

Reduziertes Rezidivrisiko im Bestrahlungsareal durch adjuvante Strahlentherapie bei lymphogen metastasierten malignen Melanomen mit hohem regionärem Rezidivrisiko

Ralf Gutzmer¹ · Hans Christiansen²

Published online: 21 January 2016
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016

Hintergrund Das maligne Melanom (MM) metastasiert häufig initial in die regionären Lymphknoten (LK). Bei Vorliegen von regionären LK-Metastasen ohne Hinweis auf Fernmetastasen ist nach heutigem Wissen eine komplette regionäre Lymphadenektomie indiziert. Die Studie der Trans-Tasman Radiation Oncology Group (TROG) untersuchte den Stellenwert einer postoperativen adjuvanten Radiatio der betreffenden regionären LK-Station.

Patienten und Methode In die Studie wurden Patienten nach kompletter regionärer LK-Dissektion aufgrund von Melanommetastasen mit hohem Rezidivrisiko eingeschlossen. Das Rezidivrisiko wurde als hoch definiert, wenn mindestens ein LK parotideal, mindestens zwei LK zervikal oder axillär und mindestens 3 LK inguinal betroffen waren. Weitere Kriterien waren die Größe des LK (≥ 3 cm zervikal und ≥ 4 cm axillär

oder inguinal) oder das Vorliegen eines Kapseldurchbruchs. In den Jahren 2003 bis 2007 wurden 123 Patienten zur adjuvanten Radiotherapie (davon 109 auswertbar) und 127 zur Beobachtung (davon 108 auswertbar) randomisiert. Die adjuvante Radiotherapie wurde mit 48 Gy in 20 Sitzungen über maximal 30 Tage durchgeführt. Die Nachbeobachtung erfolgte alle 3 Monate in den Jahren 1–2, alle 6 Monate in den Jahren 3–5, danach jährlich. Primärer Endpunkt war ein Rezidiv im Bereich der regionären LK-Station. Darüber hinaus wurden Rezidive in der In-Transit-Region und in entfernten Regionen, Nebenwirkungen der Radiotherapie sowie die Lebensqualität erfasst und ausgewertet.

Ergebnisse Präsentiert wurden in der jetzt vorgelegten Arbeit die Daten der Langzeitnachbeobachtung mit einer medianen Nachbeobachtung von 73 Monaten. Die meisten Rezidive in den regionären LK traten in den ersten 2 Jahren auf (49/57, 86%). Patienten der Beobachtungsgruppe hatten in der regionären LK-Station sowohl signifikant mehr Erstrezidive als auch Rezidive im gesamten Beobachtungszeitraum [Erstrezidive: Hazard Ratio (HR) 0,52; 95%-Konfidenzintervall (KI) 0,39–0,88; $p=0,023$; Gesamtrezidive: HR 0,54; 95 %-KI 0,33–0,89; $p=0,021$]. Die kumulative Inzidenz nach 5 Jahren für die regionäre LK-Station als erstem Rezidivort war 18% in der Bestrahlungsgruppe und 33% in der Beobachtungsgruppe ($p=0,011$). Betrachtet man nur isolierte Rezidive in der regionären LK-Station, dann war der Unterschied mit 8,3% versus 23% noch deutlicher ($p=0,0015$). In Bezug auf Fernmetastasierung, rezidivfreies Überleben und Gesamtüberleben gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen. In Bezug auf Nebenwirkungen fanden sich im Strahlentherapiearm häufiger (geringgradig ausgeprägte) subkutane Fibrosen (HR 2,25; 95 %-KI 1,47–3,46; $p=0,00022$) sowie eine stärkere Umfangsvermehrung der unteren Extremität

Originalpublikation Henderson MA, Burmeister BH, Ainslie J et al (2015) Adjuvant lymph-node field radiotherapy versus observation only in patients with melanoma at high risk of further lymph-node field relapse after lymphadenectomy (ANZMTG 01.02/TROG 02.01): 6-year follow-up of a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 16:1049–1060

✉ Prof. Dr. med. Ralf Gutzmer
Gutzmer.Ralf@mh-hannover.de

✉ Prof. Dr. med. Hans Christiansen
Christiansen.Hans@mh-hannover.de

¹ Haut-Tumor-Zentrums Hannover (HTZH), Medizinische Hochschule Hannover, Carl-Neuberg-Str. 1, 30625 Hannover, Deutschland

² Klinik für Strahlentherapie und Spezielle Onkologie, Medizinische Hochschule Hannover, Carl-Neuberg-Str. 1, 30625 Hannover, Deutschland

nach Behandlung im Leistenbereich (15,0% im Strahlentherapiearm versus 7,7% im Beobachtungsarm; $p=0,014$). Die Patienten im Beobachtungsarm bewerteten die Lebensqualität für die Parameter „physisches Wohlbefinden“ zum 3-Monats-Zeitpunkt und „regionäre Symptome“ zu den 3-, 6- und 12-Monats-Zeitpunkten signifikant besser.

Schlussfolgerung der Autoren Die adjuvante Strahlentherapie reduziert nach Lymphadenektomie das Rezidivrisiko im Bestrahlungsareal signifikant, verändert aber nicht das Gesamtüberleben. Daher sollte eine adjuvante Strahlentherapie bei MM-Patienten mit hohem Rezidivrisiko in Betracht gezogen werden.

Kommentar

Es handelt sich hier um eine hochwertige, prospektive, randomisierte Phase-III-Studie zum Stellenwert der adjuvanten Strahlentherapie nach Resektion von regionären LK-Filialen beim malignen Melanom. Dabei geht es um eine relevante Fragestellung, da Rezidive des MM initial häufig in der regionären LK-Station auftreten. Die 2012 publizierten Daten der vorherigen Auswertung der TROG-02.01-Studie mit einer Nachbeobachtungszeit von 40 Monaten [1] wurde bereits in der S3-Leitlinie des malignen Melanoms der Deutschen Krebsgesellschaft und der AWMF berücksichtigt, welche im Januar 2013 publiziert wurde [2]. Hier heißt es in der Schlüsselempfehlung 3.4.3a mit einem Empfehlungsgrad B und einem Evidenzlevel 1b: „Zur Verbesserung der Tumorkontrolle im Bereich der Lymphknotenstation sollte eine postoperative adjuvante Radiotherapie bei Vorliegen mindestens eines der folgenden Kriterien durchgeführt werden: 3 befallene Lymphknoten, Kapseldurchbruch, Lymphknotenmetastase > 3 cm.“ Weiterhin heißt es in Schlüsselempfehlung 3.4.3c (Empfehlungsgrad A, Evidenzlevel 2b): „Falls die Indikation zur Bestrahlung des Lymphabflussgebietes gestellt wird, soll die Strahlentherapie mit 50–60 Gy in konventioneller Fraktionierung ($5 \times 1,8$ – $2,5$ Gy/Woche) erfolgen“.

Das Feld der Melanomtherapie unterliegt allerdings momentan einem dramatischen Wandel. Während des Rekrutierungszeitraums der Studie gab es nämlich noch keine effektive medikamentöse Therapie. Das hat sich in den letzten Jahren durch die zielgerichteten molekularen Therapien bei BRAF-Mutation und durch die Checkpoint-Inhibitoren geändert. Diese Therapien werden aktuell im Stadium einer inoperablen Metastasierung eingesetzt. Entsprechende Studien in der adjuvanten Situation werden derzeit durchgeführt. Dabei konnte für die adjuvante Ipilimumab-Therapie eine signifikante Verbesserung des rezidivfreien Überlebens gezeigt werden [3]; Daten zum fernmetastasenfreien und Gesamtüberleben

stehen allerdings noch aus. Studien zum adjuvanten Einsatz von Vemurafenib [4] und Dabrafenib plus Trametinib [5] bei Patienten mit BRAF-Mutation haben vollständig rekrutiert und befinden sich in der Behandlungs- bzw. Nachbeobachtungsphase. Adjuvante Studien mit den PD1-Inhibitoren Pembrolizumab [6] und Nivolumab [7] beginnen aktuell mit der Rekrutierung. Im Rahmen dieser Studien ist die adjuvante Strahlentherapie regionärer LK-Stationen nach den o. g. Kriterien zum Teil erlaubt, allerdings auch nicht obligater Bestandteil der Therapie.

Aus radioonkologischer Sicht können in diesem Bereich weitere spannende Subgruppenanalysen erwartet werden, welche hoffentlich zusätzlich Klarheit über den Stellenwert der Strahlentherapie unter Verfügbarkeit und Anwendung moderner Systemtherapien bringen. Erfahrungen aus den Bereichen anderer Tumorentitäten lassen erwarten, dass durchaus damit gerechnet werden kann, dass eine effektivere Systemtherapie den Vorteil einer adjuvanten Strahlentherapie insbesondere auf die lokoregionäre Tumorkontrolle nicht kompensieren kann.

Fazit

Aufgrund der Ergebnisse der kommentierten Studie sollte Patienten/innen mit malignem Melanom und einem hohen regionären Rezidivrisiko derzeit auf jeden Fall eine adjuvante Strahlentherapie entsprechend der aktuellen Leitlinie der DKG und AWMF angeboten werden – außerhalb von Studien sowieso und auch innerhalb von Studien, sofern die Studienprotokolle eine Strahlentherapie nicht ausdrücklich ausschließen.

Es bleibt mit Spannung abzuwarten, wie sich das Feld der adjuvanten Melanomtherapie in den kommenden Jahren aufgrund laufender Studien mit zielgerichteten und immunologischen Therapie entwickeln wird und ob dabei der durch eine lokoregionäre Strahlentherapie erreichbare Gewinn relativiert werden kann.

Ralf Gutzmer und Hans Christiansen, Hannover

Literatur

1. Burmeister BH, Henderson MA, Ainslie J et al (2012) Adjuvant radiotherapy versus observation alone for patients at risk of lymph-node field relapse after therapeutic lymphadenectomy for melanoma: a randomised trial. *Lancet Oncol* 13:589–597
2. S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms“, Version 1.1 – Februar 2013, AWMF-Register-Nummer: 032-024OL. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-0241_S3_Melanom_Diagnostik_Therapie_Nachsorge_2013-02.pdf
3. Eggermont AM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ et al (2015) Adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma (EORTC 18071): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 16:522–530

4. BRIM8: a study of vemurafenib adjuvant therapy in patients with resected cutaneous BRAF mutant melanoma. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01667419>
5. A study of the BRAF inhibitor dabrafenib in combination with the MEK inhibitor trametinib in the adjuvant treatment of High-risk BRAF V600 mutation-positive melanoma after surgical resection. (COMBI-AD). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01682083>
6. Study of Pembrolizumab (MK-3475) versus placebo after complete resection of high-risk stage III Melanoma (MK-3475-054/KEYNOTE-054). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02362594>
7. Efficacy study of nivolumab compared to Ipilimumab in prevention of recurrence of melanoma after complete resection of stage IIIB/c or Stage IV Melanoma (CheckMate 238). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02388906>

Kardiale Toxizität von Trastuzumab in der adjuvanten Therapie von Mammakarzinompatientinnen

Ergebnisse der NCCTG-N9831-Studie

David Krug¹

Published online: 21 January 2016
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016

Hintergrund

Der monoklonale Antikörper Trastuzumab, der gegen den Wachstumsfaktorrezeptor HER2/neu gerichtet ist, wurde 2006 zur adjuvanten Therapie des HER2-positiven Mammakarzinoms in Europa zugelassen. Kardiotoxische Nebenwirkungen von Trastuzumab waren bereits in frühen Studien beschrieben worden, ohne dass deren Mechanismus hätte abschließend geklärt werden können. Die hier kommentierte NCCTG-N9831-Studie sollte eine Nutzen-Risiko-Abwägung der kardiotoxischen Effekte gegenüber den positiven Effekten ermöglichen.

Patienten und Methoden

Die Phase-III-Studie verglich randomisiert drei verschiedene Schemata in der adjuvanten Systemtherapie des HER2-positiven Mammakarzinoms. Alle Frauen erhielten zunächst 4 Zyklen Doxorubicin/Cyclophosphamid. Anschließend bekamen sie entweder 12 Zyklen Paclitaxel (Arm A) oder sequentiell Paclitaxel und Trastuzumab (Arm B) oder simultan Paclitaxel und Trastuzumab, gefolgt von einer Monotherapie mit Trastuzumab (Arm C). Die wöchentliche

Gabe von Trastuzumab erfolgte jeweils über insgesamt ein Jahr. An 1944 Patientinnen wurden jährlich die kardialen Ereignisse, definiert als Herzinsuffizienz NYHA Grad III/IV oder belegte kardiale Todesfälle nach Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz oder Arrhythmie und ungeklärte Todesfälle mit möglichem kardialen Hintergrund analysiert. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 9,2 Jahre. Nach 6 Jahren erfolgte eine abschließende Echokardiographie.

Ergebnisse

Die kumulative Inzidenz kardialer Ereignisse nach 6 Jahren betrug 0,6% in Arm A, 2,8% in Arm B und 3,4% in Arm C. Verglichen mit dem Behandlungsarm ohne Trastuzumab war das Risiko für kardiale Ereignisse damit um den Faktor 2,6 bzw. 3,4 erhöht ($p=0,03$). Insgesamt entwickelten 45/1944 Patientinnen eine Herzinsuffizienz (A: 6, B: 19, C: 20). Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) erholte sich bei 28 dieser Frauen wieder, d. h. die LVEF lag wieder im Normbereich, aber nicht notwendigerweise auf dem Ausgangsniveau; 23 waren beim 6-Jahres-Follow-up noch symptomatisch. Insgesamt ereigneten sich nur 4 kardiale Todesfälle. Risikofaktoren für kardiale Ereignisse waren in den Trastuzumab-Gruppen ein Alter >60 Jahre, eine Baseline-LVEF <65 bzw. <55% und die Einnahme von Antihypertensiva. Es gab keinen Zusammenhang zwischen einer Strahlentherapie und den kardialen Ereignissen.

Schlussfolgerung der Autoren

Kardiale Ereignisse nach einer Behandlung mit Trastuzumab sind insgesamt selten. Die Nutzen-Risiko-Abwägung fällt weiterhin günstig aus.

Originalpublikation Advani PP, Ballman KV, Dockter TJ et al (2015) Long-term cardiac safety analysis of NCCTG N9831 (alliance) adjuvant trastuzumab trial. J Clin Oncol [Epub ahead of print]

✉ Dr. med. David Krug
David.Krug@med.uni-heidelberg.de

¹ Klinik für RadioOnkologie und Strahlentherapie, Universitätsklinikum Heidelberg, Im Neuenheimer Feld 400, 69120 Heidelberg, Deutschland

Kommentar

Die hier vorgestellten Daten zur Kardiotoxizität von Trastuzumab aus der N9831-Studie decken sich prinzipiell mit den Berichten aus anderen prospektiven Studien und einer großen Metaanalyse von 2011 [1]. Dies ist aber wahrscheinlich nur die halbe Wahrheit. Denn als Ausschlusskriterien für die Studie werden nämlich aktive kardiale Begleiterkrankungen sowie eine Anamnese mit Herzinsuffizienz, Arrhythmie, Erkrankungen der Herzklappen, Myokardinfarkt, unkontrollierte arterielle Hypertonie, Perikarderguss und andere nicht näher definierte kardiovaskuläre Erkrankungen genannt. Das mediane Alter der Patientinnen betrug bei der Erstdiagnose 49 Jahre. Zusätzlich wurden für die Auswertung nur Frauen berücksichtigt, die mit der Trastuzumab-Therapie begonnen hatten; das waren 62% der initialen Kohorte. Von diesen erhielt nur ein Drittel die Echokardiographie nach 6 Jahren. Man muss also davon ausgehen, dass eine deutliche Präselektion stattfand. Des Weiteren unterlagen sämtliche Patientinnen engmaschigen kardiologischen Verlaufskontrollen. Tatsächlich legen einige Registerstudien nahe, dass im klinischen Alltag die Inzidenz kardialer Ereignisse unter Trastuzumab-Therapie höher sein könnte, insbesondere bei älteren Frauen und bei kardialen Vorerkrankungen [2, 3].

Zudem stellt die verwendete Definition für kardiale Ereignisse wohl sinnbildlich nur die Spitze des Eisbergs dar. In der Initialpublikation der N9831-Studie, die 2005 gemeinsam mit der NSABP-B-31-Studie im *New England Journal of Medicine* erfolgte [4], ist vermerkt, dass 31,4% der Frauen in beiden Studien die Trastuzumab-Therapie vorzeitig abbrechen. Der häufigste Grund war ein asymptomatischer Abfall der LVEF. In der N9831-Studie hatten immerhin 15 bzw. 19% der Patientinnen einen LVEF-Abfall $\geq 15\%$ in Arm B/C, verglichen mit 10% im Arm A [5]. Auch wenn sich die LVEF bei den Patientinnen mit kardialen Ereignissen in der Mehrzahl der Fälle wieder „erholt“ hatte, so ist aus der NSABP-B-31-Studie bekannt, dass in über der Hälfte der Fälle auch dann noch eine Behandlung der Herzinsuffizienz erfolgte. Auch bei Patientinnen mit asymptomatischem LVEF-Abfall war dies in einem Viertel der Fälle nötig; zudem verblieb die LVEF bei 20% dieser Patientinnen unter 50% [6]. Eine langfristige subklinische kardiale Schädigung, die sich erst später manifestieren könnte, konnte also insbesondere vor dem Hintergrund des vergleichsweise niedrigen Durchschnittsalters der Patientinnen nicht ausgeschlossen werden [7].

Ein Zusammenhang zwischen den kardialen Ereignissen und einer Radiotherapie ließ sich nicht feststellen. Dies wurde bereits in einer vorangegangenen Publikation detailliert beschrieben [8]. Unklar blieb allerdings der Einfluss einer Radiotherapie der Lymphabflusswege entlang der Mammaria interna, die nur 4% der untersuchten Frauen

erhalten hatten. Caussa et al. bearbeiteten diese Fragestellung prospektiv an 106 Patientinnen, von denen nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 28 Monaten 6 eine reversible linksventrikuläre systolische Dysfunktion vom Grad II–III entwickelten, darunter eine im Rahmen eines Myokardinfarkts [9].

Fazit

Höhergradige kardiale Toxizitäten, insbesondere kardiale Todesfälle, sind nach adjuvantem Trastuzumab selten und ihre Häufigkeit scheint nach etwa 2 Jahren ein Plateau zu erreichen. Langfristig kann jedoch eine Interaktion mit anderen kardiovaskulären Risikofaktoren oder auch radiogenen Toxizitäten nicht ausgeschlossen werden. Trastuzumab darf bei Frauen mit einem Niedrigrisikotumor als anthrazyklinfreie Therapie erwogen werden [10]. Eine Radiotherapie der Mammaria-interna-Lymphabflusswege sollte unter laufender Trastuzumab-Gabe nur nach kritischer Überprüfung der Indikation und unter bestmöglicher Herzschonung erfolgen.

David Krug, Heidelberg

Literatur

1. Chen T, Xu T, Li Y et al (2011) Risk of cardiac dysfunction with trastuzumab in breast cancer patients: a meta-analysis. *Cancer Treat Rev* 37:312–320
2. Bowles EJA, Wellman R, Feigelson HS et al (2012) Risk of heart failure in breast cancer patients after anthracycline and trastuzumab treatment: a retrospective cohort study. *J Natl Cancer Inst* 104:1293–1305
3. Chavez-MacGregor M, Zhang N, Buchholz TA et al (2013) Trastuzumab-related cardiotoxicity among older patients with breast cancer. *J Clin Oncol* 31:4222–4228
4. Romond EH, Perez EA, Bryant J et al (2005) Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *New Engl J Med* 353:1673–1684
5. Advani PP, Ballman KV, Dockett TJ et al (2015) Long-term cardiac safety analysis of NCCTG N9831 (Alliance) adjuvant trastuzumab trial. *J Clin Oncol*. JCO.2015.61.8413
6. Romond EH, Jeong J-H, Rastogi P et al (2012) Seven-year follow-up assessment of cardiac function in NSABP B-31, a randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel (ACP) with ACP plus trastuzumab as adjuvant therapy for patients with node-positive, human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 30:3792–3799
7. Telli ML, Hunt SA, Carlson RW, Guardino AE (2007) Trastuzumab-related cardiotoxicity: calling into question the concept of reversibility. *J Clin Oncol* 25:3525–3533
8. Halyard MY, Pisansky TM, Dueck AC et al (2009) Radiotherapy and adjuvant trastuzumab in operable breast cancer: tolerability and adverse event data from the NCCTG Phase III Trial N9831. *J Clin Oncol* 27:2638–2644

9. Causa L, Kirova YM, Gault N et al (2011) The acute skin and heart toxicity of a concurrent association of trastuzumab and locoregional breast radiotherapy including internal mammary chain: a single-institution study. *Eur J Cancer* 47:65–73
10. Tolaney SM, Barry WT, Dang CT et al (2015) Adjuvant paclitaxel and trastuzumab for node-negative, HER2-positive breast cancer. *New Engl J Med* 372:134–141

Langzeitergebnisse zweier verschiedener Behandlungskonzepte mit HDR-Brachytherapie-Boost bei Prostatakarzinomen mit intermediärem Risiko

Nina Seibold¹ · György Kovács¹

Published online: 21 January 2016
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016

Hintergrund Bei der dosiseskalierten Bestrahlung lokal begrenzter Prostatakarzinome ist der High-Dose-Rate-(HDR-)Brachytherapie-Boost inzwischen Standard [1]. Publierte Daten weisen auf bessere Ergebnisse hin, wenn der HDR-Boost zeitgleich mit der perkutanen Bestrahlung (EBRT) appliziert wird [2, 3]. Jedoch werden die optimale Dosis und die Fraktionierung in der Literatur noch diskutiert [1, 4–6]. Die hier kommentierte Arbeit vergleicht zwei verschiedene Behandlungskonzepte von zwei bisher veröffentlichten Phase-II-Studien.

Patienten und Methoden Die Daten von 183 Patienten [123 in der einmalig implantierten Gruppe I, (medianes Follow-up 73 Monate) versus 60 Patienten in der Gruppe II mit HDR-Boost in 2 Fraktionen (medianes Follow-up 99 Monate)] wurden prospektiv bezüglich des klinischen und biochemischen Outcomes analysiert. In der ersten Gruppe folgte auf einen einmaligen HDR-Boost mit 15 Gy eine hypofraktionierte perkutane Bestrahlung (EBRT) mit 37,5 Gy. In der zweiten Gruppe folgte auf die 2-malige HDR-Brachytherapie mit jeweils 10 Gy eine konventionell fraktionierte EBRT mit 45 Gy. Die Implantation wurde

mit transrektalem Ultraschall (TRUS) gesteuert. Die perinealen Templates wurden während der Zeit der HDR-Bestrahlung auf dem Perineum mit Nähten befestigt. Die Computertomographie (CT) ermöglichte die Lagekontrolle der Nadeln. Etwaige Nadeldislokationen wurden korrigiert, bevor die endgültige CT in das Planungssystem transferiert wurde. Das klinische Zielvolumen (CTV) war die Prostata ohne zusätzliche Sicherheitssäume (CTV=Planungszielvolumen,PTV); Rektum, Blase und Urethra wurden konfiguriert. Die Verweildauer der Strahler wurde mit der Inverse-Planning-Simulation-Annealing-(IPSA-) Software optimiert. Die Verschreibungsdosis bezog sich auf die Peripherie des CTV. Es wurde angestrebt, jeweils V100>95%, V150<40% und V200<14% zu halten sowie an der Urethra eine Dmax <118% und an Blase und Rektum eine Dmax <80% zu erreichen. Es wurde keine Androgenablation in den untersuchten Patientenkohorten durchgeführt. Bei allen Patienten wurde der initiale PSA-Wert gemessen und im ersten Jahr alle 3 Monate, in den darauffolgenden 4 Jahren alle 6 Monate und danach einmal jährlich kontrolliert. Prostatabiopsien erfolgten 2 Jahre nach der Strahlentherapie. Die Lebensqualität wurde erhoben und mittels EPIC-Score dokumentiert; therapiebedingte Nebenwirkungen gemäß den CTC Adverse Events v3.0 wurden vermerkt. Die Statistical Analysis Software 9.3 ermöglichte bewährte statistische Methoden wie ROC- und AUC-Analysen, Kaplan-Meier-Auswertung und Log-Rank-Test für das Überleben, das Cox proportional Hazard Model, Hazard Ratio und 95%-Konfidenzintervall.

Originalpublikation Helou J, D'Alimonte L, Loblaw A et al (2015) High dose-rate brachytherapy boost for intermediate risk prostate cancer: long term outcomes of two different treatment schedules and early biochemical predictors success. *Radiother Oncol* 115:84–89

✉ Dr. med. Nina Seibold
nina.seibold@uksh.de

✉ Prof. Dr. med., Dr. med. univ.(H), C.Sc.(H) György Kovács
gyoergy.kovacs@uni-luebeck.de

¹ Bereich interdisziplinäre Brachytherapie, Klinik für Strahlentherapie, Universität zu Lübeck/UKSH CL, Ratzeburger Allee 160, 23538 Lübeck, Deutschland

Ergebnisse Der mediane nPSA (NadirPSA) betrug in der Gruppe I mit der einmaligen HDR-Fraktion 0,08 ng/ml und 0,05 ng/ml in der Gruppe II mit zweimaliger HDR-Brachytherapie, während der PSA_{3y} (PSA nach 3 Jahren) 0,24 ng/ml in der Gruppe I und 0,18 ng/ml in der Gruppe II

mit zweimaligen Fraktionen ergab. Biochemische Rezidive wurden bei 12 Patienten beobachtet: 8/123 Patienten in der Gruppe I mit einmaliger HDR-Brachytherapie und 4/60 Patienten in der Gruppe II mit 2 Fraktionen HDR-Brachytherapie. Das biochemische, rezidivfreie Überleben nach 5 Jahren zeigte keinen signifikanten Unterschied ($p=0,995$) zwischen den beiden Gruppen, auch nicht beim PSA-Verlauf. Bezogen auf die 86%ige Gesamtgenauigkeit wurde ein nPSA $>0,4$ ng/ml als optimaler Grenzwert für die Vorhersage eines biochemischen Rezidivs festgelegt. Niedriges Alter sowie ein hoher initialer PSA-Wert waren in den univariaten Analysen signifikante prädiktive Faktoren für einen höheren PSA_{3y}; in den multivariaten Analysen blieb jedoch nur das Alter signifikant ($p=0,0321$).

Schlussfolgerung der Autoren Die Ergebnisse in beiden Behandlungsgruppen waren gleich. Der nPSA $<0,4$ ng/ml ist ein starker prädiktiver Faktor für ein niedriges biochemisches Rezidivrisiko ($p=0,0001$).

Kommentar

Obwohl ein HDR-Brachytherapie-Boost zur EBRT das Outcome bei Patienten mit einem lokal begrenzten Prostatakarzinom wegen der lokalen Dosisescalation verbessert [1–3], gibt es auch jetzt noch keine zuverlässigen Daten bezüglich der optimalen Dosis und Fraktionierung der Brachytherapie [4–6].

Deutsch et al. zeigten einen Überlebensvorteil zugunsten des HDR-Brachytherapie-Boosts im Vergleich zur alleinigen sehr hoch dosierten perkutanen Bestrahlung mit IMRT-Technik (86,4 Gy; [7]). Man muss zusätzlich berücksichtigen, dass die üblichen Berechnungen der biologischen Äquivalenzdosen lediglich die verschriebenen HDR-Dosen in Betracht ziehen. Es stehen auch keine zuverlässigen biologisch äquivalenten Berechnungen für die HDR-Brachytherapie zur Verfügung, obwohl immer wieder Berechnungsmethoden für die BED bei der Seed-Brachytherapie empfohlen werden [8], die die kontinuierlich höhere Dosis im Nahbereich der Nadeln sowie den steilen Dosisabfall der Strahler berücksichtigen.

Des Weiteren zeigte sich bei der Analyse der Literaturdaten, dass die Fraktionierung bei der Behandlung von Prostatakarzinomen nicht das Entscheidende ist. Die Höhe der applizierten biologisch effektiven Dosis scheint wichtiger zu sein [9, 10]. Beide Behandlungskonzepte der

hier vorgestellten Arbeit hatten vergleichbare BED-Werte (90 Gy mit einmaligem HDR-Boost + hypofraktionierter perkutaner Bestrahlung versus 86,7 Gy mit zweimaligem HDR-Boost + konventionell fraktionierter perkutaner Bestrahlung). So ist es nicht überraschend, dass beim Effekt beider Behandlungskonzepte keine signifikanten Unterschiede gefunden wurden. Auch wenn die BED-Werte nicht berechnet und die Unterschiede der BED nicht diskutiert wurden, liefert die Arbeit einen wichtigen Beitrag zur Diskussion über die verschiedenen Methoden der Strahlentherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom.

Nina Seibold und György Kovács, Lübeck

Literatur

- Hoskin PJ, Colombo A, Henry A et al (2013) GEC/ESTRO recommendations on high dose rate afterloading brachytherapy for localized prostate cancer: an update. *Radiother Oncol* 107:325–332 <http://dx.doi.org/10.1016/j.radonc.2013.05.002>
- Pieters BR, Van de Kamer JB, Van Herten YRJ et al (2008) Comparison of biologically equivalent dose-volume parameters for the treatment of prostate cancer with concomitant boost IMRT versus IMRT combined with brachytherapy. *Radiother Oncol* 88:46–52
- Hoskin PJ, Rojas AM, Bownes PJ et al (2012) Randomized trial of external beam radiotherapy alone or combined with high-dose-rate brachytherapy boost for localized prostate cancer. *Radiother Oncol* 103:217–222
- Yamada Y, Rogers I, Demanes DJ et al (2012) American Brachytherapy Society consensus guidelines for high-dose-rate prostate brachytherapy. *Brachytherapy* 11:20–32
- Morton G, Loblaw A, Cheung P et al (2011) Is single fraction 15 Gy the preferred high dose-rate brachytherapy boost dose for prostate cancer? *Radiother Oncol* 100:463–467
- Morton GG, Loblaw A, Sankrecha R et al (2010) Single-fraction high dose-rate brachytherapy and hypofractionated external beam radiotherapy for men with intermediate-risk prostate cancer: analysis of short- and medium-term toxicity and quality of life. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 77:811–817
- Deutsch I, Zelefsky MJ, Zhiang Z et al (2010) Comparison of PSA relapse-free survival in patients treated with ultra-high-dose IMRT versus combination of HDR brachytherapy and IMRT. *Brachytherapy* 9:313–318
- Pritz J, Forster KM, Saini AS et al (2012) Providing a fast conversion of total dose to biological effective dose (BED) for hybrid seed brachytherapy. *J Appl Clin Med Phys* 13:24–32
- Sanfilippo NJ, Cooper BT (2014) Hypofractionated radiation therapy for prostate cancer: biologic and technical considerations. *Am J Clin Exp Urol* 2:286–293
- Brenner DJ, Hall EJ (1999) Fractionation and protraction for radiotherapy of prostate carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 43:1095–1101