

Keine erhöhte Rate an Sekundärmalignomen nach pelviner Radiotherapie

Karen Huber · Jürgen Dunst

Online publiziert: 11. April 2015
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2015

Hintergrund Die Induktion von Sekundärmalignomen gehört zu den möglichen Spätfolgen einer Radiotherapie (RT). Eine Aufklärung über dieses spezifische Risiko ist bei der Abwägung von Therapieverfahren grundsätzlich zu berücksichtigen. Das wird z. B. auch in der S3-Leitlinie zum Prostatakarzinom gefordert [7]. Die Höhe des Risikos ist aber nicht ausreichend bekannt. Die meisten Daten stammen nämlich aus Kohortenstudien und Krebsregistern, und es ist durchaus möglich, dass RT-Patienten nicht nur wegen der Strahlenexposition selbst, sondern auch schon wegen anderer Faktoren ein erhöhtes Risiko für Sekundärmalignome haben. Eine Gruppe von holländischen Autoren hat jetzt zu dieser Frage die Langzeitdaten von drei großen randomisierten Studien ausgewertet [8].

Material und Methoden Analysiert wurden Patienten, die in drei randomisierten Studien ohne und mit RT im Beckenbereich behandelt worden waren. Es handelt sich um die TME-Studie bei Rektumkarzinomen (TME + präoperative RT, $n=1530$) und die PORTEC-1- und -2-Studien bei Endometriumkarzinomen (PORTEC-1: Hysterektomie + adju-

vante externe RT, $n=714$; PORTEC-2: Hysterektomie + adjuvante vaginale Brachytherapie, $n=427$).

Ergebnisse Die Daten von 2554 Patienten mit einem medianen Follow-up von 13 Jahren (Spanne 1,8–21,1 Jahre) wurden analysiert. Das mediane Alter betrug 66 Jahre; nur 29% der Patienten waren jünger als 60 Jahre. Im Nachbeobachtungszeitraum wurden 759 neue Tumoren bei 549 Patienten (21%) registriert. Die Verteilung war typisch, insbesondere wurden Basalzellkarzinome ($n=268$) sowie Mamma- ($n=75$), Bronchial- ($n=55$) und Kolonkarzinome ($n=52$) beobachtet. Die Langzeitüberlebenden hatten gegenüber der altersentsprechenden Normalbevölkerung ein höheres Risiko für ein (weiteres) Malignom (standardisierte Inzidenzrate 2,98-fach, 95%-KI 2,82–3,14). Die RT hatte aber keinen Einfluss auf die Rate der Sekundärmalignomen (nach 10 Jahren 15,8% ohne vs. 15,4% mit adjuvanter RT; nach 15 Jahren waren die Zahlen ebenfalls nahezu gleich mit 26,5% vs. 25,6%). Auch die Häufigkeit an pelvinen Sekundärmalignomen war nach externer RT bzw. Brachytherapie nicht erhöht.

Originalpublikation Wiltink LM, Nout RA, Fiocco M et al (2014)

No increased risk of second cancer after radiotherapy in patients treated for rectal or endometrial cancer in the randomized TME, PORTEC-1, and PORTEC-2 trials. *J Clin Oncol* (Epub ahead of print)

Dr. med. K. Huber (✉) · Prof. Dr. med. J. Dunst
Klinik für Strahlentherapie des UKSH Kiel & Lübeck,
Arnold-Heller-Str. 3,
24105 Kiel, Deutschland
E-Mail: Karen.Huber@uk-sh.de

Prof. Dr. med. J. Dunst
E-Mail: Juergen.dunst@uk-sh.de

Schlussfolgerung der Autoren Nach pelviner RT fand sich an diesem größten Krankengut kein erhöhtes Risiko für Sekundärmalignome.

Kommentar

Das ist nach unserer Einschätzung ein für die tägliche Praxis sehr wichtiges Ergebnis, das nicht nur für die Beratung von Patienten, sondern auch für die Indikationsstellung und Falldiskussion in interdisziplinären Konferenzen hohe

Bedeutung hat. Folgende Punkte sind für die Interpretation und wissenschaftliche Bewertung wichtig:

- Es ist unstrittig, dass Langzeitüberleber nach Krebstherapie ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Sekundärmalignomen gegenüber der Normalbevölkerung haben. Dies ist durch große Krebsregister belegt und wurde auch hier bestätigt. Wer schon einmal einen „Krebs“ hatte, hat ein deutlich (etwa 3-fach) erhöhtes Risiko, in den nächsten Jahrzehnten nochmals an Krebs zu erkranken [6].
- Weniger klar ist immer noch der Einfluss der RT auf dieses Risiko. In den meisten Kohortenstudien wurde die RT immer mit einem erhöhten Risiko assoziiert [2, 4]. Nach einer Analyse der SEER-Datenbank wurde aber schon kürzlich vermutet, dass nur etwa 8% der Zweitmalignome bei bestrahlten Patienten durch die RT verursacht sein könnten und dass der weit überwiegende Anteil auf anderen Ursachen beruht [1]. Das ist auch klinisch gut erklärbar: Patienten mit RT haben oft weiter fortgeschrittene Erkrankungen und/oder eine erhöhte Komorbidität (z. B. Operation vs. RT bei Prostatakarzinomen). Es scheint uns durchaus möglich zu sein, dass die Ursachen der Komorbidität auch ein erhöhtes Karzinomrisiko bedingen (z. B. Rauchen).
- Auch aus einzelnen randomisierten Studien ist ein erhöhtes Zweitmalignom-Risiko nach Bestrahlung beschrieben. In den NSABP-Brustkrebsstudien B-04 und B-06 betrug die Rate an Lungenkrebs nach 20 Jahren etwa 2% bei bestrahlten und etwa 1% bei nichtbestrahlten Patientinnen [3]. Allerdings wurden diese Studien in den 1980er Jahren durchgeführt, und ein großer Teil der betreffenden Patienten wurde mit Bestrahlungstechniken behandelt, die nach heutigem Kenntnisstand veraltet und wegen der nicht mehr zu rechtfertigenden Lungenbelastung obsolet sind.
- Die hier vorgestellte Arbeit bezieht sich auf Patienten, die zwischen 1990 und 2006 behandelt worden waren. Bei diesen Patienten fand sich kein erhöhtes Risiko; die Kaplan-Meier-Kurven für die kumulative Inzidenz von Sekundärmalignomen verlaufen für die Gruppen mit und ohne Radiotherapie im gesamten Zeitraum von ≥ 15 Jahren praktisch deckungsgleich. Besonders wichtig ist auch die Tatsache, dass sich kein Hinweis für ein erhöhtes Risiko im Beckenbereich (also im Bestrahlungsvolumen) ergab. Dies war nämlich anhand der SEER-Daten bei Patientinnen mit Endometriumkarzinomen vermutet worden [5].
- Die Auswahl der Studien (TME-RT-Studie und PORTEC-Studien) ist wichtig, weil die Radiotherapie in diesen Studien zwar einen signifikanten Vorteil für die lokale Tumorkontrolle, nicht aber für das Gesamtüberleben zeigte. Bisher war also unklar, ob sich nicht trotz des

positiven lokoregionalen Effekts ein langfristiger Überlebensnachteil bestünde, vor allem durch Sekundärmalignome. Diese Befürchtung ist durch die aktuelle Analyse widerlegt.

- Einschränkend muss man natürlich darauf hinweisen, dass diese Daten nicht auf andere Risikogruppen, z. B. Kinder und Jugendliche, Großfeld- und Ganzkörperbestrahlungen, übertragen werden dürfen.

Fazit

Das Ergebnis ist zunächst einmal sehr beruhigend und sollte für die Aufklärung und Beratung von Patienten mit entsprechenden Tumorentitäten, aber ebenso in den Tumorboards, konsequent genutzt werden.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt K. Huber und J. Dunst geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Berrington de Gonzalez A, Curtis RE, Kry SF et al (2011) Proportion of second cancers attributable to radiotherapy treatment in adults: a cohort study in the US SEER cancer registries. *Lancet Oncol* 12:353–360
2. Brown AP, Neeley ES, Werner T et al (2010) A population-based study of subsequent primary malignancies after endometrial cancer: genetic, environmental, and treatment-related associations. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 78:127–135
3. Deutsch M, Land SR, Begovic M et al (2003) The incidence of lung carcinoma after surgery for breast carcinoma with and without postoperative radiotherapy. Results of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) clinical trials B-04 and B-06. *Cancer* 98:1362–1368
4. Kendal WS, Nicholas GA (2007) Population-based analysis of second primary cancers after irradiation for rectal cancer. *Am J Clin Oncol* 30:333–339
5. Kumar S, Shah JP, Bryant CS et al (2009) Second neoplasms in survivors of endometrial cancer: impact of radiation therapy. *Gynecol Oncol* 113:233–239
6. Liu L, Vries E de, Louwman M et al (2011) Prevalence of multiple malignancies in the Netherlands in 2007. *Int J Cancer* 128:1659–1667
7. o A (2014) S 3-Leitlinie Prostatakarzinom. Langversion 3.1–2. Aktualisierung – Oktober, http://leitlinienprogramm-onkologie.de/uploads/tx_sbdownloader/LL_Prostata_Langversion_3.1.pdf. Zugegriffen: 30. Dez 2014
8. Wiltink LM, Nout RA, Fiocco M et al (2014) No increased risk of second cancer after radiotherapy in patients treated for rectal or endometrial cancer in the randomized TME, PORTEC-1, and PORTEC-2 trials. *J Clin Oncol* <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25534376>

Überlegenheit der IMRT gegenüber der konventionellen 3D-EBRT auch bei der lokalen Kontrolle von Extremitätensarkomen

Frank Lohr · Anna Simeonova

Online publiziert: 5. Februar 2015
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2015

Ziel der Arbeit Die Verwendung intensitätsmodulierter Radiotherapie (IMRT) in der Behandlung von Weichteilsarkomen (WTS) der Extremitäten nimmt zu, jedoch ist bisher kein direkter Vergleich zwischen konventioneller externer Strahlentherapie („external beam radiotherapy“, EBRT) und IMRT mit größeren Patientenzahlen veröffentlicht worden.

Patienten und Methoden Zwischen Januar 1996 und Dezember 2010 wurden in einer einzelnen Einrichtung 319 konsekutive, erwachsene Patienten mit primären, nicht-metastasierten Weichteilsarkomen der Extremitäten mit extremitätenerhaltenden Operationen und adjuvanter Radiotherapie (RT) behandelt. Konventionelle EBRT wurde bei 154 Patienten und IMRT bei 165 Patienten mit ähnlichen Dosierungskonzepten eingesetzt. Die mediane Nachbeobachtungszeit für die gesamte Kohorte betrug 58 Monate.

Ergebnisse Die Behandlungsgruppen waren hinsichtlich Tumorlokalisierung, Histologie, Tumorgröße, Tiefenausdehnung und der Verabreichung der Chemotherapie vergleichbar. Die mit IMRT behandelten Patienten waren älter ($p=0,08$), hatten mehr hochgradige Tumoren ($p=0,05$), mehr Resektionen mit „close margins“ (< 1 mm) oder posi-

ven Resektionsrändern ($p=0,04$), wurden öfter präoperativ bestrahlt ($p<0,001$) und es mussten öfter Nerven manipuliert werden ($p=0,04$). Die mediane Nachbeobachtungszeit der mit konventioneller EBRT behandelten Patienten betrug 90 Monate, die der mit IMRT behandelten 42 Monate. In der multivariaten Analyse blieb die IMRT nach Korrektur für Patientenalter und Tumorgröße ein unabhängiger Prädiktor für eine geringere Lokalrezidivrate (Hazard Ratio 0,46; 95 %-KI 0,24–0,89; $p=0,02$).

Schlussfolgerungen der Autoren Trotz eines höheren Anteils an Hochrisikofaktoren in der IMRT-Gruppe (insbesondere „close margin“/positive Resektionsränder) traten nach IMRT im Vergleich mit der konventionellen EBRT signifikant weniger Lokalrezidive auf; sie ist also der EBRT überlegen.

Kommentar

Die prä- oder postoperative RT senkt die Lokalrezidivrate bei der organerhaltenden Behandlung von Weichteilsarkomen [4]. Während bei Kopf-Hals-Tumoren [5] und der tangentialen Mammabestrahlung [6] die Vorteile einer IMRT gegenüber der konventionellen RT hinsichtlich der Toxizitätsreduktion mittlerweile in randomisierten Studien nachgewiesen wurden und auch erste Registerdaten in diese Richtung deuten [2], fehlen solche prospektiv kontrollierten Vergleiche oder Analysen von großen Patientenzahlen bei vielen anderen Tumorentitäten. Die vorliegende Arbeit [3] beschreibt die erste größere vergleichende Analyse zwischen mittels 3-D-konventioneller RT (3D-CRT) und IMRT prä- oder postoperativ bestrahlter Patienten aus dem MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center), das über eine lange Erfahrung bei der Behandlung von Weich-

Originalbeitrag Folkert MR, Singer S, Brennan MF et al (2014) Comparison of local recurrence with conventional and intensity-modulated radiation therapy for primary soft-tissue sarcomas of the extremity. *J Clin Oncol* 32:3236–3241

F. Lohr (✉) · A. Simeonova
Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie,
Universitätsmedizin Mannheim,
Theodor-Kutzer-Ufer 1–3,
68167 Mannheim, Deutschland
E-Mail: frank.lohr@umm.de

teilsarkomen verfügt. Der Datensatz weist die einer retrospektiven Analyse eigenen Schwächen, aber auch einige Stärken auf. Eine Schwäche ist die wesentliche Imbalance zwischen beiden Kollektiven: praktisch alle mit präoperativer RT behandelten Patienten befanden sich offenbar in der IMRT-Gruppe, was eine positive Selektion für die IMRT-Gruppe darstellen könnte [4]. Andere Imbalancen begünstigten, wie in der Zusammenfassung dargestellt, eher die konventionell bestrahlte Gruppe.

Positionierung („alpha-cradle“) und IGRT-Strategie (nur „electronic portal imaging devices“, EPID) waren in beiden Gruppen gleich. Auch wurden ausschließlich Extremitätenläsionen untersucht. Die Vorgaben für die Zielvolumina (ZV) waren ähnlich, auch wenn Imbalancen in diesem Kontext nicht auszuschließen sind (möglicherweise haben unterschiedliche Ärzte ZV für konventionelle EBRT und IMRT konturiert, dies wird nicht explizit diskutiert). Die Größe der ZV, die diesbezüglich mehr Klarheit schaffen würde, wird leider ebenfalls nicht mitgeteilt. Kompromisse bei Läsionen des proximalen Oberschenkels in der konventionellen Gruppe sind denkbar, auch dies wird nicht explizit diskutiert. Da auch die von den Autoren vorher berichtete Unterlegenheit der Brachytherapie gegenüber der EBRT [1] möglicherweise auf die Bedeutung der Größe des behandelten Volumens hinweist und andere Gründe – außer der kürzeren Nachbeobachtungszeit – für die bessere aktuarische lokale Kontrolle in der IMRT-Gruppe bei gleicher Dosierung nicht plausibel erscheinen, kann diese Begründung für die unterschiedlichen Lokalkontrollraten nicht ausgeschlossen werden. Die von den Autoren genannten Gründe bezüglich der besseren Lokalkontrolle mit IMRT (z. B. bessere Konformalität) sind schwer nachvollziehbar, wenn nicht doch bei der 3D-CRT Kompromisse gemacht wurden, die nicht detailliert beschrieben sind. Die beobachtete geringere Hauttoxizität ist eher nachvollziehbar, denn hier besteht u. U. eine Analogie zu den randomisierten Studien zur tangentialen IMRT der Mamma (bessere Dosishomogenität).

Fazit

Die IMRT ist in dieser recht großen retrospektiven Analyse der 3D-EBRT überlegen. Während die beschriebene Reduktion der Hauttoxizität unmittelbar plausibel ist, ist die bessere Lokalkontrolle mit IMRT möglicherweise Faktoren geschuldet, die in der Publikation nicht ausreichend beschrieben sind. Eine Unterlegenheit der IMRT durch vermehrte Lokalrezidive erscheint jedoch auf Basis dieser Daten unwahrscheinlich. Ideal wäre ein prospektiv randomisierter Vergleich beider Modalitäten.

Frank Lohr und Anna Simeonova, Mannheim

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt F. Lohr und A. Simeonova geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Alektiar KM, Brennan MF, Singer S (2011) Local control comparison of adjuvant brachytherapy to intensity-modulated radiotherapy in primary high-grade sarcoma of the extremity. *Cancer* 117:3229–3234
2. Beadle BM, Liao KP, Elting LS et al (2014) Improved survival using intensity-modulated radiation therapy in head and neck cancers: a SEER-Medicare analysis. *Cancer* 120:702–710
3. Folkert MR, Singer S, Brennan MF et al (2014) Comparison of local recurrence with conventional and intensity-modulated radiation therapy for primary soft-tissue sarcomas of the extremity. *J Clin Oncol* 32:3236–3241
4. Haas RL (2014) Present and future of radiotherapy before and after surgery for sarcoma patients. *Eur J Surg Oncol* 40:1595–1597
5. Marta GN, Silva V, de Andrade Carvalho H et al (2013) Intensity-modulated radiation therapy for head and neck cancer: systematic review and meta-analysis. *Radiother Oncol* 110:9–15
6. Pignol JP, Olivetto I, Rakovitch E et al (2008) A multicenter randomized trial of breast intensity-modulated radiation therapy to reduce acute radiation dermatitis. *J Clin Oncol* 26:2085–2092

Akzelerierte versus konventionelle Fraktionierung bei der kombinierten Radiochemotherapie von Kopf-Hals-Tumoren

Martina Becker-Schiebe · Hans Christiansen

Online publiziert: 26. Februar 2015
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2015

Ziel der Studieprüfung der Wirksamkeit und Toxizität eines akzelerierten Bestrahlungsschemas mit integriertem Boost (AFX-C) gegenüber einer konventionellen Fraktionierung (SFX) im Rahmen der Radiochemotherapie (RCT) lokal fortgeschrittener Kopf-Hals-Tumoren mit Cisplatin (LA-HNC).

Originalpublikation Nguyen-Tan FP, Zhang Q, Kian Ang K et al (2014) Randomized phase III trial to test accelerated versus standard fractionation in combination with concurrent cisplatin for head and neck carcinomas in the Radiation Therapy Oncology Group 0129 trial: long-term report of efficacy and toxicity. *J Clin Oncol* 32:3858–3867

Methode

Durchgeführt wurde eine multizentrische, randomisierte Studie an 743 Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren der Mundhöhle, des Oropharynx, Hypopharynx oder Larynx im Stadium III und IV. Appliziert wurden 70 Gy in 35 Fraktionen über 7 Wochen (SFX) oder 72 Gy in 42 Fraktionen über 6 Wochen (AFX-C). Parallel erhielten die Patienten Cispla-

tin 100 mg/m² alle 3 Wochen (2 Zyklen AFX bzw. 3 Zyklen SFX). Die Toxizitäten wurden gemäß NCI-CT-2.0-Kriterien (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria) bzw. RTOG/EORTC-Score evaluiert. Das Gesamtüberleben (OS) und das progressionsfreie Überleben (PFS) wurden nach Kaplan-Meier berechnet und mit dem Log-rank-Test (einseitig) verglichen. Die lokoregionären Rezidive (LRF) und Fernmetastasen (DM) wurden als kumulative Inzidenz und mittels Gray-Test abgeschätzt.

Ergebnisse

Insgesamt waren die Daten von 721 Patienten auswertbar (SFX n=361; AFX-C n=360). Nach einem mittleren Follow-up von 7,9 Jahren (Spanne 0,3–10,1 Jahre) ergaben sich für 355 überlebende Patienten keine Unterschiede im OS [Hazard Ratio (HR) 0,96; 95%-KI 0,79–1,18; $p=0,37$; 8-Jahres-Rate 48 vs. 48%], PFS (HR 1,02; 95%-KI 0,84–1,24; $p=0,52$; 8-Jahres-Rate 42 vs. 41%), LRF (HR 1,08; 95%-KI 0,84–1,38; $p=0,78$; 8-Jahres-Rate 37 vs. 39%) und DM (HR 0,83; 95%-KI 0,56–1,24; $p=0,16$; 8-Jahres-Rate 15 vs. 13%). Für das Oropharynxkarzinom konnte der p16-Status als günstiger Prognosefaktor hinsichtlich eines besseren OS gesichert werden (HR 0,30; 95%-KI 0,21–0,42; $p=0,001$; 8-Jahres-Rate 70,9 vs. 30,2%). Es ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede für die Akut- und Spättoxizitäten Grad 3–5 zwischen den Studienarmen und in Abhängigkeit vom p16-Status.

Schlussfolgerung der Autoren

Das akzelerierte Therapieschema im Rahmen einer platinbasierten RCT von lokal fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tu-

PD Dr. med. M. Becker-Schiebe (✉)
Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie,
Celler Str. 38,
38114 Braunschweig, Deutschland
E-Mail: m.schiebe@klinikum-braunschweig.de

Prof. Dr. med. H. Christiansen
Strahlentherapie und Spezielle Onkologie,
Medizinische Hochschule Hannover,
Carl-Neuberg-Str. 1,
30625 Hannover, Deutschland,
E-Mail: Christiansen.Hans@mh-hannover.de

moren verbessert weder die Prognose, noch verstärkt es die Toxizitäten. Aufgrund des guten Langzeitüberlebens von p16-positiven Oropharynxkarzinomen sollten hier weniger intensive Behandlungskonzepte evaluiert werden.

Kommentar

Die platinbasierte simultane Radiochemotherapie (RCT) hat sich in der Behandlung fortgeschrittener Kopf-Hals-Tumoren als Standard etabliert [7, 9]. Der Stellenwert alternativer akzelerierter Fraktionierungsschemata gegenüber einer alleinigen konventionell fraktionierten Radiotherapie (RT) wurde zudem in mehreren Studien und Metaanalysen belegt [5, 8]. Mit der hier zu kommentierenden prospektiv randomisierten Studie liegen nun Langzeitergebnisse zur Frage vor, ob auch im Rahmen einer RCT eine Akzelerierung der Bestrahlung gegenüber einer konventionellen Fraktionierung die Ergebnisse weiter verbessern kann.

Mit einem mittleren Follow-up von fast 8 Jahren liegen valide Langzeitdaten vor. Die Protokollverstöße waren gering. Allerdings muss bei der Interpretation der publizierten Toxizitäten berücksichtigt werden, dass vergleichsweise alte RT-Techniken zum Einsatz kamen und die IMRT als Ausschlusskriterium definiert wurde. Der gewählte experimentelle Fraktionierungsmodus gründete sich auf die vorläufigen Ergebnisse der RTOG-9003-Studie [8], die bei alleiniger RT zunächst einen Vorteil für alle alternativen Fraktionierungsschemata annahm. Sie ergab allerdings nur in der Langzeitauswertung einen signifikanten Vorteil für eine hyperfraktionierte und dosiseskalierte RT [4]. Wichtig bei der Interpretation der Daten ist, dass sich der experimentelle Arm bei zwei Variablen, nämlich der Fraktionierung und der kumulativen Cisplatin-Dosis (200 vs. 300 mg/m²), von der Vergleichsgruppe unterschied. Sowohl die Überlebensraten, die lokale Kontrolle als auch die Rate an Fernmetastasen waren in beiden Studienarmen (AFX-C + 2-mal Cisplatin vs. SFX + 3-mal Cisplatin) ähnlich. Strahlenbiologisch betrachtet scheint somit der konkomitante Boost zur Akzelerierung im letzten Therapiedrittel die klonogene Repopulierung in gleicher Weise zu hemmen wie ein Zyklus Cisplatin. Selbst unter Studienbedingungen waren 10–30 % der Patienten wegen Komorbiditäten nicht in der Lage, die volle Chemotherapie zu bekommen, so dass in diesen Fällen die Optimierung des Fraktionierungsmodus der RT eine sinnvolle Alternative darstellt.

Ähnliche Ergebnisse wie die hier besprochene Studie lieferte bereits die französische Studie GORTEC 99-02 mit statistisch nicht signifikanten Unterschieden in den Überlebensraten zwischen SFX + 4-mal Carboplatin/5-FU vs. AFX-C + 3-mal Carboplatin/5-FU [6].

Andererseits ergab eine Metaanalyse zu modifizierten Fraktionierungen der MARCH Collaborative Group [2] einen

Prognosevorteil durch alternative Fraktionierungsschemata insbesondere für jüngere Patienten (<50 Jahre). Eine solche Subgruppenanalyse wurde in der hier kommentierten Publikation nicht berücksichtigt. Die RTOG-0129-Studie klärt somit nicht, welche Patienten möglicherweise doch von einer Therapieintensivierung bzw. Akzelerierung profitieren könnten.

Der prognostisch relevante Einfluss der kumulativen Cisplatin-Dosis im Rahmen der RCT wurde bereits in verschiedenen Metaanalysen beschrieben [7, 9] und wurde auch mit dieser Studie bestätigt. So ergab sich für Patienten, die nur einen Zyklus Cisplatin erhalten hatten, unabhängig von der RT-Fraktionierung ein signifikanter Nachteil im Überleben. Diese Aussage muss natürlich stark relativiert werden, weil es sich hier um Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren wie fortgeschrittenes Tumorstadium, höheres Lebensalter und schlechter Allgemeinzustand handelte.

Die Therapieintensivierung durch AFX-C simultan zur Chemotherapie verursachte erstaunlicherweise keine verstärkten akuten und chronischen Nebenwirkungen im Vergleich zum Standardarm. Die Rate an Grad-3- bis Grad-5-Reaktionen von über 30% nach 3 Monaten entspricht dem in der Literatur beschriebenen Nebenwirkungsprofil für die simultane RCT [6]. Die Einführung moderner RT-Techniken, wie der IMRT, verspricht heute ein günstigeres Nebenwirkungsprofil.

Wie die Gruppe bereits 2010 publiziert hat [1], ergab jetzt auch die Langzeitauswertung einen signifikanten Überlebensvorteil für Patienten mit HPV-positiven Oropharynxkarzinomen, und zwar unabhängig vom Fraktionierungsmodus der RT. In Studien ist eine direkte Korrelation mit dem p16-Status beschrieben. Der p16-Status bestätigte sich in der Multivarianzanalyse als unabhängiger prognostischer Faktor [3, 10]; p16-positive Tumoren waren in der aktuellen Subgruppenanalyse prognostisch signifikant günstiger mit einem OS von 70,9 vs. 30,2% nach 8 Jahren.

In wieweit der prognostisch günstigere Verlauf von Patienten mit p16-positiven Tumoren es erlaubt, im Rahmen einer RCT u. U. die Strahlendosis zu deeskalieren, ist Gegenstand von weiteren Studien.

Fazit

- Die kombinierte RCT stellt in der kurativen Behandlung lokal fortgeschrittener Kopf-Hals-Tumoren die Standardtherapie dar.
- In der Kombination mit einer volldosierten platinbasierten Chemotherapie führt die Akzelerierung der RT mit konkomitantem Boost weder zu einem Überlebensvorteil noch zu einer Zunahme der Nebenwirkungen. Kann eine Chemotherapie nicht durchgeführt werden, ist es sinnvoll, ein akzeleriertes Fraktionierungskonzept zu wählen.

- Die Ergebnisse der vorliegenden RTOG-Studie belegen den prognostischen Einfluss der kumulativen Cisplatin-Dosis.
- Der p16-Status oropharyngealer Karzinome hat sich als unabhängiger prognostischer Faktor herausgestellt. Weniger intensive Behandlungskonzepte für dieses prognostisch günstige Patientenkollektiv sind Gegenstand laufender Studien. Außerhalb von Studien sollte allerdings derzeit keine andere als die Standardtherapieempfehlung gelten.

Martina Becker-Schiebe, Braunschweig und Hans Christiansen, Hannover

Einhaltung ethischer Richtlinien

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

Literatur

1. Ang KK, Harris J, Wheeler R et al (2010) Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. *N Engl J Med* 363:24–35
2. Baujat B, Bourhis J, Blanchard P et al (2010) Hyperfractionated or accelerated radiotherapy for head and neck cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 12:CD002026
3. Becker-Schiebe M, Hoffmann W, Pinkert U et al (2008) Prognostic impact of p53 mutations and loss of heterozygosity at 9p21 and 11p15 in head and neck cancer. *Trends Cancer Res* 4:19–24
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(1):13–20
5. Bourhis J, Overgaard J, Audry H et al (2006) Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in head and neck cancer: a meta-analysis. *Lancet* 368:843–854
6. Bourhis J, Sire C, Graff P 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
7. 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
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. Pignon JP, le Maître A, Maillard E et al (2009) Metaanalysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Radiother Oncol* 92:4–14
10. Rischin D, Young R, Fisher R et al (2010) Prognostic significance of p16 INK4A and HPF in patients with oropharyngeal cancer treated on TROG 0202 Phase III Trial. *J Clin Oncol* 28:4142–4148

Adjuvante IMRT beim Endometriumkarzinom

Die französische RTCMIENDOMETRE-Studie

Robert Förster · Katja Lindel

Online publiziert: 13. März 2015
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2015

Ziel der Arbeit

Die „konventionelle“ Ganzbeckenbestrahlung (bis 45–50 Gy) nach Hysterektomie ist mit einer hohen Rate an gastro-intestinalen (GI) Nebenwirkungen verbunden, wobei 60% Grad-2-Akuttoxizitäten darstellen. Die Phase-II-Studie RTCMIENDOMETRE wurde entworfen, um die Hypothese zu testen, dass eine intensitätsmodulierte Strahlentherapie (IMRT) bei Patientinnen, welche postoperativ wegen eines Endometriumkarzinoms bestrahlt werden, die Inzidenz von Akuttoxizitäten ab Grad 2 unter 30% senken kann.

Patienten und Methode

In die Studie wurden Patientinnen mit Endometriumkarzinom im postoperativen Stadium Ib G3, Ic oder II ohne chronisch-inflammatorische Darmerkrankungen in der Anamnese eingeschlossen. Das Protokoll enthielt detaillierte Leitlinien für die Volumenabgrenzung und Dosisverschreibungen. Den Untersuchern wurde empfohlen, den für die RTOG0418-Studie entwickelten webbasierten Atlas zu

benutzen. Die Dosis des vaginalen und nodalen Planungsvolumen betrug 45 Gy in 25 Fraktionen. Um die Compliance mit den Protokolleitlinien der einzelnen Zentren zu bestimmen, wurden diese gebeten, eine Testprozedur vor dem Einschluss der ersten Patientin durchzuführen. GI- und urogenitale (GU) Toxizitäten wurden nach CTCAE v3.0 klassifiziert und während der Bestrahlung prospektiv wöchentlich sowie zu den Brachytherapiesitzungen und bei der Nachsorgeuntersuchung in Woche 15 erfasst. Besondere Aufmerksamkeit galt Veränderungen jeglichen Grads der Nebenwirkungen zwischen Woche 5 und 15.

Ergebnisse

Zwischen Mai 2008 und April 2010 wurden 49 Patientinnen aus 6 Zentren rekrutiert. Eine Patientin konnte nicht behandelt werden, eine Patientin verstarb an einem Schlaganfall in der 3. Woche ohne Toxizität und eine Patientin verweigerte die Nachsorgeuntersuchung. Somit waren in Woche 15 46 Fälle für die Analyse verfügbar. Die Stadienverteilung war wie folgt: Ib 16,3%, Ic 64,2% und II 20,4%. Insgesamt 36 Patientinnen (75%) erhielten einen zusätzlichen endovaginalen Boost von 6–10 Gy mit HDR-Brachytherapie in ein oder zwei Fraktionen. Von den 47 Patientinnen, welche die IMRT beendeten, entwickelten 27% (95%-KI 14,5–39,7) mindestens eine Grad-2-Nebenwirkung (Diarrhoe in 92% der Fälle), welche hauptsächlich in Woche 4 und 5 auftrat. Nebenwirkungen vom Grad 3 oder höher wurden nicht verzeichnet. In Woche 15 war die Zahl der Patientinnen, welche über GI-Beschwerden klagten, gering: 5 Patientinnen klagten über persistierende Diarrhoe vom Grad 1 sowie 4 Patientinnen über Hämorrhoiden. Von den Patientinnen hatten 19% (95%-KI 8,9–32,6) eine Zystitis vom Grad 2 oder gesteigerten Harndrang, welche jeweils in Woche 15 sistierten.

Originalpublikation Barillot I, Tavernier E, Peignaux K, Guillaume D, Nickers P, Leblanc-Onfroy M, Lerouge D (2014) Impact of postoperative intensity modulated radiotherapy on acute gastro-intestinal toxicity for patients with endometrial cancer: results of the phase II RTCMIENDOMETRE French multicentre trial. *Radiother Oncol* 111(1):138–143

Dr.med. MUDr. R. Förster (✉) · PD Dr. med. K. Lindel
Radiologische Klinik, Abteilung Radioonkologie und
Strahlentherapie, Universitätsklinikum Heidelberg,
Im Neuenheimer Feld 400,
69120 Heidelberg, Deutschland
E-Mail: robert.foerster@med.uni-heidelberg.de

Schlussfolgerung der Autoren

Die postoperative IMRT verursacht geringere akute Toxizitäten bei weniger als 30% der Patientinnen mit Endometriumkarzinom. In Woche 15 gibt es keine Grad-2-Nebenwirkungen mehr und die Prävalenz verbliebener Grad-1-Nebenwirkungen liegt bei weniger als 20%.

Kommentar

Eine Leistung der RTCMIENDOMETRE-Studie ist es, an 6 verschiedenen Zentren ein standardisiertes Protokoll für die IMRT beim Endometriumkarzinom etabliert zu haben, beginnend beim Planungscomputertomogramm über die Konturierung der Zielvolumina und der Risikoorgane bis hin zur Dosisverschreibung. Zudem wurde mit dem Patiententagebuch eine einfache Möglichkeit geschaffen, subjektive Beschwerden der Patientinnen zu objektivieren und somit die akuten Nebenwirkungen strukturiert und kontinuierlich im klinischen Alltag zu erfassen.

Ein wesentlicher Schwachpunkt der Studie ist natürlich die geringe Anzahl an Patientinnen trotz der Teilnahme von 6 Zentren. Der Einschluss von Patientinnen mit fortgeschrittenen Stadien hätte die Rekrutierung wahrscheinlich erleichtert. Gerade Patientinnen, die eine Lymphadenektomie und eine perkutane Bestrahlung erhalten, würden vermutlich von der IMRT am meisten profitieren. Seit der Veröffentlichung der Ergebnisse der PORTEC-2-Studie [1] wird diskutiert, bei Patientinnen mit vergleichsweise geringem Risikoprofil („high-intermediate risk“) auf die zusätzliche perkutane Bestrahlung unabhängig vom Lymphadenektomie-Status zu verzichten [2]. Man darf davon ausgehen, dass diese Daten auch in den bisher nicht aktualisierten deutschen Leitlinien [3] berücksichtigt werden.

Darüber hinaus berichten die Autoren von Uneinigkeiten bei der Konturierung des Dünndarms in den verschiedenen Zentren; man einigte sich deshalb auf die Peritonealhöhle als Surrogat-Risikostruktur. Hier fällt jedoch auf, dass die Autoren, wie auch die Kollegen in der vorangegangenen RTOG-0418-Studie [4], die Anteile der Risikostruktur Peritonealhöhle, welche im Bereich des klinischen Zielvolumens (CTV) liegen, komplett aussparen. Dies ist ein interessanter Ansatz, da die vom CTV erfassten Dünndarmanteile sowieso im Bereich der verschriebenen Dosis liegen müssen. Somit kann besser erfasst werden, wie hoch die Belastung im restlichen Dünndarm ist.

Weiterhin schreiben die Autoren, dass eine pelvine Lymphadenektomie empfohlen war. Wie viele Patientinnen diese schlussendlich erhielten, wird nicht beschrieben. Dies zu wissen, wäre natürlich interessant, da einmal die ausgedehnte Lymphadenektomie die Toxizitäten deutlich steigert

[5] und nach heutiger Datenlage [1] ihr therapeutischer Nutzen durchaus zu diskutieren ist [6–9].

Leider berichten sowohl die aktuelle RTCMIENDOMETRE-Studie als auch die vorangegangene RTOG-0418-Studie keine Daten zur lokalen Kontrolle und zum tumorspezifischen Überleben. Eine Aussage zum Einfluss der IMRT auf den Behandlungserfolg fehlt somit konsequenterweise.

Fazit

Bei der RTCMIENDOMETRE-Studie handelt es sich um eine gut strukturierte Machbarkeitsstudie mit allerdings geringer Patientenzahl. Sie untermauert die bereits an vielen Zentren bestehende klinische Erfahrung mit deutlich geringeren Toxizitäten durch IMRT. Ob es diesbezüglich jemals zu einer randomisierten Studie kommen wird, darf bezweifelt werden, da sich die IMRT in der Praxis schon weitgehend etabliert hat.

Robert Förster und Katja Lindel, Heidelberg

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt R. Förster und K. Lindel geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht. Dieser Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

1. Nout RA, Smit VT, Putter H et al (2010) Vaginal brachytherapy versus pelvic external beam radiotherapy for patients with endometrial cancer of high-intermediate risk (PORTEC-2): an open-label, non-inferiority, randomised trial. *Lancet* 375:816–823
2. Klopp A, Smith BD, Alektiar K et al (2014) The role of postoperative radiation therapy for endometrial cancer: executive summary of an American society for radiation oncology evidence-based guideline. *Pract Radiat Oncol* 4:137–144
3. Emons G, Kimmig R (2009) Interdisciplinary S2k guidelines on the diagnosis and treatment of endometrial carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 135:1387–1391
4. Jhingran A, Winter K, Portelance L et al (2012) A phase II study of intensity modulated radiation therapy to the pelvis for postoperative patients with endometrial carcinoma: radiation therapy oncology group trial 0418. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 84:e23–e28
5. Kitchener H, Swart AM, Qian Q et al (2009) Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study. *Lancet* 373:125–136
6. Benedetti Panici P, Basile S, Maneschi F et al (2008) Systematic pelvic lymphadenectomy vs. no lymphadenectomy in early-stage endometrial carcinoma: randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst* 100:1707–1716
7. Bogani G, Dowdy SC, Cliby WA et al (2014) Role of pelvic and para-aortic lymphadenectomy in endometrial cancer: current evidence. *J Obstet Gynaecol Res* 40:301–311

8. Todo Y, Kato H, Kaneuchi M et al (2010) Survival effect of para-aortic lymphadenectomy in endometrial cancer (SEPAL study): a retrospective cohort analysis. *Lancet* 375:1165–1172
9. Todo Y, Watari H, Kang S et al (2014) Tailoring lymphadenectomy according to the risk of lymph node metastasis in endometrial cancer. *J Obstet Gynaecol Res* 40:317–321