

Strahlenther Onkol 2014 · 190:965–966  
 DOI 10.1007/s00066-014-0732-z  
 Online publiziert: 12. August 2014  
 © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2014

Werner Hohenberger  
 Chirurgische Universitätsklinik, Erlangen, Deutschland

# Gleiche Langzeitergebnisse mit laparoskopischem wie mit offenem Vorgehen beim Rektumkarzinom nach neoadjuvanter Radiochemotherapie möglich

## Originalbeitrag

Seung-Yong Jeong, Park JW, Nam BH et al (2014) Open versus laparoscopic surgery for mid-rectal or low-rectal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy (COREAN trial): survival outcomes of an open-label, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 15(7):767–774

**Ziel der Arbeit.** Die Arbeit vergleicht die Langzeitprognose von Patienten mit einem Karzinom des unteren und mittleren Rektumdrittels nach vorausgegangener Radiochemotherapie zwischen offenkonzventionell und laparoskopisch operierten Patienten.

**Methode.** Insgesamt 340/1408 Patienten mit einem Karzinom des unteren und des mittleren Rektumdrittels, welche nach prätherapeutischer klinischer Untersuchung und Schnittbilddiagnostik bzw. Endosonographie als wandüberschreitende Karzinome mit oder ohne Lymphknotenmetastasen diagnostiziert und deshalb der neoadjuvanten Radiochemotherapie zugeführt worden waren, wurden prospektiv entweder in einen Arm mit konventioneller, offener bzw. laparoskopischer Operation randomisiert.

**Ergebnisse.** Das Durchschnittsalter der Patienten lag bei 59,1 Jahren (offen) bzw. 57,8 Jahren (laparoskopisch) und der BMI in beiden Gruppen bei 24,08. In der laparoskopierten Gruppe wurden nur 2 Pati-

enten zur offenen Operation konvertiert (1,2%). Eine Rektumexstirpation wurde bei 14% der offenen und 11% der laparoskopisch operierten Patienten durchgeführt. Alle anderen konnten mit einer tiefen anterioren Rektumresektion behandelt werden. Postoperativ verstarb kein Patient. Der zirkumferenzielle Sicherheitsabstand der Resektate von mehr als 1 mm wurde in 96% bzw. 97% erreicht. Als „inkomplett“ wurde die makroskopische Beurteilung der Qualität der Resektate in 6% bzw. 5% eingeschätzt, in 5% bzw. 4% erfolgte hierzu keine Angabe; in den übrigen Fällen wurde das Resektat als „komplett“ oder „nahezu komplett“ bewertet. Dies dürfte den Quirke-Kriterien „mesorektale“ und „intramesorektale“ Schicht entsprechen. Lymphknotenmetastasen wurden in 33% bzw. 31% der pathohistologischen Aufarbeitungen gefunden, eine ypT3/4-Kategorie in 58% bzw. in 44%. Diese beiden (negativen) Kategorien waren zwischen den beiden Gruppen zu Ungunsten der laparoskopischen Gruppe signifikant unterschiedlich. Die 3-Jahres-Überlebensraten lagen für das rezidivfreie Überleben für die offene Chirurgie bei 72,5% und für das laparoskopische Vorgehen bei 79,2%. Für das Gesamtüberleben lagen die Raten bei 90,4% bzw. 91,7% und für das Lokalrezidiv bei 4,9% bzw. 2,6%.

**Schlussfolgerungen der Autoren.** Die laparoskopische Resektion von lokal fortge-

schrittenen Rektumkarzinomen erreicht nach neoadjuvanter Radiochemotherapie dieselben Langzeitergebnisse wie beim offenen Vorgehen bezüglich des Überlebens wie auch der Lokalrezidivraten.

## Kommentar

Die Patienten für diese Studien wurden in drei südkoreanischen Kliniken in einem Zeitraum von 40 Monaten rekrutiert. Wenn man die hier nicht einbezogenen Patienten mit Fernmetastasen noch hinzunimmt, so liegt das jährliche Aufkommen von Rektumkarzinomen allein in den beiden unteren Dritteln in jeder dieser Kliniken durchschnittlich bei etwa 175 Patienten. Wenn man zudem unterstellt, dass im hier ebenfalls nicht einbezogenen oberen Rektumdrittel Karzinome etwa gleich häufig wie jeweils in den beiden anderen Dritteln auftreten, so erhöht sich diese Zahl auf letztlich etwa 250 Rektumkarzinome pro Klinik und Jahr. Eine derartige Zentralisierung gibt es in Deutschland nicht. Nur in China werden in den Zentren jährlich noch deutlich mehr Rektumkarzinome operiert.

Ein zweiter Unterschied sollte ebenfalls noch erwähnt werden, nämlich der Body-Mass-Index (BMI), der hier für asiatische Verhältnisse bei einem Wert von 24 relativ hoch liegt, jedoch deutlich unter dem medianen BMI in Deutschland, wo er in unserem Krankengut knapp über 27 beträgt.

All dies soll die herausragenden Ergebnisse der koreanischen Chirurgie nicht schmälern. Sie sind weltweit bisher – vor allen Dingen mit der laparoskopischen Chirurgie – nirgends sonst auch nur annähernd erreicht worden, und dies ohne jegliche Selektion.

Diese Ergebnisse sind glaubhaft, vor allen Dingen wenn man nähere Hintergründe kennt und persönlich das hohe Niveau der südkoreanischen Chirurgen, wie aber auch das aus anderen asiatischen Ländern, erfasst hat.

In Südkorea werden zumindest in großen Kliniken mehr als 80 % aller kolorektaler Karzinome mittlerweile laparoskopisch operiert. Weltweit dürfte dies der höchste Anteil überhaupt sein. Damit haben die dortigen Chirurgen bei einer sehr viel stärkeren Zentralisierung als hierzulande zudem eine außergewöhnlich hohe Expertise in der laparoskopischen Chirurgie. Ein wichtiges Selektionskriterium für laparoskopisches Vorgehen überhaupt ist die Adipositas, welche in den asiatischen Ländern bei weitem sehr viel weniger ausgeprägt ist als bei uns.

## **Einhaltung ethischer Richtlinien**

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

Dieser Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren.

---

## **Fazit**

---

**Die in 2013 publizierten deutschen S3-Leitlinien zur Behandlung kolorektaler Karzinome könnten auch uneingeschränkt auf die vorliegende Arbeit aus Südkorea angewandt werden, dass nämlich bei entsprechender Expertise des Operateurs und geeigneter Selektion mit der laparoskopischen Vorgehensweise gleiche onkologische Langzeitergebnisse erzielt werden können, wie mit dem offenen Vorgehen.**

*Werner Hohenberger, Erlangen*

---

## **Korrespondenzadresse**

---

**Prof. Dr. Dr. h.c. mult. W. Hohenberger**  
Chirurgische Universitätsklinik  
Maximiliansplatz 3, 91054 Erlangen  
werner.hohenberger@uk-erlangen.de

---

Strahlenther Onkol 2014 · 190:967–969  
 DOI 10.1007/s00066-014-0717-y  
 Online publiziert: 1. August 2014  
 © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2014

David Krug

Abteilung RadioOnkologie und Strahlentherapie, UniversitätsKlinikum Heidelberg, Heidelberg, Deutschland

# Postoperative Bestrahlung von Thoraxwand und Lymphabflusswegen nach Mastektomie bei Patientinnen mit bis zu 3 befallenen axillären Lymphknoten

## EBCTCG-Metaanalyse von 8135 Patientinnen aus 22 randomisierten Studien

### Originalbeitrag

Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (2014) Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. *Lancet* 383:2127–2135

**Hintergrund.** Nach Mastektomie stellt die Bestrahlung der Thoraxwand (und der Lymphabflusswege) bei Patientinnen mit 4 und mehr befallenen Lymphknoten den Therapiestandard dar. Zwar zeigten die Daten der dänischen DBCG-82b/c- und der kanadischen BCCA-Studie einen signifikanten Benefit auch für Patientinnen mit 1–3 befallenen Lymphknoten, doch wurden diese aufgrund der geringen Anzahl entfernter axillärer Lymphknoten und wegen einer aus heutiger Sicht suboptimalen systemischen Therapie häufig kritisiert.

**Material und Methode.** Es wurde eine auf individuellen Patientendaten basierende Metaanalyse durchgeführt. Eingeschlossen wurden randomisierte Studien vor dem Jahr 2000, die eine alleinige operative Therapie, bestehend aus Mastektomie und Axilladisektion oder axillärem

Sampling (median weniger als 10 entfernte Lymphknoten), mit einer operativen Therapie gefolgt von einer Radiotherapie der Thoraxwand (unabhängig von Fraktionierung und Einschluss der Lymphabflusswege in das Zielvolumen) verglichen hatten. Insgesamt standen für 95 % der 8135 Patientinnen aus 22 Studien individuelle Daten zur Verfügung. Die Kernpopulation bestand aus 3831 Patientinnen aus 14 Studien, die eine Axilladisektion erhalten hatten, und für die Informationen zum Lymphknotenstatus vorlagen. Etwa 55 % der Gesamtpopulation erhielten eine Chemotherapie (in der Regel das CMF-Regime), ca. 25 % mit östrogenrezeptorpositiven Tumoren Tamoxifen. Berichtet werden die 10-Jahres-Rezidivraten sowie die Ergebnisse zum 20-Jahres-Überleben.

**Ergebnisse.** Bei nodalnegativen Patientinnen ergab sich für die nachbestrahlten Patientinnen nur bei Axillasampling ein signifikanter Benefit bezüglich der lokalen Kontrolle, wohingegen nach Axilladisektion das Gesamtüberleben für die bestrahlten Patientinnen um 6 % schlechter ausfiel. Für alle nodalpositiven Patientinnen zusammengefasst ergab sich durch die Bestrahlung ein absoluter Gewinn von 8,1 % in der brustkrebsspezifi-

schon Überlebensrate nach 20 Jahren. Patientinnen mit 1–3 befallenen Lymphknoten profitierten in gleichem Maße von der adjuvanten Radiotherapie wie Patientinnen mit 4 und mehr befallenen Lymphknoten, wobei der absolute Benefit in der letztgenannten Gruppe etwas größer war. Weitere Subgruppenanalysen konnten zeigen, dass der Nutzen der Radiotherapie in der Population mit pN1-Status unabhängig von der Anzahl der befallenen Lymphknoten und der Verabreichung einer Systemtherapie war. Pro verhindertem Lokalrezidiv nach 10 Jahren konnten ca. 1,5 brustkrebsbedingte Todesfälle nach 20 Jahren verhindert werden.

**Schlussfolgerung der Autoren.** Auch bei Patientinnen mit nur 1–3 befallenen Lymphknoten senkt eine adjuvante Bestrahlung das Lokalrezidivrisiko signifikant und verbessert das brustkrebspezifische Überleben. Heutzutage dürfte der absolute Benefit durch Radiotherapie aufgrund einer effektiveren Systemtherapie und des insgesamt niedrigeren Rezidivrisikos geringer sein. Dafür wird vermutlich der relative Nutzen aufgrund der modernen und effektiveren Bestrahlungstechnik größer sein.

## Kommentar

In der S3-Leitlinie der DKG und AWMF von 2012 wird lediglich eine Nachbestrahlung der Thoraxwand nach Mastektomie bei pT3/4-Status, R1/2-Status ohne Möglichkeit der sanierenden Nachresektion sowie bei Patientinnen mit 4 und mehr befallenen Lymphknoten empfohlen. Diese Empfehlungen basieren auf der Maßgabe, dass der Nutzen einer Radiotherapie in Bezug auf die lokoregionäre Kontrolle und das Überleben umso höher ausfalle, je größer das individuelle Rückfallrisiko ist.

In den vergangenen Jahrzehnten hat das Verständnis des Mammakarzinoms einen deutlichen Wandel erlebt. Ausgehend von der Halsted-Hypothese des kontinuierlichen Progresses einer primär lokal begrenzten Erkrankung und einer nachfolgenden, die Hypothese einer primär systemischen Erkrankung in den Vordergrund stellende Ära [6], weiß man heute, dass das Mammakarzinom eine sehr heterogene Erkrankung ist und das Risiko für ein lokales bzw. systemisches Rezidiv keinesfalls separat voneinander betrachtet werden sollte [3]. So legt unter anderem eine Aufarbeitung der dänischen Daten zur Postmastektomiebestrahlung nahe, dass, auch wenn der größte absolute Benefit bezüglich der Lokalrezidivrate in den Subgruppen mit dem höchsten Lokalrezidivrisiko zu verzeichnen ist, der Einfluss auf das Überleben wiederum aufgrund des gleichzeitigen systemischen Rückfallrisikos in der Gruppe mit einer primär guten oder intermediären Prognose höher sein könnte [5]. Weitere Substanz erhält diese Theorie durch die Daten zur Bestrahlung der Lymphabflusswege nach brusterhaltener Operation bei Patientinnen mit intermediärem Risiko aus der MA.20- und der EORTC-22922-10925-Studie, die jeweils eine signifikante Verbesserung des fernmetastasen- und krankheitsfreien Überlebens zeigen konnten, im Falle der EORTC-Studie auch eine Verbesserung des Gesamtüberlebens.

Die Daten der hier vorgestellten EBCTCG-Metaanalyse bestätigen, dass der Lymphknotenstatus als alleiniger Faktor nicht prädiktiv für den Nutzen einer adjuvanten Radiotherapie nach Mastek-

tomie ist. Eingeschränkt wird die Aussagekraft der Daten möglicherweise durch die aus heutiger Sicht suboptimale Systemtherapie (kein Einsatz von Anthrazyklinen, Taxanen, Trastuzumab oder Aromataseinhibitoren) sowie vor allem durch die heterogene Zielvolumendefinition und Fraktionierung. So wurden in praktisch allen Studien die Mammaria-interna- und die supraklavikulären Lymphabflusswege eingeschlossen, häufig wurde auch die Axilla mitbestrahlt. Auch Fraktions- und Gesamtdosis variierten stark. In einer vorangegangenen Metaanalyse war bereits gezeigt worden, dass die Bestrahlungstechnik signifikante Auswirkungen auf die Therapieergebnisse hat [7].

Entscheidend bleibt schließlich die Frage, welches in der heutigen Situation die entscheidenden risikodefinitiven Parameter sind. Während sich die Indikation zur Radiotherapie noch primär an den klassischen klinischen und histopathologischen Faktoren orientiert (T- und N-Kategorien, lymphovaskuläre Invasion, Resektionsstatus, Alter), richtet sich die Indikationsstellung für die Chemotherapie mittlerweile maßgeblich nach der Tumorbiologie [2]. Viele Studien konnten auch für die Lokalrezidivrate eine Assoziation zu den biologischen Subtypen zeigen [8]. Interessanterweise ergab dabei eine retrospektive Analyse dänischer Studien, dass der größte Benefit von einer Strahlentherapie nach Mastektomie hinsichtlich lokaler Kontrolle und Überleben bei hormonrezeptorpositiven Subgruppen erwartet werden kann [4]. Auch diese Daten sind aufgrund der oben genannten Limitationen vermutlich nur bedingt verwertbar. Wesentliche neue prädiktive Informationen ergeben sich nach einer präoperativen Systemtherapie durch das Ansprechen auf die Therapie. So zeigen Studien, dass eine pathologische Komplettremission nach neoadjuvanter Therapie in einigen Subgruppen mit einer signifikant besseren Prognose auch hinsichtlich der lokoregionären Rezidivrate vergesellschaftet ist [1]. Ergebnisse prospektiver Studien, die diese Informationen zur Steuerung der Radiotherapieindikation nutzen, wie die der holländischen RAPCHEM-Studie oder der amerikanischen NSABP-RTOG-9353-Studie, stehen jedoch noch aus.

## Fazit

**Aufgrund der aktualisierten Datenlage sollte nach Mastektomie auch bei Patientinnen mit 1–3 befallenen axillären Lymphknoten eine postoperative Radiotherapie der Thoraxwand und der Lymphabflusswege durchgeführt werden. Eine Validierung dieser Aussage in der heutigen Situation mit vielfältigen systemischen Therapieoptionen (Einsatz von Anthrazyklinen, Taxanen, Trastuzumab oder Aromataseinhibitoren) und einer bezüglich Zielvolumendefinition, Technik und auch tumorbiologisch ausgerichteten Indikationsstellung wird möglicherweise die britische SUPREMO-Studie liefern, die aktuell bereits geschlossen ist und sich in der Nachsorgeperiode befindet.**

David Krug, Heidelberg

## Korrespondenzadresse

**Dr. med. D. Krug**  
Abteilung RadioOnkologie und Strahlentherapie  
UniversitätsKlinikum Heidelberg  
Im Neuenheimer Feld 400  
69120 Heidelberg  
David.Krug@med.uni-heidelberg.de

## Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** D. Krug gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren.

## Literatur

1. Cortazar P, Zhang L, Untch M et al (2014) Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet*. doi:10.1016/S0140-6736(13)62422-8
2. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS et al (2013) Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann Oncol* 24:2206–2223
3. Hellman S, Harris JR (1987) The appropriate breast cancer paradigm. *Cancer Res* 47:339–342
4. Kyndi M, Sorensen FB, Knudsen H et al (2008) Estrogen receptor, progesterone receptor, HER-2, and response to postmastectomy radiotherapy in high-risk breast cancer: the Danish Breast Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol* 26:1419–1426

- 
5. Kyndi M, Overgaard M, Nielsen HM et al (2009) High local recurrence risk is not associated with large survival reduction after postmastectomy radiotherapy in high-risk breast cancer: a subgroup analysis of DBCG 82 b&c. *Radiother Oncol* 90:74–79
  6. Punglia RS, Morrow M, Winer EP et al (2007) Local therapy and survival in breast cancer. *N Engl J Med* 356:2399–2405
  7. Van De Steene J, Soete G, Storme G (2000) Adjuvant radiotherapy for breast cancer significantly improves overall survival: the missing link. *Radiother Oncol* 55:263–272
  8. Voduc KD, Cheang MC, Tyldesley S et al (2010) Breast cancer subtypes and the risk of local and regional relapse. *J Clin Oncol* 28:1684–1691

Strahlenther Onkol 2014 · 190:970–972  
 DOI 10.1007/s00066-014-0729-7  
 Online publiziert: 2. August 2014  
 © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2014

Hartmut T. Klages

Strahlentherapie Duisburg-Moers, Duisburg, Deutschland

## „Bananenkurve“ im Überleben nach alleiniger Strahlentherapie fortgeschrittener Kopf-Hals-Karzinome

### Originalbeitrag

Beitler JJ, Zhang Q, Fu KK et al (2014) Final results of local-regional control and late toxicity of RTOG 9003: a randomized trial of altered fractionation radiation for locally advanced head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 89(1):13–20

**Hintergrund und Ziel.** Langzeitergebnisse einer vierarmigen Studie zur optimalen Fraktionierung der alleinigen kurativen Strahlentherapie bei lokal fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich [4].

**Patienten und Methode.** Zwischen 1991 und 1997 randomisierten 45 Kliniken insgesamt 1113 Patienten mit fortgeschrittenen Tumoren im HNO-Bereich (mehr als 66% im Stadium IV) in vier Therapiearme: 1) Standardfraktionierung (SFX) mit 2 Gy/Tag bis 70 Gy in 7 Wochen. 2) Hyperfraktionierung mit Dosisescalation (HFX) mit 2-mal 1,2 Gy/Tag bis 81,6 Gy in 7 Wochen. 3) Akzelerierte Therapie mit geplanter Pause (Split, AFX-S) mit 2-mal 1,6 Gy bis 38,4 Gy und nach 2 Wochen Pause weiter bis 67,2 Gy in 6 Wochen. 4) Akzelerierte Fraktionierung durch Concomitant Boost (AFX-C) mit 1,8 Gy bis 54 Gy und an den letzten 12 Behandlungstagen Akzelerierung durch Boost als zweite tägliche Fraktion mit  $12 \times 1,5$  Gy bis  $+18=72$  Gy in 6 Wochen. In allen Gruppen erfolgte zweimalig eine Volumenverkleinerung nach 40–44 Gy und 50–60 Gy. Von 1076 auswertbaren Patienten hatten 88% ihr jeweiliges Protokoll ohne größere Abweichungen absolviert [8].

**Ergebnisse.** Die mediane Nachbeobachtungszeit überlebender Patienten betrug 14 Jahre. Ein lokoregionäres Rezidiv erlitten 53% der Patienten, überwiegend binnen 2 Jahren; 97% der Rezidive traten innerhalb von 5 Jahren auf. Fernmetastasen fanden sich bei 22% der Patienten, 94,1% hiervon binnen 5 Jahren in der Nachbeobachtungszeit. Ein Zweitmalignom entwickelten 19% der Patienten, zu 75% binnen 5,5 Jahren. Die verbesserte Tumorstärke der drei alternativen Fraktionierungsschemata erreichte keine statistische Signifikanz. Gegenüber dem Standardarm mit 70 Gy SFX senkten HFX und AFX-C die Rate lokoregionärer Rezidive jeweils um 19% ( $p=0,08$ ), AFX-S um 10% ( $p=0,36$ ). Wurde die Auswertung auf die ersten 5 Jahre der Nachbeobachtungsperiode beschränkt, ergab sich in Bezug auf die lokale Kontrolle für HFX gegenüber SFX eine statistische Signifikanz (HR 0,79;  $p=0,05$ ), nicht dagegen für AFX-C gegenüber SFX (HR 0,82;  $p=0,11$ ). Das krankheitsfreie Überleben wurde durch alle alternativen Fraktionierungen gegenüber SFX verbessert, das Gesamtüberleben nur durch HFX gegenüber SFX (5-Jahres-Überlebensraten: SFX 29,3%; HFX 37,1%; AFX-S 29%; AFX-C 33,7%). Erstaunlicherweise zeigte das Gesamtüberleben eine „Bananenkurve“, wie man sie sonst von der Chemotherapie her kennt: Nach 5 Jahren ergaben sich zwar die genannten Differenzen, in den folgenden Jahren nivellierten sie sich jedoch wieder. Das liegt daran, dass in den ersten 5 Jahren 65% der Todesfälle durch den behandelten HNO-Tumor bedingt waren, danach nur noch 16% (bei

allerdings 27% unbekanntem Todesursachen). In den Spättoxizitäten ergab sich ein Trend zugunsten der HFX gegenüber der AFX-C.

**Schlussfolgerung der Autoren.** Nach 5 Jahren Nachbeobachtungszeit verbessert nur die Hyperfraktionierung mit Dosisescalation die lokoregionäre Kontrolle und die Lebenserwartung, ohne dass die Spättoxizität wesentlich verstärkt gewesen wäre.

### Kommentar

Nach der Erstpublikation der RTOG-9003-Studie vor 14 Jahren warf der Autor dieses Kommentars in seinem damaligen Literaturkommentar [2] den Autoren der Publikation [8] vor, die hyperfraktionierte Therapie mit Dosisescalation HFX zu stark herauszustellen und die Intelligenz des Concomitant Boost AFX-C zu verkennen, bei dem mit möglichst geringem Mehraufwand ein ähnlicher Zugewinn an Wirkung zu erzielen sei. Für die hier referierte Langzeitauswertung [4] muss die Kritik anders formuliert werden: Die Autoren diskreditieren den Concomitant Boost gezielt – und zu unrecht.

Die Schlussfolgerung der Autoren wird dem komplexen Ergebnis der Studie nicht gerecht. In der ursprünglichen Auswertung erbringt keiner der geprüften Zusammenhänge einen statistisch signifikanten Vorteil, auch wenn die Trends für Hyperfraktionierung mit Dosisescalation HFX und Concomitant Boost AFX-C deutlich sind und auch auf klinisch relevante Verbesserungen hinweisen.

Natürlich ist es ärgerlich, wenn eine methodisch so gute Arbeit mit einem so beeindruckenden Follow-up keine statistisch signifikanten Zusammenhänge aufzeigen kann. Darum wurde von den Autoren eifrig weiter getestet, bis endlich die Beschränkung der Ergebnisse auf eine 5-jährige Nachbeobachtung ein akzeptables Signifikanzniveau erreichte: „Hurra,  $p$  ist .05!“ [3]. Doch, sind die Langzeitergebnisse der RTOG-9003-Studie aktuell überhaupt noch von Bedeutung?

Als Standard für die Behandlung der fortgeschrittenen Kopf-Hals-Karzinome ist die simultane Radiochemotherapie mit Cisplatin etabliert [10]. Die Chemotherapie verbessert die Ergebnisse in einer ähnlichen Größenordnung wie die hyperfraktionierte und/oder akzelerierte Strahlentherapie [1], sogar in Kombination mit alternativer Fraktionierung [6].

Die kürzlich getesteten Kombinationen von akzelerierter Strahlentherapie und (gegenüber dem Standardarm) reduzierter Chemotherapie [5, 9] lassen als Faustregel ableiten: Die alternative Fraktionierung kann einen Kurs Chemotherapie ersetzen. Dies hat durchaus klinische Bedeutung. So ist auch unter Studienbedingungen oft nur bei 70 % der Patienten die volle Chemotherapie mit drei Kursen durchführbar [7]. Ein nennenswerter Anteil der Patienten ist sogar wegen Komorbiditäten für eine simultane Monochemotherapie mit Cisplatin überhaupt nicht geeignet. Daher bleibt die Fragestellung nach einer Optimierung der alleinigen Strahlentherapie weiterhin aktuell.

Beim primären Endpunkt der Studie, der lokalen Rezidivrate, verlaufen die beiden Kurven von HFX und AFX-C absolut identisch. Dass unter den zahlreichen statistischen Tests, die die Autoren eher unkritisch durchgeführt haben [3], zweimal der Vergleich SFX mit HFX das Signifikanzniveau von 0,05 erreicht hat, spricht für die alternative Fraktionierung gegenüber der „konventionellen“ Fraktionierung – aber keineswegs gegen den Concomitant Boost AFX-C. Die Unterschiede zwischen diesen beiden Therapiearmen sind gering und natürlich statistisch nicht bedeutsam.

Ebenso betonen die Autoren bei ihren Schlussfolgerungen die minimalen Diffe-

renzen in den späten Nebenwirkungen unangemessen. So werden die nach 5 Jahren noch bestehenden Langzeittoxizitäten von „nur“ 9,5 % im HFX-Arm gegenüber 16,3 % im AFX-C-Arm ungebührlich herausgestellt. Dies bedeutet aber: Von den ursprünglich 232 Patienten je Arm betrifft dies nur 8 von noch 84 Patienten im HFX-Arm gegenüber 13 von noch 80 Patienten im AFX-C-Arm. Dieser Unterschied von 5 Patienten ist statistisch natürlich überhaupt nicht bedeutsam. Aus den ausführlichen, über die Internetseite des „Red Journal“ abrufbaren detaillierten Toxizitätstabellen lässt sich aber auch diese geringe Differenz nicht wirklich nachvollziehen. Hier haben HFX und AFX-C identische Werte sowohl bezüglich der Toxizität Grad 1–2, als auch bezüglich der Toxizität Grad 3–5.

Dem steht ein drastischer Unterschied im Aufwand der Strahlenbehandlung gegenüber: Die hyperfraktionierte Behandlung mit Dosiseskalation HFX sieht 68 Bestrahlungsfractionen, jeweils 2-mal am Tag für 34 Behandlungstage vor. Die Concomitant-Boost-Behandlung AFX-C kommt mit 42 Fractionen an 30 Tagen aus. Der Patient muss nur an 12 Behandlungstagen 2-mal die Strahlentherapieinstitution aufsuchen. Dieser deutlich erhöhte Aufwand der HFX erreicht allenfalls eine marginale Verbesserung gegenüber dem AFX-C-Konzept.

Zudem kann man auch noch eine passagere Beobachtung machen: Bei den abgebildeten Überlebenskurven bildet sich kein Plateau heraus. Nach einer zeitweiligen Verbesserung des Gesamtüberlebens im HFX-Arm gegenüber dem SFX-Arm verlaufen die Kurven aller vier Behandlungsarme in Bananengestalt ab dem 8. Jahr wieder vollständig gleich.

## Fazit

1. Bei alleiniger Strahlentherapie fortgeschrittener Plattenepithelkarzinome im Kopf-Hals-Bereich können sowohl die Dosiseskalation um 10 Gy (zur Vermeidung von Spättoxizität in Hyperfraktionierung HFX) als auch die Verkürzung der Therapiedauer um eine Woche (hier in Form des Concomitant Boost AFX-C) die lokoregionäre Tu-

morkontrolle deutlich, aber nicht statistisch signifikant verbessern.

2. Die Langzeitdaten der RTOG-9003-Studie deuten ein marginal besseres therapeutisches Verhältnis des hyperfraktionierten Therapiearms mit Dosiseskalation an. Angesichts von Komorbiditäten der Patienten und Zweitkarzinomen führt dies jedoch nur zu einem passageren Überlebensgewinn. Daher dürfen für die Wahl eines Therapiekonzepts auch Überlegungen zum technischen und personellen Aufwand der Strahlentherapie einfließen, den Patienten und Institute für HFX bzw. AFX-C leisten müssen: HFX mit 68 Bestrahlungsfractionen an 34 Behandlungstagen, AFX-C mit 42 Bestrahlungsfractionen an 30 Behandlungstagen).

Hartmut T. Klages, Duisburg

## Korrespondenzadresse

Dr. med. H. T. Klages

Strahlentherapie Duisburg-Moers  
Kreuzacker 1–7, 47228 Duisburg  
Hartmut.T.Klages@t-online.de

## Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** H. T. Klages gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren.

## Literatur

1. Baujat B, Bourhis J, Blanchard P, MARCH Collaborative Group et al (2010) Hyperfractionated or accelerated radiotherapy for head and neck cancer. *Cochrane Database Syst Rev* CD002026. doi:10.1002/14651858.CD002026
2. Baumann M, Klages HT (2001) Vergleich verschiedener Fraktionierungsschemata bei der alleinigen kurativen Strahlentherapie lokal fortgeschrittener Kopf-Hals-Tumoren. *Strahlenther Onkol* 177:162–165
3. Beck-Bornholdt HP, Dubben HH (2000) Multiple Signifikanztests und ihre Bedeutung bei der Beurteilung von Resultaten. *Strahlenther Onkol* 176:344–349
4. Beitler JJ, Zhang Q, Fu KK et al (2014) Final results of local-regional control and late toxicity of RTOG 9003: a randomized trial of altered fractionation radiation for locally advanced head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 89:13–20

5. Bourhis J, Sire C, Graff P, Grégoire V et al (2012) Concomitant chemoradiotherapy versus acceleration of radiotherapy with or without concomitant chemotherapy in locally advanced head and neck carcinoma (GORTEC 99-02): an open-label phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol* 13:145–153
6. Budach W, Hehr T, Budach V et al (2006) A meta-analysis of hyperfractionated and accelerated radiotherapy and combined chemotherapy and radiotherapy regimens in unresected locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *BMC Cancer* 6:28
7. Forastiere AA, Goepfert H, Maor M et al (2003) Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med* 349:2091–2098
8. Fu KK, Pajak TF, Trotti A et al (2000) A Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) phase III randomized study to compare hyperfractionation and two variants of accelerated fractionation to standard fractionation radiotherapy for head and neck squamous cell carcinomas: first report of RTOG 9003. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 48:7–16
9. Nguyen-Tan P, Zhang E, Wheeler RH et al (2013) A phase 3 trial to test accelerated versus standard fractionation in combination with concurrent cisplatin for head and neck carcinomas (RTOG 0129): long-term report of efficacy and toxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 87:S56–S57
10. Pignon JP, le Maître A, Maillard E, Bourhis J, MACH-NC Collaborative Group (2009) Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Radiother Oncol* 92:4–14