auch der hohe Anteil von nodal negativen Patienten um 79 %. Die T-Kategorie 3 ist in diesem Krankengut nicht näher spezifiziert wor-

den. Mittlerweile werden in vielen Zentren cT3a/b-Karzinome mit einer Infiltration von ≤ 5 mm über die Rektumwand hinaus nicht mehr bestrahlt. Der Anteil dieser Patienten ist aus der vorliegenden Publikation nicht zu erfassen. Insgesamt darf man wohl festhalten, dass mit einem nicht unerheblichen Anteil auch Rektumkarzinome bestrahlt wurden, welche zum Beispiel den deutschen Leitlinien entsprechend ohnehin nie bestrahlt worden wären, es sei denn, dass damit ein primär nicht möglicher Sphinktererhalt intendiert wird. Hierzu äußert sich jedoch diese Publikation nicht. Insgesamt 61 % ($n=17$) der Patienten mit einem Rezidiv entwickelten dieses innerhalb der ersten 12 Monate. Diese hohe Rate weist darauf hin, dass auch noch weitere Ursachen im Spiel sind. Ein Grund hierfür dürfte wahrscheinlich auch die Definition einer „kompletten klinischen Remission“ sein. Nach eigenem Augenschein (Anmerkung des Schriftleiters) beruht sie auf dem klinischen Eindruck (makroskopische Komplettremission, negativer Tastbefund), der vollständigen Tumorremission im MRT und dem Verschwinden der Radionuklidaufnahme im PET. Bei zweifelhaftem Befund wird weitere 6–12 Wochen zugewartet. Haben sich alle Tumorzeichen zurückgebildet, erfolgt für gewöhnlich nie eine Biopsie.

In unserem eigenen Krankengut werden als komplette Remission nur Fälle gewertet, bei denen man entweder überhaupt keinerlei Läsion oder allenfalls eine strichförmige Narbe sieht, zudem mit dem Finger keinerlei „Tumor“ mehr tastet und endosonographisch keinerlei Tumor mehr sieht, wobei im MRT häufiger noch und auch über längere Zeit eine Wandverdickung bestehen bleibt. Aus den Jahren 1995–2012 beträgt so die histologisch nachgewiesene Rate kompletter Remissionen 16 %, hierbei mit ansteigender Tendenz in den letzten Jahren. Bei diesen Patienten waren die oben genannten klinischen und bildgebenden Kriterien für eine komplette Remission nicht erfüllt, so dass sie reseziert worden sind. Darüber hinaus beobachten wir seit 10 Jahren inzwischen 17 Patienten, welche eben diese Kriterien erfüllt haben und ausschließlich weiter nachbeobachtet werden; dies führt zu einem weiteren

Anteil von insgesamt 5 % aller bestrahlten Patienten.

Fazit

Angelita Habr-Gama hat als Erste in einer größeren Serie von Patienten mit Rektumkarzinom erkennbar gemacht, dass – analog zum Analkarzinom – im Falle einer kompletten klinischen Remission nach neoadjuvanter Radiochemotherapie nicht mehr zwangsläufig reseziert werden muss. Dies hat insbesondere bei denjenigen Rektumkarzinomen eine ganz besondere Bedeutung, welche primär durch eine Rektumexstirpation hätten behandelt werden müssen. Aber auch im Falle einer kontinenterhaltenden, tiefen anterioren Rektumresektion ist in mindestens 20 % dieser Patienten mit funktionellen Störungen zu rechnen (Postresektionssyndrom), wobei operative und Strahlentherapie gemeinsam zu diesen Folgen beitragen. Allerdings zeigen eigene Erfahrungen auch, dass gleichartige Beschwerden nach alleiniger Strahlentherapie mit nachfolgender kompletter Remission und damit ohne Resektion auftreten können. Die in dieser Arbeit vorgestellten onkologischen Langzeitergebnisse zeigen akzeptable, jedoch keinesfalls optimale Resultate. Unklar bleibt die Gesamtbewertung, was der Altmeister der Rektumkarzinomchirurgie, Bill Heald, kürzlich als letztlich entscheidende „Balance of Benefit“ zusammengefasst hat, nämlich das Abwägen von therapieassoziierten Komplikationen und Spätfolgen – Chirurgie wie Strahlentherapie –, nämlich von Funktionsstörungen, von onkologischen Langzeitergebnissen wie aber auch dem Aufwand einer unterschiedlich intensiven Nachsorge. Hierüber gibt die hier besprochene, durchaus wichtige Arbeit einige Aufschlüsse.

W. Hohenberger, Erlangen

Korrespondenzadresse

W. Hohenberger

Chirurgischen Universitätsklinik
Maximiliansplatz 3, 91054 Erlangen
Werner.Hohenberger@uk-erlangen.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. W. Hohenberger gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Strahlenther Onkol 2014 · 190:694–695
 DOI 10.1007/s00066-014-0663-8
 Online publiziert: 26. April 2014
 © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2014

Martina Becker-Schiebe¹ · Hans Christiansen²

¹Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie Braunschweig, Akadem. Lehrkrankenhaus der MHH, Braunschweig, Deutschland

²Strahlentherapie und Spezielle Onkologie, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland

Moderat hypofraktionierte Bestrahlung des glottischen T1/T2-Larynxkarzinoms der Normofraktionierung nicht unterlegen

Originalbeitrag

Moon SH et al (2013) A prospective randomized trial comparing hypofractionation with conventional fractionation radiotherapy for T1–2 glottic squamous cell carcinomas: results of a Korean Radiation Oncology Group (KROG-0201) study. *Radiother Oncol* 110:98–103

Ziel. Die Parameter der Fraktionierung haben einen erheblichen Einfluss auf Wirksamkeit und Nebenwirkungen einer Radiotherapie (RT). Die Studie der Korean Radiation Oncology Group (KROG-0201) analysiert den klinischen Effekt einer Hypofraktionierung (HYPO) im Vergleich zur konventionellen Fraktionierung (CONV) beim glottischen T1/2-Larynxkarzinom.

Studiendesign. Insgesamt 156 Patienten mit einem glottisches Larynxkarzinom im Stadium T1/2 N0 wurden in eine randomisierte, multizentrische Studie eingeschlossen. Im HYPO-Arm wurden 74 Patienten bis zu einer Zielvolumendosis (ZVD) von 63 Gy (T1) bzw. 67,5 Gy (T2) und Einzeldosen (ED) von 2,25 Gy 5-mal/Woche behandelt. Im Standardarm erhielten 82 Patienten 66 Gy (T1) bzw. 70 Gy (T2) in konventioneller Fraktionierung (ED 2 Gy). Der primäre Endpunkt dieser Nicht-Unterlegenheitsstudie

war das lokale progressionsfreie Überleben (LPFS). Als weitere Endpunkte wurden die Akut- und Spättoxizität sowie das Gesamtüberleben (OS) gewählt.

Ergebnisse. Nach einem mittleren Follow-up von 67 Monaten (2–122 Monate) lag das 5-Jahres-LPFS bei 77,8 % (CONV), verglichen mit 88,5 % im HYPO-Arm ($p = 0,231$). In der Subgruppenanalyse der Stadien T1a zeigte sich ein Trend zur besseren lokalen Kontrolle durch HYPO (5-Jahres-LPFS: 93 % HYPO vs. 76,7 % CONV, $p = 0,056$). Von den insgesamt 24 Patienten mit Lokalrezidiv wurden 17 einer Salvage-Operation zugeführt, so dass eine lokale Kontrollrate von 94,6 % erreicht wurde. Das Überleben war in beiden Gruppen vergleichbar bei einem 5-Jahres-OS von 86,6 % (HYPO) vs. 82,5 % (CONV; $p = 0,34$). Es zeigten sich keine Unterschiede im akuten und chronischen Toxizitätsprofil. Grad-3-Toxizitäten wurden nicht beobachtet. In einem Drittel der Fälle kam es zu Hautreaktionen vom Grad 1 und 2.

Schlussfolgerung der Autoren. Die HYPO ist beim glottischen Karzinom im Frühstadium der konventionellen RT nicht unterlegen. Das Toxizitätsprofil beider Gruppen ist vergleichbar und die HYPO somit vorteilhaft wegen der kürzeren Gesamtbehandlungszeit und möglicher-

weise auch einer besseren lokalen Kontrolle.

Kommentar

Die definitive RT beim glottischen Larynxkarzinom T1/2 N0 erreicht 5-Jahres-Kontrollraten zwischen 95 und 76 % [5]. In einer Reihe von zumeist retrospektiven Analysen wurde bereits dabei der Einfluss der Fraktionierung untersucht [3–5]. Mit der hier publizierten Studie liegen nun für das T1/2-Larynxkarzinom die Ergebnisse der inzwischen zweiten prospektiv randomisierten Studie vor.

Hauptkritikpunkt, der bei der Beurteilung auffällt, sind die statistischen Schwächen der Studie. Der primäre Endpunkt dieser Nicht-Unterlegenheitsstudie war das lokale progressionsfreie Überleben. Dieser kann aber wegen der mangelhaften Rekrutierung von nur 156 anstatt der eigentlich notwendigen 282 Patienten nicht evaluiert werden. Zudem wurden 5 Patienten trotz RT-Abbruch mit in die Auswertung einbezogen. Die Rekrutierung erfolgte über einen Zeitraum von 8 Jahren, das mittlere Follow-up betrug somit zwar 67 Monate, minimal allerdings nur 2 Monate. Daher ist auch eine sichere Einschätzung der chronischen Toxizitäten nur eingeschränkt möglich. Eine Subgruppenanalyse weiterer Risikofaktoren, wie Befall der vorderen Kommissur oder

Tumorbulk, erfolgte nur partiell, weil die entsprechenden Daten nicht für alle Tumorstadien vorlagen.

Insgesamt deutet die Studie aber doch darauf hin, dass die Verkürzung der Gesamtbehandlungszeit mit einer moderaten Hypofraktionierung (ED 2,25 Gy) um eine Woche zumindest eine gleichwertige lokale Tumorkontrolle erreicht, bei vergleichbarer Toxizität mit einer konventionellen Fraktionierung. Bei Frühkarzinomen T1a gab es sogar einen Trend zu besseren lokalen Kontrollraten (5-Jahres-LPFS: 93 % bei HYPO vs. 76,7 % bei CONV; $p=0,056$). Die Ergebnisse bestätigen somit die bereits 2006 publizierten prospektiven Daten von Yamazaka et al. [11]. Sie berichten von einer signifikanten Verbesserung des 5-Jahres-LPFS mit 92 vs. 77 %, die sie mit einer Hypofraktionierung (2,25 vs. 2,0 Gy/Tag) erreichten. Auch retrospektive Daten belegen den prognostischen Wert der Einzeldosis und der Behandlungsdauer. Für T1-Larynxkarzinome werden lokale Kontrollraten nach 5 Jahren von bis zu 98–100 % bei ED >2 Gy vs. 80–85 % (ED 2 Gy) bei biologisch äquivalenten Gesamtdosen beschrieben [3–7]. In mehreren multivariaten Analysen wird die Gesamtbehandlungszeit als signifikanter Faktor für die lokale Kontrolle bestätigt [6, 10]. Auch die Verkürzung der RT (≤ 54 Tage vs. > 54 Tage) durch Hyperfraktionierung erbrachte retrospektiv für T2-Larynxkarzinome einen signifikanten Benefit (5-Jahres-LPFS 87 vs. 71 %; $p=0,023$; [7]). Entsprechendes fand sich auch in der dänischen Studie mit einer akzelerierten Gesamtbehandlungsdauer von 39 Tagen (ED 2 Gy, GD 62 Gy, 6-mal/Woche) im Vergleich mit 46 Tagen (ED 2 Gy, 5-mal/Woche): Benefit durch die kürzere Therapiedauer [8].

Strahlenbiologisch zeigt sich somit vor allem die kürzere Gesamtbehandlungszeit als relevant, weniger die Einzeldosis, da Larynxkarzinome bei einem postulierten α/β -Wert der Tumorzellen von 10 Gy eigentlich als weniger fraktionierungssensitiv einzustufen sind. In klinischen und präklinischen Studien wurde augenfällig, dass Plattenepithelkarzinome Dosen um 0,35–1,2 Gy pro Tag durch Repopulierung kompensieren können [9]. Eine Hypofraktionierung mit einer ED

von 2,25 Gy (ZVD für T1 63 Gy, für T2 67,5 Gy) erscheint also als eine biologisch äquivalente Dosis bei einer angestrebten Verkürzung der Behandlungszeit.

Bei einem angenommenen α/β -Wert von 2 Gy für spät reagierendes Gewebe dürfte diese Form der Hypofraktionierung die chronische Toxizität nicht wesentlich erhöhen.

Entsprechend berichten die Autoren der hier kommentierten Arbeit nur über Grad-1- und -2-Toxizitäten. Akut und chronisch kam es im HYPO-Arm in nur 21 bzw. 18 % der Fälle zu Grad-1-Reaktionen am Kehlkopf, ohne signifikante Unterschiede zur Normofraktionierung. Auch weitere retrospektive Auswertungen bestätigten, dass ED von 2,5 oder 2,3 Gy hinsichtlich chronischer Normalgewebsreaktionen sicher sind [2, 3]. Im Vergleich dazu traten bei der italienischen Studiengruppe [1] mit ED >2,4 Gy häufiger radiogene Spättoxizitäten auf.

Fazit

Trotz ihrer statistischen Schwächen zeigt die vorliegende Arbeit, dass eine moderate Hypofraktionierung mit 2,25 Gy/Tag über 5–6 Wochen bei der kurativen Strahlentherapie des glottischen Larynxkarzinoms im Stadium T1/2 N0 hinsichtlich der lokoregionären Tumorkontrolle der Normofraktionierung nicht unterlegen ist. Sie scheint auch in der Zusammenschau mit anderen bereits vorliegenden zumeist retrospektiven Daten die Akut- und Langzeittoxizitäten nicht zu erhöhen. Ein relevanter Vorteil für die Patienten ist der geringere Zeitaufwand, was auch wegen der damit verbundenen geringeren Kosten sozioökonomisch interessant ist. Weitere prospektive multizentrische Studien müssen abschließend klären, ob durch die Verkürzung der Gesamtbehandlungszeit auch eine signifikante Verbesserung des progressionsfreien Überlebens erreicht werden kann.

Martina Becker-Schiebe und Hans Christiansen, Hannover

Korrespondenzadresse

PD Dr. M. Becker-Schiebe
Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie
Braunschweig
Akadem. Lehrkrankenhaus der MHH
Celler Straße 38, 38114 Braunschweig
m.schiebe@klinikum-braunschweig.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. M. Becker-Schiebe und H. Christiansen geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Cellai E, Frata P, Magrini SM et al (2005) Radical radiotherapy for early glottic cancer: results in a series of 1087 patients from two Italian radiation oncology centers. The case of T1N0 disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 63:1378–1386
2. Gultekin M, Ozyar E, Cengiz M et al (2012) High daily fraction dose external radiotherapy for T1 glottic carcinoma: treatment results and prognostic factors. *Head Neck* 34:1009–1014
3. Karasawa K, Kunogi H, Hirai T et al (2013) Radiotherapy with fraction size of 2.25 Gy in laryngeal and hypopharyngeal cancer. *J Radiat Res* 54:684–689
4. Mendenhall WM, Parsons JT, Million RR et al (1988) T1–T2 squamous cell carcinoma of the glottic larynx treated with radiation therapy: relationship of dose fractionation factors to local control and complications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 15:1267–1273
5. Mendenhall WM, Werning JW, Hinerman RW et al (2004) Management of T1–T2 glottic carcinomas. *Cancer* 100:1786–1792
6. Nishimura Y, Nagata Y, Okajima K et al (1996) Radiation therapy for T1–2 glottic carcinoma: impact of overall treatment time on local control. *Radiother Oncol* 40:225–232
7. Nomiya T, Nemoto K, Wada H et al (2006) Advantage of accelerated fractionation regimens in definitive radiotherapy for stage II glottic carcinoma. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 115:727–732
8. Overgaard J, Hansen HS, Specht L et al (2003) Five compared with six fractions per week of conventional radiotherapy of squamous-cell carcinoma of head and neck: DAHANCA 6 and 7 randomised controlled trial. *Lancet* 362:933–940
9. Saarialahti K, Kajanti M, Lehtonen H et al (1998) Repopulation during radical radiotherapy for T1 glottic cancer. *Radiother Oncol* 47:155–159
10. van der Voet JC, Keus, Hart AA et al (1998) The impact of treatment time and smoking on local control and complications in T1 glottic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 42:247–255
11. Yamazaki H, Nishiyama K, Tanaka E et al (2006) Radiotherapy for early glottic carcinoma (T1N0M0): results of prospective randomized study of radiation fraction size and overall treatment time. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 64:77–82

Vergleich der Rezidivmuster beim Ösophaguskarzinom nach alleiniger Operation und Operation nach neoadjuvanter Radiochemotherapie

Eine Sekundärauswertung der CROSS-Studien

Originalbeitrag

Oppedijk V, van der Gaast A, van Lanschot JJB et al (2014) Patterns of recurrence after surgery alone versus preoperative chemoradiotherapy and surgery in the CROSS Trials. *J Clin Oncol* 32:385–391

Hintergrund. Bei der hier zu kommentierenden Studie handelt es sich um eine Sekundärauswertung der Daten der CROSS-Studien. Ziel der Arbeit war es, das Rezidivmuster von Patienten mit Ösophaguskarzinomen und Karzinomen des gastroösophagealen Übergangs zu erfassen. Die beiden randomisierten Arme bestanden aus alleiniger Operation bzw. Operation nach neoadjuvanter Radiochemotherapie (RCT).

Patienten und Methode. In die Auswertung wurden die Patienten der CROSS-I- und CROSS-II-Studien eingeschlossen. Lokoregionäre und systemische Rezidive wurden unterschieden. Zudem wurde das Rezidivmuster aufgrund der Zielvolumenkonzepte analysiert. Die RCT bestand aus 5-wöchentlichen Zyklen Carboplatin und Paclitaxel mit simultaner Radiotherapie mit 1,8 Gy Einzeldosis bis zu einer Gesamtdosis von 41,4 Gy. Behandelt wurden der Primärtumor und die befallenen Lymphknoten, jeweils mit entsprechendem Sicherheitssaum.

Ergebnisse. Von den zwischen 2001 und 2008 behandelten 422 Patienten konnte bei 418 eine Auswertung durchgeführt werden. Zumeist waren es Patienten mit Adenokarzinomen (75 %). Insgesamt wurden 374 Patienten reseziert. Das minimale Follow-up betrug 24 Monate und das mediane Follow-up 45 Monate. Die Rezidivrate lag im Arm mit alleiniger Operation insgesamt bei 58 %, im Arm mit neoadjuvanter RCT bei 35 %. Diese reduzierte die lokoregionären Rezidive von 34 % signifikant auf 14 % ($p < 0,001$ bzw. $p = 0,008$) und den peritonealen Progress bzw. Rezidiv von 14 % auf 4 % ($p < 0,001$). Es bestand auch mit 35 % versus 29 % ein kleiner, aber signifikanter Vorteil bei der systemischen Rezidivhäufigkeit im neoadjuvant behandelten Arm ($p = 0,025$). Die lokoregionären Rezidive traten zu 5 % im bestrahlten Zielvolumen auf, zu 2 % in den Randbereichen des Zielvolumens und zu 6 % außerhalb. In 1 % der Fälle war der Ausgangsort des lokoregionären Rezidivs unklar. Nur 1 % der bestrahlten Patienten wiesen ein isoliertes lokoregionäres Rezidiv im Zielvolumen auf.

Schlussfolgerung der Autoren. Die neoadjuvante RCT reduziert beim Ösophaguskarzinom die Rate an lokoregionären Rezidiven und Peritonealkarzinomen. Lokoregionäre Rezidive im Zielvolumen sind zumeist mit zusätzlichem Tumor-

progress außerhalb des ehemaligen Zielvolumens kombiniert.

Kommentar

Nach Angabe der Autoren handelt es sich um die einzige Arbeit [1], die beim Ösophaguskarzinom an einem ausreichend großen Patientenkollektiv das Rezidivmuster nach einer alleinigen Operation mit dem nach einer Operation mit vorgeschalteter neoadjuvanter RCT vergleicht. Bisherige Arbeiten mit ähnlicher Fragestellung basierten auf kleinen Zahlen, stammten noch aus der Ära der 2-D-Planung und Bestrahlung, oder es wurden zu hohe Einzeldosen (bis 3,7 Gy), Split-Course-Konzepte oder eine sequenzielle RCT eingesetzt. Zudem ist dies die erste Arbeit, bei der die Chemotherapiekombination aus Carboplatin und Paclitaxel bestand. Von daher lohnt sich ein genauerer Blick auf den Inhalt der Arbeit.

1. Einer der wesentlichsten Aspekte, der zwar nicht primär Ziel dieser Arbeit war, aber dennoch eine Erwähnung verdient, ist die Tatsache, dass überwiegend Adenokarzinome des Ösophagus bzw. des gastroösophagealen Übergangs behandelt wurden, die ganz eindeutig von der Kombinationsbehandlung profitierten. Leider gilt immer noch in einigen Institutionen – insbesondere bei nichtradioonkologischen Fachdisziplinen – die al-

- leinige Chemotherapie bei Adenokarzinomen des Ösophagus als Standard bzw. Therapie der Wahl. Diese Arbeit jedoch stützt in Verbindung mit der Originalarbeit (CROSS II Trial) überzeugend die neoadjuvante RCT als Therapie der Wahl [2, 3]. Trotz der relativ großen Zahl an Adenokarzinomen (75 %) konnte keine Signifikanz ($p=0,07$) in der adjustierten Subgruppenauswertung erreicht werden. Bei dem eindeutigen Trend ist dies vermutlich auf eine zu geringe Power der Studie für diese Subgruppenanalyse zurückzuführen.
- Die vorliegende Arbeit zeigt im Studienarm mit neoadjuvanter RCT und Operation in der Häufigkeit von lokoregionären Rezidiven keinen Unterschied zwischen Adeno- und Plattenepithelkarzinomen. Leider – und das kann als Kritikpunkt an dieser Arbeit gewertet werden – ist keine Signifikanztestung bezüglich der systemischen Rezidive bei Patienten mit Adeno- und Plattenepithelkarzinomen vorgenommen worden bzw. angegeben.
 - Da keine Subgruppenanalyse bei den Karzinomen des gastroösophagealen Übergangs erfolgte, kann keine definitive Aussage getroffen werden, welcher Tumortyp nun von der neoadjuvanten RCT besonders profitiert hat. Dies ist schade, denn die Tumoren des gastroösophagealen Übergangs vom Typ I und Typ II machten mit mehr als 20 % eine relevante Subgruppe aus. So kann weiterhin trefflich darüber debattiert werden, ob bei dem einen oder anderen Tumortyp vielleicht nicht auch eine neoadjuvante Chemotherapie allein ohne Bestrahlung zu vertreten sei [4, 5].
 - Es wird in der Arbeit richtig beschrieben, dass der wichtigste Risikofaktor für ein lokoregionäres Rezidiv die R+-Resektion darstellt, und zwar in der univariaten Analyse. Das konnten bereits andere Arbeitengruppen zeigen [6]. So ist es interessant zu sehen, dass in dem neoadjuvant behandelten Arm häufiger eine R0-Resektion erreicht wurde. Bei der alleinigen Operation war dies in 68 % der Fall, nach neoadjuvanter RCT aber bei

93 % der Patienten. Dies unterstreicht die Wichtigkeit einer lokal effektiven neoadjuvanten Therapie.

- Als zweiter wichtiger Risikofaktor für ein lokoregionäres Rezidiv wird in der uni- und auch multivariaten Analyse ein pN1-Status genannt. Hier wurden in der neoadjuvant vorbehandelten Gruppe mit 31 % deutlich weniger Lymphknotenmetastasen gefunden, als in der nur operierten Gruppe mit 74 %. Dieses Downstaging beschrieben schon andere Arbeiten als Voraussetzung für einen Überlebensvorteil [6, 7].
- Die Rate an alleinigen systemischen Rezidiven unterschied sich mit 23,6 % im Behandlungsarm mit alleiniger Operation nur unwesentlich von den 20,7 % im neoadjuvant bestrahlten Arm. Demgegenüber zeigt sich bei den alleinigen lokoregionären Rezidiven mit 9,3 % im Operationsarm und 3,3 % im RCT-Arm ein deutlicher Unterschied. Dies trifft auch für die kombinierten lokoregionären und systemischen Rezidive mit 24,2 % bzw. 10,8 % zu. Auch hierzu liegt leider keine Signifikanztestung vor. Ein kombiniertes Rezidiv war so definiert, dass ein lokoregionärer und ein systemischer Tumorprogress innerhalb von 4 Wochen auftraten. Fasst man alle systemischen Rezidive – mit und ohne ein lokoregionäres Rezidiv – zusammen, dann zeigt sich auch hier ein signifikanter Vorteil für die zusätzlich neoadjuvant behandelten Patienten. Dieser Effekt konnte in keiner der bisherigen Studien beobachtet werden [7–10]. Dass die neoadjuvante RCT auch das systemische Rezidivrisiko senkt, ist aus unserer Sicht ein wichtiges Faktum, da bei den Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen Ösophaguskarzinom schließlich die meisten an der Fernmetastasierung versterben.
- Die Autoren erklären, dass sie nicht unterscheiden könnten, ob der günstige systemische Effekt der RCT auf die Bestrahlung oder die systemische Wirkung der Chemotherapie zurückzuführen sei. Sie favorisieren als überwiegend Systemtherapeuten natürlich die Chemotherapie. Möglich ist aber

auch, dass die Vermeidung lokoregionärer Rezidive auch konsekutiv neue Fernmetastasen verhindert. Dies lässt sich mit der Zusammenschau der Daten erklären. Der geringe Unterschied in der Rate alleiniger systemischer Rezidive und der deutliche Unterschied bei den kombinierten Rezidiven zeigen doch wohl, dass bei Ösophaguskarzinomen durch eine bessere lokale Kontrolle auch die Metastasierungsrate sinkt. Und das träfe nicht nur für die Plattenepithelkarzinome, sondern auch bei den Adenokarzinomen des Ösophagus zu.

- Folgte man der Argumentation der Autoren, welche die Chemotherapie als ursächlich für die signifikant geringere Rate an systemischen Rezidiven ansehen, drängt sich die Forderung nach einem Vergleich zwischen den chemotherapeutischen Kombinationen Paclitaxel/Carboplatin und Cisplatin/5-FU auf. In allen bisherigen Studien, die sich mit der neoadjuvanten RCT beim Ösophaguskarzinom beschäftigten, wurde entweder Cisplatin/5-FU oder Cisplatin als Monotherapie verabreicht. Dabei ergab sich aber kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen im Hinblick auf das systemische Rezidivrisiko [7–10].

Fazit

Die kommentierte Arbeit bestätigt die neoadjuvante RCT als Standardtherapie bzw. Therapie der Wahl sowohl bei den Plattenepithelkarzinomen als auch bei den Adenokarzinomen des Ösophagus. Sie senkt die Häufigkeit lokoregionärer Rezidive und reduziert vermutlich dadurch die Rate an systemischen Rezidiven.

Matthias G. Hautmann und Oliver Kölbl, Regensburg

Korrespondenzadresse

Dr. M. G. Hautmann
Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie
Universitätsklinikum Regensburg
93042 Regensburg
matthias.hautmann@ukr.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. M.G. Hautmann und O. Kölbl geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Oppedijk V, van der Gaast A, van Landschot JJB et al (2014) Patterns of recurrence after surgery alone versus preoperative chemoradiotherapy and surgery in the CROSS Trials. *J Clin Oncol* 32:385–391 (Originalbeitrag)
2. van Hagen P, Hulshof MC, van Landschot JJ et al (2012) Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Eng J Med* 366:2074–2084
3. Sjoquist K, Burmeister B, Smithers BM et al (2011) Survival after neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy for resectable oesophageal carcinoma: an updated meta-analysis. *Lancet Oncol* 12:681–692
4. Lordick F, Ott K, Sendlner A (2011) Magen- und Adenokarzinome des ösophagogastralen Übergangs – Prinzipien der neoadjuvanten Therapie. *Chirurg* 82:968–973
5. Stahl M, Walz MK, Stuschke M (2009) Phase III comparison of preoperative chemotherapy compared with chemoradiotherapy in patients with locally advanced adenocarcinoma of the esophagogastric junction. *J Clin Oncol* 27:851–856
6. Stuschke M, Sarbia M (2004) Neoadjuvante Radiochemotherapie und Responseprädiktion. *Onkologie* 10:1179–1190
7. Bosset JF, Gignoux M, Triboulet JP et al (1997) Chemoradiotherapy followed by surgery compared with surgery alone in squamous-cell cancer of the esophagus. *N Eng J Med* 337:161–167
8. Le Prise E, Etienne PL, Meunier B et al (1994) A randomized study of chemotherapy, radiation therapy, and surgery versus surgery for localized squamous cell carcinoma of the esophagus. *Cancer* 73:1779–1784
9. Lee J-L, Park SI, Kim S-B et al (2004) A single institutional phase III trial of preoperative chemotherapy with hyperfractionation radiotherapy plus surgery versus surgery alone for resectable esophageal squamous cell carcinoma. *Ann Oncol* 15:947–954
10. Urba SG, Orringer MB, Turrisi A et al (2001) Randomized trial of preoperative chemoradiation versus surgery alone in patients with locoregional esophageal carcinoma. *J Clin Oncol* 19:305–313

Strahlenther Onkol 2014 · 190:699–700
 DOI 10.1007/s00066-014-0683-4
 Online publiziert: 27. Mai 2014
 © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2014

Fabian Pohl

Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie, Universitätsklinikum Regensburg, Regensburg, Deutschland

Signifikante Kardiotoxizität von Trastuzumab bei der adjuvanten Systemtherapie älterer Patientinnen mit Mammakarzinom

Originalbeitrag

Chavez-MacGregor M, Zhang N, Buchholz TA et al (2013) Trastuzumab-related cardiotoxicity among older patients with breast cancer. *J Clin Oncol* 31:4222–4228

Hintergrund und Fragestellung. Die adjuvante Gabe von Trastuzumab verbessert das Überleben von Patientinnen mit Brustkrebs. Jedoch ist dies mit dem Risiko einer die Lebensqualität einschränkenden Kardiotoxizität verbunden, die sich als kongestives Herzversagen (CHF) manifestiert. Die Häufigkeit, mit der gerade bei älteren Patientinnen die trastuzumab-bezogene CHF auftritt, war bisher nicht bekannt; auch nicht die diesbezüglichen Risikofaktoren, da in die Zulassungsstudien nur jüngere Patienten aufgenommen worden waren.

Patienten und Methode. Aus der SEER-Medicare- und der Texas-Cancer-Registry-Medicare-Datenbank wurden alle Mammakarzinompatienten ab einem Alter von 66 Jahren ermittelt, die zwischen 2005 und 2009 wegen eines Stadiums I–III eine systemische Therapie erhalten hatten, und die Häufigkeit und die Risikofaktoren für ein trastuzumabbedingtes CHF ausgewertet.

Ergebnisse. Es fanden sich 9535 Patientinnen, von denen 2203 (23,1%) adjuvant mit Trastuzumab behandelt worden waren. Ihr medianes Alter betrug 71 Jahre. Die Häufigkeit für die Entwicklung einer

CHF lag bei den Patientinnen, die eine adjuvante Therapie mit Trastuzumab erhalten hatten, bei 29,4%, verglichen mit 18,9% in der Patientengruppe ohne Trastuzumab ($p < 0,001$; Hazard Ratio [HR] 1,95; 95%-KI 1,75–2,17). Als zusätzliche Risikofaktoren für eine CHF konnten ein höheres Lebensalter (Alter > 80 Jahre; HR 1,53; 95%-KI 1,16–2,10), eine bereits bestehende koronare Herzkrankheit (HR 1,82; 95%-KI 1,34–2,48), eine Hypertonie (HR 1,24; 95%-KI 1,02–1,50) und eine jeweils wöchentliche Trastuzumab-Applikation (HR 1,33; 95%-KI 1,05–1,68) identifiziert werden.

Schlussfolgerung der Autoren. Die Häufigkeit einer trastuzumabbedingten CHF muss bei Brustkrebspatientinnen, die 66 Jahre und älter sind, deutlich höher angenommen werden, als dies in den klinischen Zulassungsstudien berichtet wurde. Besonders hoch ist das Risiko, wenn bereits eine Herzerkrankung vorliegt.

Kommentar

Die Daten der hier angesprochenen Arbeit [1] überraschen gerade bei älteren Patientinnen eigentlich nicht wirklich. Immerhin war seinerzeit Trastuzumab in die adjuvante Therapie von Mammakarzinompatientinnen eingeführt worden als ein Antikörper, der ein günstigeres Toxizitätsprofil als das des Her2Neu-Antikörpers Herceptin® erhoffen ließ. Die Einführung von Herceptin® hatte neuen therapeutischen

Optimismus bei der Therapie des Mammakarzinoms ausgelöst, indem es die Überlebensraten bestimmter Patientinnen deutlich verbesserte; der Einsatz von Herceptin® gilt daher als wichtiger Meilenstein bei der Weiterentwicklung von Systemtherapien. Für Trastuzumab war aufgrund der Zulassungsstudien eine nennenswerte Kardiotoxizität nicht anzunehmen gewesen. Das lag, wie die hier kommentierte Studie zeigen konnte, insbesondere an der Auswahl eines relativ jungen Patientenkollektivs für die Zulassungsstudien. Im Gegensatz dazu wird aber regelmäßig in der täglichen Behandlungsrealität Trastuzumab auch bei älteren Patientinnen eingesetzt. Die Studie muss uns also hellhörig machen, gerade die älteren Patientinnen wegen ihres nicht unerheblichen Risikos für eine CHF engmaschiger zu überwachen.

Viele der Patientinnen, die Trastuzumab erhalten, werden sicherlich auch wegen ihres lokoregionalen Rückfallrisikos postoperativ adjuvant bestrahlt werden. Mögliche, im weiteren Verlauf auftretende kardiologische Probleme sind in der Vergangenheit vermutlich nicht selten auf die Bestrahlung zurückgeführt worden. Doch zeigt die vorliegende Arbeit ebenso wie weitere Studien, dass das Risiko für eine Kardiotoxizität bei Patientinnen, die mit Trastuzumab behandelt wurden, durch eine moderne adjuvante Bestrahlung nicht erhöht wird [2].

Natürlich ist jedem Radioonkologen aus der Vergangenheit bewusst, dass eine Bestrahlung des Herzens funktionel-

le Einbußen verursachen kann, die ein morphologisches Korrelat haben. Mithilfe neuerer echokardiographischer Untersuchungstechniken, z. B. das Strain Rate Imaging (SRI), konnten bereits subklinische Veränderungen in höher dosierten Bereichen der Herzwand gefunden werden [3], die zwar zu einer Verschlechterung der Herzfunktion führen, deren klinische Langzeitfolgen aber noch unklar sind. Ein direkter Zusammenhang zwischen der kardialen Dosisbelastung durch die Bestrahlung und dem Risiko für kardiale Insuffizienzen ist evident [4]. Leider wurde in der hier kommentierten Arbeit die CHF ausschließlich pauschalierend anhand der Erkrankungskodierung ausgewertet. Daten zur linksventrikulären Auswurfraction wurden nicht mitgeteilt. Heute übliche moderne 3-D-konformale Bestrahlungstechniken können die Herzbelastung bei der Bestrahlung der Brust bzw. der Brustwand und der regionalen Lymphabflusswege minimieren und damit das Risiko für eine Herzerkrankung deutlich senken [5–7].

Fazit

Die vorliegende Arbeit zeigt an einem großen Kollektiv von Mammakarzinompatientinnen, die 66 Jahre und älter waren, dass die Behandlung mit Trastuzumab bei älteren Patientinnen das Risiko für eine Herzinsuffizienz im Sinne einer CHF signifikant erhöht. Die in dieser Arbeit untersuchte Patientenkohorte entspricht weit mehr der klinischen Behandlungsrealität als die Kohorte jüngerer Patientinnen, die für die Zulassungsstudien rekrutiert wurden. Diese Daten müssen in die täglichen Diskussionen in den Tumorboards um die geeigneten Indikationsstellungen für die Lokal- und Systemtherapien einfließen. Denn zu häufig wird die adjuvante Radiotherapie in den Vordergrund gestellt, wenn es um mögliche Kardiotoxizitäten bei älteren Patienten geht.

Fabian Pohl, Regensburg

Korrespondenzadresse

Dr. med. F. Pohl

Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie
Universitätsklinikum Regensburg
Regensburg
fabian.pohl@ukr.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. F. Pohl gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Chavez-MacGregor M, Zhang N, Buchholz TA et al (2013) Trastuzumab-related cardiotoxicity among older patients with breast cancer. *J Clin Oncol* 31:4222–4228 (=Originalbeitrag)
2. Halyard MY, Pisansky TM, Dueck AC et al (2009) Radiotherapy and adjuvant trastuzumab in operable breast cancer: tolerability and adverse event data from the NCCTG Phase III Trial N9831. *J Clin Oncol* 27:2638–2644
3. Erven K, Florian A, Slagmolen P et al (2013) Subclinical cardiotoxicity detected by strain rate imaging up to 14 months after breast radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 85:1172–1178
4. Darby SC, Ewertz M, McGale P et al (2013) Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. *N Engl J Med* 368:987–998
5. Petersen C, Würschmidt F (2011) Late toxicity of radiotherapy: a problem or a challenge for the radiation oncologist? *Breast Care (Basel)* 6:369–374
6. Lohr F, Heggemann F, Papavassiliu T et al (2009) Is cardiotoxicity still an issue after breast-conserving surgery and could it be reduced by multifield IMRT? *Strahlenther Onkol* 185:222–230
7. Wieshammer S, Dreyhaupt J, Müller D et al (2013) Cardiotoxicity and cancer therapy: treatment-related cardiac morbidity in patients presenting with symptoms suggestive of heart or lung disease. *Oncology* 85:137–144