



Hormonentzug allein ist nicht genug

Langzeitdaten bestätigen den Überlebensvorteil durch eine zusätzliche Bestrahlung bei Prostatakarzinom

Stefan Höcht

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

Androgen-deprivation therapy alone is inadequate

Long-term data confirm survival benefit of additional radiotherapy in prostate cancer

Hintergrund Die Arbeit ist die abschließende Publikation der Studie NCIC PR.3/MRC PR07/Intergroup T94-0110, die bei der Erstpublikation im Jahr 2011 [1] in der geplanten Interimsanalyse nach zwei Drittel der erwarteten Ereignisse bereits einen Überlebensvorteil für die zusätzlich zur Hormontherapie bestrahlten Prostatakarzinompatienten gezeigt hatte.

Methode Die Studie NCIC PR.3/MRC PR07/Intergroup T94-0110 war eine prospektive, randomisierte Phase-III-Studie für Patienten mit einem Hochrisiko-Prostatakarzinom. Einschlusskriterien waren $T_{3/4}N_{0/X}M_0$ -Karzinome oder T_{1-2} -Tumoren mit einem PSA von über 40 ng/ml oder einem PSA von 20–40 ng/ml und einem Gleason-Score von 8–10. Die Patienten wurden randomisiert in eine lebenslange Androgendeprivation (ADT) mit einem LHRH-Agonisten als Depotpräparat oder durch bilaterale Orchiektomie im Vergleich mit derselben endokrinen Therapie, jedoch mit einer

zusätzlichen Bestrahlung (ADT+RT). Diese erfolgte in klassischer 4-Felder-Technik. Sofern eine Mitbehandlung der pelvinen Lymphabflusswege erfolgte, wurden dort eine Gesamtdosis (GD) von 45 Gy mit einer Einzeldosis (ED) von 1,8 Gy appliziert und anschließend das Zielvolumen auf die Prostataregion verkleinert; die übrigen bestrahlten Patienten erhielten nur eine Bestrahlung der Prostataregion bis zu einer GD von 65–69 Gy. Die Auswertung des Gesamtüberlebens erfolgte im stratifizierten Log-rank-Test nach präspezifizierten Variablen.

Ergebnisse Zwischen 1995 und 2005 wurden 1205 Patienten randomisiert, 602 in den ADT-Arm und 603 in den ADT+RT-Arm. Nach einem medianen Follow-up von 8 Jahren waren 465 Patienten verstorben, davon 199 am Prostatakarzinom. Das Gesamtüberleben war in der ADT+RT-Gruppe hochsignifikant besser (HR 0,70; 95%-KI 0,57–0,85; $p < 0,001$). Durch die zusätzliche Strahlentherapie starben signifikant weniger Patienten am Prostatakarzinom als nach alleiniger ADT (HR 0,46; 95%-KI 0,34–0,61; $p < 0,001$). Zwar war im ADT+RT-Arm die Rate an gastrointestinalen Nebenwirkungen höher, aber nur 2 von 589 Patienten hatten 2 Jahre nach der Strahlentherapie eine Diarrhoe vom Grad ≥ 3 .

Schlussfolgerung der Autoren Der Überlebensvorteil durch die zusätzliche Bestrahlung bleibt auch nach einem Follow-up von 8 Jahren erhalten und verankert die Strahlentherapie in der Behandlung von Männern mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom.

Originalpublikation Mason M, Parulekar W, Sydes M et al (2015) Final report of the intergroup randomized study of combined androgen-deprivation therapy plus radiotherapy versus androgen-deprivation therapy alone in locally advanced prostate cancer. *J Clin Oncol* pii: JCO.2014.57.7510 [Epub ahead of print]

Prof. Dr. med. S. Höcht (✉)
Praxis für Strahlentherapie,
Hubert-Schreiner-Straße 1,
66740 Saarlouis, Deutschland
E-Mail: stefan.hoecht@x-care.de

Kommentar

Die finale Auswertung der NCIC-PR.3/MRC-PR07-Studie [2] bringt für die Radioonkologie eine bedeutsame

weitere Absicherung des Stellenwerts unserer Therapie in der Behandlung nicht nur des Hochrisiko-Prostatakarzinoms, die gerade im Kontext einiger weiterer aktuell publizierter Arbeiten interessant ist. Von den drei bisher publizierten Phase-III-Studien zum Thema endokrine Therapie mit oder ohne Radiotherapie beim Prostatakarzinom ist die hier besprochene Studie NCIC PR.3/MRC PR07 die bedeutendste, und zwar nicht allein wegen der größten Patientenzahl.

Die 2009 als erstes publizierte skandinavische SPCG-7/SFUO-3-Studie [3] mit 875 Patienten hatte bereits einen Überlebensvorteil von absolut 9,8% nach 10 Jahren für die zusätzlich bestrahlten Männer gezeigt, war jedoch vor allem wegen der nicht dem etablierten Standard entsprechenden Hormontherapie (3 Monate maximale Androgenblockade, dann nur noch ein orales Antiandrogen) nicht generell als strategieentscheidend akzeptiert worden. Auch die dritte, kleinere Studie aus Frankreich mit 264 Patienten [4] zeigte für den primären Studienendpunkt progressionsfreies Überleben ein signifikant positives Ergebnis ($p < 0,0001$) für die zusätzlich zur Androgendeprivation bestrahlte Gruppe. Ein Unterschied im Gesamtüberleben ließ sich allerdings nicht aufzeigen, denn diese Studie war für eine Analyse der Auswirkung auf das Gesamtüberleben weder dimensioniert, noch konzipiert.

Im Vergleich zur ersten Auswertung ist mit dem längeren Follow-up von NCIC PR.3/MRC PR07 der Effekt der Strahlentherapie sogar noch deutlicher geworden, die Hazard Ratio für das Gesamtüberleben betrug bei der ersten Publikation noch 0,77 und verbesserte sich aktuell auf 0,70. Das Patientenkollektiv in der Studie NCIC PR.3/MRC PR07 hatte ein höheres Progressionsrisiko als in der SPCG-7/SFUO-3-Studie. Möglicherweise ist dies ein Grund für den etwas geringeren Benefit von 6% im Gesamtüberleben nach 10 Jahren. Entscheidend für die Argumentation wird die sehr gute Verträglichkeit der Strahlentherapie in der Studie sein. Nahezu alle bestimmten Nebenwirkungsparameter zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen. Einzig bei der gastrointestinalen Spättoxizität nach 24 Monaten fand sich ein Unterschied bei den Grad-1- und -2-Nebenwirkungen: Die GI-Toxizität $\geq 3^\circ$ lag – identisch in beiden Armen – bei 0,33%. Insbesondere wenn man die in der Studie noch verwendeten konventionellen Therapietechniken bedenkt, ist dies ein erstaunliches Ergebnis. In der Studie wurde mit dem FACT-P- oder dem EORTC-QLQ-C30-P13-Modul auch die Lebensqualität untersucht. Die Publikation der Daten ist bereits angekündigt.

Etwas schwieriger wird es, einige Detailergebnisse zu kommentieren, z. B. der Trend zu besseren Ergebnissen mit größeren Feldern. Bei unauffälligen Lymphknoten im operativen Staging oder aber auch aufgrund der individuellen Entscheidung des behandelnden Arztes war auf eine Mit-

bestrahlung der pelvinen Lymphknoten verzichtet worden. Dies könnte zu einer Ungleichverteilung der Patientenstadien innerhalb der Strahlentherapiegruppen geführt haben.

Ungeklärt ist ferner die Bedeutung der Dosisescalation in dem beschriebenen Setting. Die in den zitierten Phase-III-Studien applizierten Dosen betragen 65–69 Gy bei NCIC PR.3/MRC PR07, 66–74 Gy in der französischen Studie und mindestens 70 Gy in der SPCG-7/SFUO-3-Studie (nur 6% erhielten ≥ 74 Gy). Für das hier behandelte Patientenkollektiv entspricht diese Dosierung nicht mehr dem heutigen Standard. Und dass eine mit modernen Techniken und adäquater Dosis durchgeführte Radiotherapie die Ergebnisse weiter verbessern könnte, darf man doch wohl unter dem Eindruck der inzwischen vorliegenden Daten zur Dosisescalation unter Androgendeprivation getrost postulieren [5].

Fazit

Die Studie NCIC PR.3/MRC PR07 [2] sichert den positiven Stellenwert der Radiotherapie bei der Behandlung von Patienten mit Prostatakarzinom unter Androgendeprivation weiter ab, und zwar nicht nur bei solchen mit Hochrisiko-Karzinomen. Alle drei bisher publizierten Phase-III-Studien zum Thema endokrine Therapie mit oder ohne Radiotherapie beim Prostatakarzinom zeigen in dieselbe Richtung.

Wie lassen sich nun die Ergebnisse von NCIC PR.3/MRC PR07 auf andere Patientengruppen übertragen? Immer wieder wird ja durchaus zu Recht argumentiert, dass Patienten aus Phase-III-Studien nicht den Alltag repräsentieren. Dem widerspricht aber die nahezu zeitgleich veröffentlichte retrospektive SEER-Medicare-Auswertung von 31.451 Patienten, die zwischen 1995 und 2007 behandelt worden waren. Hier konnten Bekelman und Mitarbeiter zeigen, dass der Effekt der zusätzlichen Strahlentherapie auf die krankheitsspezifische Letalität und Gesamtletalität in einer ähnlichen Größenordnung liegt und auch für betagte Patienten von 75–85 Jahren und für im Screening entdeckte Tumoren vorhanden ist [6].

Stefan Höcht, Saarlouis

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt S. Höcht gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

1. Warde P, Mason M, Ding K, Kirkbride P, Brundage M, Cowan R, Gospodarowicz M, Sanders K, Kostashuk E, Swanson G, Barber J, Hiltz A, Parmar M, Sathya J, Anderson J, Hayter C, Hetherington J, Sydes M, Parulekar W (2011) Combined androgen deprivation therapy and radiation therapy for locally advanced prostate cancer: a randomised phase 3 trial. *Lancet* 378:2104–2111
2. Mason M, Parulekar W, Sydes M, Brundage M, Kirkbride P, Gospodarowicz M, Cowan R, Kostashuk E, Anderson J, Swanson G, Parmar M, Hayter C, Jovic G, Hiltz A, Hetherington J, Sathya J, Barber J, McKenzie M, El-Sharkawi S, Souhami L, Hardman P, Chen B, Warde P (2015) Final report of the intergroup randomized study of combined androgen-deprivation therapy plus radiotherapy versus androgen-deprivation therapy alone in locally advanced prostate cancer. *J Clin Oncol.* (2015 Feb 17. pii: JCO.2014.57.7510)
3. Widmark A, Klepp O, Solberg A, Damber J, Angelsen A, Fransson P, Lund J, Tasdemir I, Hoyer M, Wiklund F, Fosså S, Scandinavian Prostate Cancer Group Study 7, Swedish Association for Urological Oncology 3 (2009) Endocrine treatment, with or without radiotherapy, in locally advanced prostate cancer (SPCG-7/SFUO-3): an open randomised phase III trial. *Lancet* 373:301–308
4. Mottet N, Peneau M, Mazon J, Molinie V, Richaud P (2012) Addition of radiotherapy to long-term androgen deprivation in locally advanced prostate cancer: an open randomised phase 3 trial. *Eur Urol* 62:213–219
5. Zapatero A, Guerrero A, Maldonado X, Alvarez A, Segundo C, Rodríguez M, Macias V, Olive A, Casas F, Boladeras A, Martín de Vidales C, Vazquez de la Torre M, Villá S, Perez de la Haza A, Calvo F (2015) High-dose radiotherapy with short-term or long-term androgen deprivation in localised prostate cancer (DART01/05 GICOR): A randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol.* doi:10.1016/S1470-2045(15)70045-8
6. Bekelman J, Mitra N, Handorf E, Uzzo R, Hahn S, Polsky D, Armstrong K (2015) Effectiveness of androgen-deprivation therapy and radiotherapy for older men with locally advanced prostate cancer. *J Clin Oncol* 33:716–722

Zerebrale Mikroangiopathie bei Langzeitüberlebenden mit Brustkrebs

Prognose nach adjuvanter Radio- und Chemotherapie

Martin Wilhelm

Online publiziert: 18. Mai 2015
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2015

Cerebral small-vessel disease in long-term breast cancer survivors

Prognosis after adjuvant radiotherapy and chemotherapy

Hintergrund Vermutungen, dass ein Zusammenhang zwischen adjuvanter Radiotherapie bzw. Chemotherapie von Brustkrebspatientinnen und transienten ischämischen Attacken (TIAS) oder dem Auftreten eines Schlaganfalls besteht, gibt es seit Längerem. Bis jetzt haben aber keine Studien die Beziehung zwischen diesen adjuvanten Therapien und subklinischen zerebralen mikroangiopathischen Läsionen bei Überlebenden einer Brustkrebserkrankung untersucht. Die Autoren dieser Studie haben jetzt das Volumen von Läsionen der weißen Hirnsubstanz (WML) und die Prävalenz von Hirninfarkten bzw. zerebralen Mikroblutungen (CMBs) zwischen Überlebenden einer Brustkrebserkrankung, die mit adjuvanter Radiotherapie und Chemotherapie behandelt worden waren, und einer Vergleichsgruppe verglichen.

Patienten und Methode Bei 187 Patientinnen, deren adjuvante Behandlung im Mittel 20 Jahre zurücklag, und 374 altersgleichen Frauen ohne Krebsdiagnose wurde jeweils ein multimodales MRT (1,5 t) durchgeführt. Das Volumen von WML wurde mittels automatisierter Software

bestimmt. Entsprechend geschulte Experten beurteilten alle Bilder bezüglich kortikaler und lakunärer Infarkte sowie alleiniger lobärer bzw. infratentorieller CMBs mit oder ohne lobäre CMBs. Bei allen Patientinnen wurde die Assoziation zwischen dem Ausmaß einer Bestrahlung der Arteria carotis und der Prävalenz von WML und CMBs untersucht.

Ergebnisse Patientinnen, die eine adjuvante Therapie erhalten hatten, wiesen im Vergleich zu den gesunden Probandinnen in allen Hirnarealen eine höhere CMB-Prävalenz auf, insbesondere auch in den infratentoriellen Regionen. Zwischen diesen beiden Gruppen gab es allerdings keinen Unterschied bezüglich Hirninfarkten oder dem Gesamtvolumen der WML. Wenn die A. carotis im Strahlenfeld lag, war dies nicht mit einer Zunahme des WML-Volumens oder einer erhöhten CMB-Rate verbunden.

Schlussfolgerung der Autoren In der Patientengruppe wurden mehr CMBs gefunden als in der Vergleichsgruppe. Diese CMBs sind möglicherweise ein Hinweis auf eine Fragilität der Hirngefäße. Dies könnte zumindest z. T. den bereits beschriebenen Zusammenhang zwischen Chemotherapie und kognitiver Dysfunktion erklären. Die Bestrahlung scheint nicht ursächlich für vermehrte CMBs zu sein.

Kommentar

Ein Zusammenhang zwischen einer Verschlechterung der neuropsychologischen Leistungsfähigkeit und der Gabe von Chemotherapeutika wurde bereits mehrfach beschrieben. Vermutet werden hierfür eher sekundäre Effekte, die das zerebrale Nervensystem schädigen, als eine Störung der Blut-Hirn-Schranke [1–3]. In der vorliegenden Arbeit konzentrierten sich die Autoren auf einen möglichen Zusam-

Originalpublikation Koppelmans V, Vernooij MW, Boogerd W et al (2015) Prevalence of cerebral small-vessel disease in long-term breast cancer survivors exposed to both adjuvant radiotherapy and chemotherapy. *J Clin Oncol* 33:588–593

Prof. Dr. med. M. Wilhelm (✉)
Med. Klinik 5, Paracelsus Medizinische Privatuniversität,
Klinikum Nürnberg, Prof.-Ernst-Nathan-Str. 1,
90419 Nürnberg, Deutschland
E-Mail: Martin.Wilhelm@klinikum-nuernberg.de

menhang zwischen zerebraler Mikroangiopathie und einer adjuvanten Chemotherapie und Radiotherapie bei Patientinnen mit Brustkrebs [4]. Methodisch machten die Autoren sich dabei zu Nutze, dass Veränderungen der kleinen Gefäße mit der MRT über Messungen von Läsionen der weißen Hirnsubstanz (WML), lakunären Infarkten und/oder zerebralen Mikroblutungen (CMBs) indirekt nachgewiesen werden können.

Sie fanden eine signifikant höhere Prävalenz von CMBs, vor allem in den tiefen und infratentoriellen Regionen. Bezüglich des Volumens von WML oder der Prävalenz von Hirninfarkten ergab sich jedoch kein Unterschied zur Kontrollgruppe.

Letztendlich konnte die Studie nicht klären, welche der durchgeführten Modalitäten im Einzelnen bei der adjuvanten Behandlung für die gemessenen Veränderungen verantwortlich war. Da sich bezüglich der Strahlentherapie keine Beziehung zwischen dem Ausmaß einer Mitbestrahlung der A. carotis und den gemessenen zerebralen Veränderungen fand, schließt dies zwar eine kausale Beziehung nicht völlig aus, macht sie aber sehr unwahrscheinlich. Da auch die Kontrollgruppe nicht an Brustkrebs litt, kann theoretisch über noch unklare Mechanismen die Grunderkrankung selbst für die Befunde verantwortlich sein. Zukünftige Studien, die adjuvant behandelte Brustkrebspatientinnen mit Brustkrebspatientinnen ohne Therapie vergleichen, könnten diese Frage klären.

Möglich ist der Zusammenhang zwischen der Art der gegebenen Chemotherapie, hier vor allem das CMF-Protokoll, und dem vermehrten Auftreten von CMBs. Ein Zusammenhang zwischen dem CMF-Regime und einem erhöhten Risiko für vaskuläre endotheliale Veränderungen wurde ja bereits beschrieben [5]. Dies würde auch erklären, warum vor allem infratentorielle CMBs vermehrt auftraten, da diese vor allem durch arteriosklerotische Ursachen bedingt sind.

Auffallend ist, dass in dieser Studie im Gegensatz zu anderen Untersuchungen kein Unterschied beim Volumen der WML zwischen den beiden Gruppen gefunden wurde [6, 7]. Eine mögliche Erklärung für diese Diskrepanz könnte eine unterschiedliche Zusammensetzung der jeweiligen Patientinnengruppen sein, z. B. hinsichtlich Altersstruktur und/oder der durchgeführten adjuvanten Chemotherapie.

Fazit

Ein Zusammenhang zwischen einer Verschlechterung der neuropsychologischen Leistungsfähigkeit und der Gabe

von Chemotherapeutika wurde bereits mehrfach beschrieben. Vermutet werden hierfür eher sekundäre Effekte, die das zerebrale Nervensystem schädigen, als eine Störung der Blut-Hirn-Schranke.

Auch wenn Vergleiche mit altersadaptierten Kontrollgruppen bekanntlich immer in ihrer Aussage limitiert sind, sind die hier gezeigten Veränderungen nicht zu unterschätzen, da sie bei den behandelten Frauen immer mit einer Verschlechterung der kognitiven Funktion (Wortverarbeitung und verbales Gedächtnis) korreliert waren. Offen bleibt die Frage, ob sich die gezeigten Befunde auch auf aktuelle adjuvante Therapieschemata übertragen lassen. Die Autoren betonen selbst die Notwendigkeit, ihre Ergebnisse durch weitere unabhängige Studien bestätigen zu lassen.

Martin Wilhelm, Nürnberg

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt M. Wilhelm gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

1. Irwin MR, Cole SW (2011) Reciprocal regulation of the neural and innate immune systems. *Nat Rev Immunol* 11:625–632
2. Deprez S, Amant F, Smeets A et al (2012) Longitudinal assessment of chemotherapy-induced structural changes in cerebral white matter and its correlation with impaired cognitive functioning. *J Clin Oncol* 30:274–281
3. McDonald B, Conroy S, Ahles T et al (2010) Gray matter reduction associated with systemic chemotherapy for breast cancer: a prospective MRI study. *Breast Cancer Res Treat* 123:819–828
4. Koppelmans V, Vernooij MW, Boogerd W et al (2015) Prevalence of cerebral small-vessel disease in long-term breast cancer survivors exposed to both adjuvant radiotherapy and chemotherapy. *J Clin Oncol* 33:588–593
5. Soultati A, Mountzios G, Avgerinou C et al (2012) Endothelial vascular toxicity from chemotherapeutic agents: preclinical evidence and clinical implications. *Cancer Treat Rev* 38:473–483
6. Ferguson RJ, McDonald BC, Saykin AJ et al (2007) Brain structure and function differences in monozygotic twins: possible effects of breast cancer chemotherapy. *J Clin Oncol* 25:3866–3870
7. Linnebank M, Moskau S, Jürgens A et al (2009) Association of genetic variants of methionine metabolism with methotrexate-induced CNS white matter changes in patients with primary CNS lymphoma. *Neuro Oncol* 11:2–8

Frühe oder verzögerte Einleitung einer Palliativbetreuung

Ergebnisse der randomisierten ENABLE-III-Studie

Carsten Nieder

Online publiziert: 30. Mai 2015
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2015

Early versus delayed initiation of palliative care

Results of the randomized controlled ENABLE III trial

Fragestellung und Hintergrund Im Alltag strahlentherapeutischer Einrichtungen spielen Behandlungen mit palliativer Zielsetzung eine bedeutende Rolle, sowohl was die Zahl der Patienten als auch die Anforderungen an das Behandlungsteam angeht. Selbst wenn eine unheilbare Erkrankung vorliegt, kann die Lebenserwartung manchmal noch im Bereich einiger Jahre liegen. Andererseits leiden aber auch viele Patienten unter einer weit fortgeschrittenen Erkrankung, sind intensiv vorbehandelt und erwarten sich für die verbleibenden Monate hauptsächlich eine Symptomlinderung und einen positiven Einfluss auf ihr Funktionsniveau. Das Symptombild sowie die Fragen und Bedürfnisse der Patienten und ihrer Angehörigen sind häufig komplex, so dass die Einbeziehung eines multidisziplinären palliativen Teams hilfreich sein kann. Die vorliegende Studie untersucht, ob ein solcher Ansatz routinemäßig kurz nach der Diagnose oder erst später erwogen werden sollte [1].

Material und Methode Die randomisierte US-amerikanische Studie rekrutierte von 2010 bis 2013 Patienten aus einem ländlichen Einzugsgebiet, die nach Einschätzung

ihres Onkologen eine Lebenserwartung von 6–24 Monaten hatten. Die Diagnose einer fortgeschrittenen, rezidierten oder progredienten Erkrankung war in den vorangegangenen 30–60 Tagen erfolgt (solide oder hämatologische Tumoren). Die frühe Gruppe wurde simultan onkologisch und palliativmedizinisch betreut. Die andere Gruppe erhielt erst nach 3 Monaten eine palliativmedizinische Versorgung. Im Rahmen Letzterer erfolgte zunächst eine standardisierte ambulante persönliche Konsultation mit einem Palliativmediziner, danach waren 6 nichtärztliche, telemedizinische Termine in wöchentlichem Abstand geplant. Auch hier waren die Inhalte vorgegeben. Danach wurden monatliche Telefongespräche durchgeführt. Der Zeitrahmen betrug immer 30–45 min. Die Studienfragebögen wurden ebenfalls telefonisch bearbeitet und erfassten z. B. die Lebensqualität (FACIT-Pal-Skala) und Symptombelastung. Die statistischen Planungen beruhten auf erwarteten Unterschieden in der Lebensqualität und sahen 380 Patienten vor. Nach zögerlicher Rekrutierung wurde die Studie aber nach Randomisierung von 207 Patienten vorzeitig geschlossen und ausgewertet. Insgesamt waren 545 Patienten kontaktiert worden, von denen leider viele eine Teilnahme ablehnten. In beiden Armen gab es Abweichungen von den geplanten Interventionen, teilweise verursacht durch frühe Todesfälle. Zum Beispiel starteten im verzögerten Arm nur 81 Patienten (79%) mit dem geplanten Programm. Davon beendeten 27 ihre Teilnahme früher als vorgesehen. Im frühen Arm lag die Startrate bei 88%, aber 33 Patienten beendeten die Intervention vorzeitig. Die häufigsten Grunderkrankungen waren Bronchial- und gastrointestinale Karzinome (43 bzw. 24%). Das durchschnittliche Alter betrug 64 bzw. 65 Jahre.

Ergebnisse Es wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich der Lebensqualität, des Symptombilds und des Verbrauchs verschiedener Ressourcen

Originalpublikation Bakitas MA, Tosteson TD, Li Z et al (2015) Early versus delayed initiation of concurrent palliative oncology care: Patient outcomes in the ENABLE III randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 33:1438–1445

Prof. Dr. med. C. Nieder (✉)
Dept. of Oncology and Palliative Medicine,
Nordland Hospital Trust,
P.O. Box 1480, 8092 Bodø, Norwegen
E-Mail: cnied@hotmail.com

gesehen. Die 1-Jahres-Überlebensrate war im frühen Arm signifikant besser (63 vs. 48%; $p=0,04$). Insgesamt unterschieden sich aber die Überlebenskurven nicht signifikant (median 18,3 vs. 11,8 Monate; $p=0,18$). Diesen Daten liegen jedoch erst 109 Todesfälle zugrunde (53 %).

Schlussfolgerung Die frühe Intervention hatte mit Ausnahme einer besseren 1-Jahres-Überlebensrate keine signifikanten Vorteile.

Kommentar

Die vorliegende Publikation bestätigt erneut, dass die Rekrutierung zu Studien mit palliativ-onkologischen Fragestellungen schwierig sein kann. In Anbetracht des teils kurzen Überlebens sind auch die Einhaltung des Protokolls und das Erheben der relevanten Daten komplizierter als in anderen onkologischen Studien. Dadurch steigt das Risiko, ein negatives oder nichtsignifikantes Ergebnis zu erhalten. Die ENABLE-III-Studie weist aber auch spezifische Schwächen auf. Zum Beispiel wurde ein inhomogenes Patientenkollektiv mit unterschiedlichen Grunderkrankungen, Vorbehandlungen und künftig geplanten Therapien rekrutiert. Die Details des onkologischen Behandlungsablaufs werden nicht mitgeteilt. Das Intervall ab Erstdiagnose bzw. Auftreten von Fernmetastasen und deren Lokalisation bleiben ebenfalls im Dunkeln. Aus anderen Studien ist bekannt, dass das Ausmaß einer eventuellen Fernmetastasierung einen erheblichen Einfluss auf das Überleben hat [2, 3]. Je mehr Organe betroffen sind, desto schlechter wird die Prognose. Weitere wichtige prognostische Faktoren sind der Allgemeinzustand und Begleiterkrankungen [4]. Das Fehlen all dieser Informationen ist enttäuschend, wenn man bedenkt, dass die Studie in einer renommierten Zeitschrift erschienen ist.

Möglicherweise wäre ein Unterschied in der Lebensqualität zwischen beiden Armen zu sehen gewesen, wenn nicht fast alle Patienten relativ zügig palliativmedizinisch betreut worden wären. Das Einsetzen dieser Maßnahme nach 3 Monaten im verzögerten Arm war für die meisten Patienten immer noch früh, wenn man das mediane Überleben von 11,8 Monaten betrachtet. Teilweise wurden die Patienten – vom Protokoll abweichend – sogar früher als geplant überwiesen, so dass die Interpretation weiter erschwert wird. Vom Standpunkt der Ressourcen und Verfügbarkeit palliativmedizinischer Expertise wäre eine generelle Empfehlung zu einer sofortigen Betreuung sicherlich problematisch. Andererseits besteht im Einzelfall bei einer individualisierten Praxis die Gefahr, den optimalen Zeitpunkt zu verpassen und die bekannten Vorzüge der Palliativmedizin zu spät oder nicht mehr ausreichend ausspielen zu können. Nicht alle Patienten haben ein gutes persönliches oder familiäres

Netzwerk. Ein palliatives Team kann fehlenden Support teilweise ausgleichen.

In Anbetracht der Schwächen der Studie und der Möglichkeit, dass wichtige Prognosefaktoren ungleich verteilt gewesen sein könnten, sollte der beobachtete Unterschied im Überleben zurückhaltend beurteilt werden. Auch die Autoren konnten keinen kausalen Zusammenhang zwischen früher Intervention und verlängertem Überleben darlegen. Interessanterweise hat eine frühere randomisierte Studie in einem ähnlichen Setting ebenfalls ein signifikant verbessertes Überleben gefunden (11,6 vs. 8,9 Monate). Hier wurden 151 Patienten mit nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom untersucht; im Standardarm wurde das palliative Team nur bei Bedarf hinzugezogen, im experimentellen Arm wurde unmittelbar mit palliativmedizinischer und onkologischer Betreuung begonnen. Man sollte also das Thema nicht einfach ad acta legen [5]. Für palliativ bestrahlte Patienten konnte in einer weiteren, ziemlich kleinen retrospektiven Studie kein Überlebensvorteil durch Hinzuziehen eines palliativen Teams gefunden werden [6]. Auch die Rate der Therapieabbrüche war vergleichbar. In unserer eigenen Klinik wird die gegenwärtige Praxis der individuellen Entscheidung, ob neue Patienten im Rahmen der gemeinsamen palliativmedizinischen Konferenz, die wöchentlich stattfindet, vorgestellt werden sollen, zunächst fortgesetzt.

Fazit

Die frühe palliativmedizinische Intervention scheint im zeitlich begrenzten zur Verfügung stehenden Rahmen, z. B. bei der 1-Jahres-Überlebensrate, doch Vorteile zu bringen. Dafür sprechen einige kleinere Studien. Die vorliegende Publikation bestätigt aber erneut, dass die Patientenrekrutierung auf diesem Gebiet schwierig ist. Auch gestaltet sich in Anbetracht des teils kurzen Überlebens das Erheben der relevanten Daten komplizierter als in anderen Studien. Deshalb sollten Unterschiede im beobachteten Überleben zurückhaltend beurteilt werden. In unserer eigenen Klinik wird die Praxis der individuellen Entscheidung, ob neue Patienten in der gemeinsamen palliativmedizinischen Konferenz vorgestellt werden, zunächst beibehalten.

Carsten Nieder, Bodo

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt C. Nieder gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

1. Bakitas MA, Tosteson TD, Li Z et al (2015) Early versus delayed initiation of concurrent palliative oncology care: patient outcomes in the ENABLE III randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 33:1438–1445. pii: JCO.2014.58.6362
2. Rades D, Weber A, Karstens JH et al (2014) Prognostic role of the number of involved extraspinal organs in patients with metastatic spinal cord compression. *Clin Neurol Neurosurg* 118:12–15
3. Rades D, Gerdan L, Segedin B et al (2013) Brain metastasis. Prognostic value of the number of involved extracranial organs. *Strahlenther Onkol* 189:996–1000
4. Nieder C, Engljählinger K, Angelo K (2014) Impact of comorbidity on survival after palliative radiotherapy. *Strahlenther Onkol* 190:1149–1153
5. Temel JS, Greer JA, Muzikansky A et al (2010) Early palliative care for patients with metastatic non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 363:733–742
6. Nieder C, Dalhaug A, Pawinski A et al (2015) Palliative radiotherapy with or without additional care by a multidisciplinary palliative care team in patients with newly diagnosed cancer: a retrospective matched pairs comparison. *Radiat Oncol* 10:61