

Strahlenther Onkol 2014 · 190:853–854  
 DOI 10.1007/s00066-014-0716-z  
 Online publiziert: 2. August 2014  
 © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2014

Gregor Goldner

Klinik für Radioonkologie, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich

# Randomisierte MRC-RT01-Studie zu 64 Gy vs. 74 Gy beim lokalisierten primären Prostatakarzinom

## Signifikante Verbesserung der biochemischen Kontrolle, aber noch immer keine signifikante Verbesserung im Langzeitüberleben

### Originalbeitrag

Dearnaley DP, Jovic G, Syndikus I et al (2014) Escalated-dose versus control-dose conformal radiotherapy for prostate cancer: long-term results from MRC RT01 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 15:464–473. doi:10.1016/S1470-2045(14)70040-3

**Hintergrund.** Ziel der randomisierten Studie [1] war es, den Einfluss einer Dosisescalation beim primär lokalisierten Prostatakarzinom (T1b–T3a, N0, M0; PSA <50 ng/ml) hinsichtlich der biochemischen Kontrolle, der Einleitung einer Langzeit-Salvage-Hormontherapie, des Überlebens (Gesamt-; krankheitsspezifisches und metastasenfreies Überleben) zu evaluieren.

**Patienten und Methode.** In einem 1:1-Verhältnis wurden die Patienten randomisiert und entweder bis 64 Gy oder 74 Gy mit je 2 Gy/Fraktion mittels konformaler Technik bestrahlt. Bei Patienten mit geringem Risiko für eine Samenblaseninfiltration wurde die Prostata und die Samenblasenbasis und bei mittlerem bzw. hohem Risiko die Prostata und die Samenblasen bestrahlt. Man verwendete einen Sicherheitsabstand von 10–15 mm [2]. Der Boost, mit 10 Gy im Eskalationsarm, wurde ohne Sicherheitsabstand durchgeführt. Alle Patienten, unabhängig von der Risikogruppe, erhielten

eine neoadjuvante Hormontherapie über 3–6 Monate.

**Ergebnisse.** Es kamen 843 Patienten (421 mit 64 Gy bzw. 422 mit 74 Gy) zur Auswertung. Das mediane Follow-up lag bei 10 Jahren. Die biochemische Kontrollrate betrug nach 10 Jahren 43 % im 64-Gy-Arm bzw. 55 % im 74-Gy-Arm ( $p=0,0003$ ). Eine Salvage-Hormontherapie erfolgte bei 123 Patienten vs. 97 Patienten im Eskalationsarm ( $p=0,04$ ). Das Gesamtüberleben lag nach 10 Jahren in beiden Armen bei 71 % ( $p=0,96$ ), das krankheitsspezifische Überleben in beiden Armen bei 89 % ( $p=0,79$ ) und das metastasenfreie Überleben bei je 88 % ( $p=0,76$ ).

**Schlussfolgerung der Autoren.** Da es durch die Dosisescalation nach einem medianen Follow-up von 10 Jahren zwar hinsichtlich der biochemischen Tumorkontrolle einen Gewinn gab, nicht jedoch im Gesamtüberleben, sollte dieser Nutzen dem Risiko für höhere akute und späte Nebenwirkungen gegenübergestellt werden.

### Kommentar

Bereits bei der Auswertung nach 5 Jahren zeigte sich im MRC-RT01-Trial ein signifikanter Vorteil hinsichtlich der biochemischen Kontrolle im Eskalationsarm.

Dieser war wie in der aktuellen Auswertung nach 10 Jahren ausschließlich in der Hochrisikogruppe zu sehen. Mittlerweile findet sich nun auch hinsichtlich der Notwendigkeit einer Salvage-Hormontherapie wegen steigenden PSA-Werts eine Signifikanz. Das besondere an der Studie ist die einheitliche, risikogruppenunabhängige, begleitende neoadjuvante Hormontherapie.

Es muss daher zur Diskussion gestellt werden, ob vor allem in der Niedrigrisikogruppe ein zu viel an Therapie den Vorteil der Dosissteigerung verborgen hat – und zwar auf Kosten von mit einer hormonablativen Therapie einhergehenden Nebenwirkungen – und ob auf der anderen Seite in der Hochrisikogruppe die Dauer der Hormontherapie mit 3–6 Monaten zu kurz gewählt wurde. Diese Faktoren könnten dafür verantwortlich sein, dass sich auch nach 10 Jahren kein Überlebensvorteil im Dosisescalationsarm gegenüber dem Standardarm mit 64 Gy zeigte. Bei 91/841 krankheitsspezifischen Todesfällen war wohl auch der Nachbeobachtungszeitraum noch immer zu kurz.

Die Schlussfolgerung, dass im Rahmen einer Dosisescalation modernste Techniken zum Einsatz kommen sollten, um strahleninduzierte Akut- und Spätnebenwirkungen zu minimieren, ist vollkommen richtig. Die 74 Gy wurden mittels konformaler Therapie (Drei-Felder-Technik mit Sicherheitsabständen von

10–15 mm bis 64 Gy + Sechs-Felder-Technik ohne Sicherheitsabstand zum CTV als 10-Gy-Boost) verabreicht. Dosis-Volumen-Konstraints für Risikoorgane kamen nicht zum Einsatz. Unter diesem Aspekt sind also auch die Nebenwirkungsraten zur 5-Jahres-Auswertung zu sehen. Damals zeigte sich allerdings nur hinsichtlich der gastrointestinalen Nebenwirkungen eine signifikante Erhöhung nach Dosiseskalation. 10-Jahres-Daten zu Nebenwirkungen wurden in dem hier kommentierten Artikel leider noch nicht präsentiert.

## Fazit

**Mit dem Einsatz von IGRT, IMRT, VMAT und einem prospektiven Protokoll hinsichtlich der Dosisbelastung an den Risikoorganen lassen sich bei moderaten Nebenwirkungsraten aktuell Dosen von  $\geq 78$  Gy applizieren. Entsprechend werden in den deutschen S3-Leitlinien – auch unter Berücksichtigung anderer Dosiseskalationsstudien bis  $\geq 78$  Gy – Dosen von 74–78 Gy in der Primärtherapie des lokalisierten Prostatakarzinoms empfohlen.**

Gregor Goldner, Wien

## Korrespondenzadresse

**PD Dr. med. G. Goldner**  
Klinik für Radioonkologie  
Medizinische Universität Wien  
Währinger Gürtel 18–20, 1090 Wien  
GregorGoldner@akhwien.at

## Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** G. Goldner erklärt, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren.

## Literatur

1. Dearnaley DP, Jovic G, Syndikus I et al (2014) Escalated-dose versus control-dose conformal radiotherapy for prostate cancer: long-term results from MRC RTO1 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 15:464–473. doi:10.1016/S1470-2045(14)70040-3

2. Dearnaley DP, Sydes MR, Graham D et al (2007) Escalated dose versus standard dose conformal radiotherapy in prostate cancer: first results from MRC-RT01 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 8:475–487

## Buchbesprechungen

J. Hübner (Hrsg.)

### **Onkologie interdisziplinär evidenzbasiert – integrativ – patientenzentriert**

Stuttgart: Schattauer GmbH 2013.

1. Aufl., 517 S. (ISBN 9783794526680), 69,99 EUR

Nach dem erfolgreichen deutschsprachigen Standardwerk „Komplementäre Onkologie“ gibt die Vorsitzende der Arbeitsgemeinschaft Prävention und integrative Medizin in der Onkologie (PRIO) der Deutschen Krebsgesellschaft, Dr. Jutta Hübner, zusammen mit 68 Autoren nunmehr dieses Buch an Hausärzte, aber auch allen anderen Fachärzten, gerichtet heraus, das eine rasche Orientierung in dem vielschichtigen und spannenden Bereich der „Integrativen Medizin“ bietet. Hierbei wird Integration als Kombination von konventioneller und komplementärer Medizin verstanden. Denn der modernen Onkologie geht es um eine bestmögliche und umfassende Betreuung der Tumorpatienten. Hier soll zunächst die individuelle Patientensituation bestimmt und dann ein Gesamttherapieplan mit dem Patienten besprochen werden. Der Patient soll selbstverantwortlich und aktiv in eine sinnvolle Therapie einbezogen werden, die in der konkreten Situation einen Nutzen erwarten lässt. Hierbei kann eine komplementäre Therapie eingesetzt werden, an die die gleichen Anforderungen gestellt werden sollte wie an die schulmedizinische Entscheidung im Sinne einer „evidence based medicine“. Themen sind: Diagnostik der konventionellen Medizin und der Komplementärmedizin (Pendeln, Bioresonanz, Irisdiagnostik, Dunkelfeldmikroskopie und Enderlein etc.), die Therapie im Rahmen der konventionellen Medizin, die begleitende Therapie (supportive Therapie, Ernährungstherapie, Physiotherapie, Massagen, Lymphdrainagen, Sport-, Ergo- und Elektrotherapie), die Komplementärmedizin (komplementäre Therapie, alternative Therapien), die Psychoonkologie, die Nachsorge und die organbezogene Therapie.

Das Wissen zu dem weitverzweigten Gebiet der Onkologie wird in diesem leicht lesbaren Buch aufgefrischt, der Horizont wird erweitert und der Arzt ist optimal für die Patientenbetreuung gerüstet.

Stephan Roth, Düsseldorf

Strahlenther Onkol 2014 · 190:855–856  
 DOI 10.1007/s00066-014-0718-x  
 Online publiziert: 1. August 2014  
 © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2014

Carsten Nieder

Department of Oncology and Palliative Medicine, Nordland Hospital Trust, Bodø, Norwegen

## Vergleich unterschiedlicher, radiochemotherapiebasierter Primärbehandlungen von nichtresektablen Glioblastomen

### Originalbeitrag

Chauffert B, Feuvret L, Bonnetain F et al (2014) Randomized phase II trial of irinotecan and bevacizumab as neo-adjuvant and adjuvant to temozolomide-based chemoradiation compared to temozolomide-chemoradiation for unresectable glioblastoma. Final results of the TEMAVIR study from ANOCEF. *Ann Oncol* 25:1442–1447

**Fragestellung und Hintergrund.** In der Primärbehandlung der Glioblastome sollte eine möglichst komplette chirurgische Resektion angestrebt werden. Allerdings sind trotz chirurgischer Fortschritte wie funktioneller und intraoperativer Bildgebung und fluoreszenzgesteuerter Resektion immer noch zahlreiche Tumoren nicht resektabel. Lage, Größe und Multifokalität können dazu beitragen. Solche Fälle werden nach einer Biopsie in Abhängigkeit von Prognosefaktoren wie Alter und Allgemeinzustand meist entweder palliativ bestrahlt oder einer deutlich aufwändigeren Radiochemotherapie unterzogen [1]. Im Zusammenhang mit letzterem Ansatz gilt international immer noch der Einsatz von Temozolomid als Standard. Eine französische Arbeitsgruppe hat diese etablierte Radiochemotherapie mit einem experimentellen, bevacizumabhaltenden Regime verglichen [2].

**Material und Methodik.** Die prospektive, randomisierte Phase-II-Studie inkludierte erwachsene Patienten mit *de novo* supratentoriellen Glioblastomen und einem maximalen Alter von 70 Jahren. Der Karnofsky-Index betrug mindestens 50 %.

Es durften keine Kontraindikationen für Bevacizumab vorliegen, wie z. B. gastro-duodenales Ulkus, Antikoagulation oder Zeichen einer zerebralen Blutung in der Magnetresonanztomographie (MRT). Es wurde nach Alter, Geschlecht, Mini-Mental-Status, neurologischem Status und Zentrum stratifiziert. Im experimentellen Arm wurden zunächst 4 Zyklen einer systemischen Chemotherapie appliziert (alle 2 Wochen 10 mg/kg Bevacizumab plus 125 mg/m<sup>2</sup> Irinotecan). Die Strahlentherapie erfolgte konventionell fraktioniert mit 60 Gy in 30 Fraktionen. Das klinische Zielvolumen war der kontrastmittelaufnehmende Tumor plus 2 cm Sicherheitsaum. Begleitend wurde Temozolomid in einer Dosis von 75 mg/m<sup>2</sup>/Tag oral verabreicht. Bevacizumab wurde in der erwähnten Dosis weiter gegeben. Nach der Strahlentherapie setzte man für 6 Monate wieder das ursprüngliche irinotecanhaltige Regime ein. Der Kontrollarm bestand aus dem von der Stupp-Studie bekannte Temozolomidregime [3]. Zur Beurteilung einer Progression wurden die McDonald-Kriterien herangezogen [4]. Im experimentellen Arm strebte man ein progressionsfreies Überleben von 66 % nach 6 Monaten an. Eine Rate von nur 50 % wurde als uninteressant für weitere Studien angesehen.

**Ergebnisse.** Die Studie rekrutierte von April 2009 bis Januar 2011 122 Patienten aus 22 Zentren. Das mediane Alter lag in beiden Armen bei jeweils 60 Jahren und der mediane Karnofsky-Index bei 80 %. In beiden Armen wiesen 48 % der Patienten einen beeinträchtigten Mini-Men-

tal-Status auf (<27). Der primäre Endpunkt wurde nicht erreicht, da das progressionsfreie Überleben im experimentellen Arm nach 6 Monaten bei nur 50 % lag. Das mediane progressionsfreie Überleben unterschied sich um 2 Monate (Hazard Ratio 0,82 mit 95 %-Konfidenzintervall von 0,56–1,19) nicht signifikant. Das mediane Überleben betrug jeweils 11 Monate. Immerhin erhielten 85 % der Patienten alle 4 Zyklen der experimentellen Chemotherapie, aber nur 67 % begannen mit der Strahlenbehandlung und nur 28 % schlossen auch die gesamte geplante „adjuvante“ Chemotherapie ab. Im Kontrollarm starteten 93 % der Patienten mit der Radiochemotherapie, aber nur 60 % mit der „adjuvanten“ Temozolomidbehandlung. Wiederum vollführten nur 28 % diese 6-monatige Behandlung nach Plan. Eine bevacizumabhaltige Behandlung erhielten 25 % der Kontrollpatienten irgendwann im späteren Verlauf. Im experimentellen Arm starben 3 Patienten an Hirnblutungen (einer im Kontrollarm) und jeweils 1 Patientin beiden Armen an einer gastrointestinalen Perforation.

**Schlussfolgerung.** Die hier untersuchte, experimentelle Behandlung irresektabler Gliome hat enttäuscht und sollte auch in weiteren Studien nicht weiterverfolgt werden.

### Kommentar

Nichtresektable Glioblastome gehen mit einer ungünstigen Prognose einher. In der Stupp-Studie [3] betrug das mediane Überleben dieser Patienten 9,4 Monate,

wenn eine Radiochemotherapie erfolgte. In der hier besprochenen Studie wurden mit identischer Behandlung nun 11 Monate erreicht und dasselbe Resultat fand sich leider auch im experimentellen Arm. Befürworter von Bevacizumab könnten die leichte Verbesserung des Überlebens im Vergleich zu den historischen Daten teilweise der Tatsache zuschreiben, dass 25 % der Patienten im Kontrollarm und alle im experimentellen Arm diese Substanz erhalten hatten. Allerdings verwundert dann die Tatsache, dass kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Armen bestand, obwohl die Rate der mit Bevacizumab behandelten Patienten und die Behandlungsdauer sehr unterschiedlich waren. Eine mögliche Erklärung wäre das Fehlen der Strahlentherapie mit konkomitantem Temozolomid bei 33 % der Patienten im experimentellen Arm. Im Arm ohne vorgeschaltete Chemotherapie starteten 93 % der Patienten den anscheinend noch immer wichtigsten Teil der Behandlung, nämlich die Radiochemotherapie. Auch wenn man argumentiert, dass Bevacizumab vielleicht im ein oder anderen Fall dank einer Verbesserung des Allgemeinzustands erst die Einleitung einer Radiochemotherapie erlaubt, erscheint der unselektierte Einsatz eines neoadjuvanten Konzepts nicht gerechtfertigt.

Ein weiterer Unterschied zwischen beiden Armen besteht in der „adjuvanten“ Weiterbehandlung mit bzw. ohne Temozolomid. Irinotecan wird, wie von den Autoren diskutiert, heute nicht mehr als sinnvolle Komponente der Glioblastomtherapie erachtet. Longitudinale Auswertungen der Lebensqualität und des neurologischen Status der Studienpatienten sind geplant. Eine kleinere nichtrandomisierte Phase-II-Studie mit 41 Patienten untersuchte ein neoadjuvantes Bevacizumab/Temozolomid-Regime [5]. Nur 21 Patienten erhielten die geplanten 4 Zyklen. Das mediane Überleben betrug 11,7 Monate, war also fast identisch mit der französischen Studie. Ältere Studien berichteten auch über vergleichbare Überlebensdaten mit unterschiedlichen Ansätzen (median 10 Monate [6] bzw. 12,7 Monate [7]). Allerdings kann nicht ausgeschlossen werden, dass sich die neurochirurgische Beurteilung der Resektabilität im Lauf der Jahre geändert hat und die Kollektive des-

halb nur noch eingeschränkt vergleichbar sind.

Letztlich lässt sich aus den Daten nicht belegen, dass seit Durchführung der Stupp-Studie irgendwie eine Prognoseverbesserung bei den nichtresektablen Glioblastomen erreicht wurde. Gründe hierfür sind z. B. fehlende Angaben zu wichtigen Prognosefaktoren in der französischen Studie. Die Autoren lassen Lokalisation, Multifokalität, Tumorgröße, MGMT-Status und Steroiddosis im Dunkeln. Die möglicherweise resultierende Verzerrung macht alle Vergleiche unsicher. Die notwendige Erfüllung der Ausschlusskriterien für Bevacizumab introduziert sogar noch einen zusätzlichen Faktor, der gegen Vergleiche mit anderen Studien spricht. Eine weitere Studie mit begrenzter Fallzahl (31 Patienten) untersuchte die sog. ultrafraktionierte Strahlentherapie (0,75 Gy, 3 Behandlungen tgl., Totaldosis 67,5 Gy; [8]). Das mediane Überleben betrug 9,5 Monate und erschien besser als mit konventioneller Fraktionierung. Weitere Daten zu diesem Ansatz müssen abgewartet werden.

## Fazit

**Für irresektable Glioblastome wurde weiterhin noch kein neuer Behandlungsstandard erarbeitet, der das Stupp-Protokoll ablösen könnte.**

*Carsten Nieder, Bodø*

## Korrespondenzadresse

**Prof. Dr. med. C. Nieder**  
Department of Oncology and Palliative  
Medicine  
Nordland Hospital Trust, P.O. Box 1480  
8092 Bodø  
cnied@hotmail.com

## Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** C. Nieder gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht. Dieser Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren.

## Literatur

1. Nieder C, Grosu AL, Astner S et al (2005) Treatment of unresectable glioblastoma multiforme. *Anticancer Res* 25:4605–4610
2. Chauffert B, Feuvret L, Bonnetain F et al (2014) Randomized phase II trial of irinotecan and bevacizumab as neo-adjuvant and adjuvant to temozolomide-based chemoradiation compared to temozolomide-chemoradiation for unresectable glioblastoma. Final results of the TEMAVIR study from ANOCEF. *Ann Oncol* 25:1442–1447
3. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ et al (2005) Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med* 352:987–996
4. Macdonald DR, Cascino TL, Schold SC et al (1990) Response criteria for phase II studies of supratentorial malignant glioma. *J Clin Oncol* 8:1277–1280
5. Lou E, Peters KB, Sumrall AL et al (2013) Phase II trial of upfront bevacizumab and temozolomide for unresectable or multifocal glioblastoma. *Cancer Med* 2:185–195
6. Frenay M, Lebrun C, Lonjon M et al (2000) Upfront chemotherapy with fotemustine (F)/cisplatin (CDDP)/etoposide (VP16) regimen in the treatment of 33 non-removable glioblastomas. *Eur J Cancer* 36:1026–1031
7. Barrié M, Couprie C, Dufour H et al (2005) Temozolomide in combination with BCNU before and after radiotherapy in patients with inoperable newly diagnosed glioblastoma multiforme. *Ann Oncol* 16:1177–1184
8. Beauchesne P, Bernier V, Carin C et al (2010) Prolonged survival for patients with newly diagnosed, inoperable glioblastoma with 3-times daily ultrafractionated radiation therapy. *Neuro Oncol* 12:595–602