

Postoperative Radiotherapie des Endometriumkarzinoms

Gründlichere und evidenzbasierte Aufarbeitung der Daten weiterhin erforderlich

Simone Marnitz¹

Online publiziert: 17. März 2016
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016

Zielsetzung Meyer et al. [1] bewerten aus Sicht der American Society of Clinical Oncology (ASCO) die im Jahre 2014 publizierten Empfehlungen der American Society for Radiation Oncology (ASTRO).

Studiendesign Es erfolgte eine erneute Literaturrecherche (MEDLINE) für die Zeit vom 1. September 2011 bis zum 10. September 2014. Die ASCO kommentierte zusätzlich.

Ergebnisse Eine Übereinstimmung der Empfehlungen von ASTRO und ASCO 79% wurde angegeben, keine substantiellen Abweichungen von der bereits verfügbaren Empfehlung wurden formuliert.

Schlussfolgerung der Autoren Die vorhandenen ASTRO-Empfehlungen wurden mit entsprechenden ASCO-Kommentaren versehen. Zusammengefasst die Empfehlungen im Einzelnen: (1) Der Verzicht auf eine adjuvante Therapie wird empfohlen bei positiver Uterusbiopsie ohne Tumornachweis im Hysterektomiepräparat sowie bei pT1a G1/2, unabhängig davon, ob eine Lymphonodektomie (LNE) durchgeführt wurde oder nicht. (2) Die alleinige vaginale Brachytherapie (VBT) sollte „erwogen“ werden bei pT1aG1/G2 mit weiteren Risiko-

faktoren wie Alter > 60 Jahre und/oder Lymphgefäßinvasion (LSVI) sowie pT1aG3 nach Lymphonodektomie [2] ohne Nachweis von Lymphknotenmetastasen [3]. Die VBT sollte durchgeführt werden bei pT1b G1/G 2 sowie pT1a G3 und >pT1b, insbesondere nach „comprehensive nodal assessment“. (3) Postoperative perkutane Strahlentherapie wird empfohlen für pT1b G3 und solche mit pT1b und zervikaler Stromainvasion jeglichen Differenzierungsgrads. Des Weiteren für pT1b G1–2, wenn >60 Jahre und/oder LSVI [ASCO-Kommentar: VBT mag eine bessere Alternative für diese Patienten sein, insbesondere, wenn chirurgisches Staging adäquat war und die Lymphknoten (LK) negativ sind]. Sie wird empfohlen bei Patientinnen mit positiven LK, Serosabefall oder Befall der Ovarien, Tuben, Vagina, Blase, Tuben, Vagina, Blase oder des Rektums zur Durchführung einer perkutanen Strahlen- und Chemotherapie (ASCO-Kommentar: Beste Evidenz existiert für die Chemotherapie, Strahlentherapie kann erwogen werden). (4) Der alleinige Einsatz der Chemotherapie kann erwogen werden bei positiven LK oder Serosabefall oder Befall der Ovarien, Tuben, Vagina, Blase, Tuben, Vagina, Blase und des Rektums, basierend auf pathologischen Risikofaktoren für pelvine Rezidive. (5) Die Strahlentherapie ohne Chemotherapie kann erwogen werden bei positiven LK, Serosabefall oder Befall der Ovarien, Tuben, Vagina, Blase, Tuben, Vagina, Blase, Rektum, basierend auf pathologischen Risikofaktoren für pelvine Rezidive (ASCO-Kommentar: Patientinnen haben nach Chemotherapie ein verbessertes Überleben im Vergleich zur Strahlentherapie allein). (6) Für den kombinierten Einsatz der VBT zusätzlich zur perkutanen Strahlentherapie belegen keine Daten einen Benefit. (7) Integration der Chemotherapie in die Strahlentherapie im Stadium I–III: Empfohlen wird eine simultane Radiochemotherapie (ASCO-Kommentar: Derzeit limitierte Evidenz für diese Empfehlungen, es werden

Originalpublikation Meyer LA, Bohlke K, Powell MA et al (2015) Postoperative radiation therapy for endometrial cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice guideline endorsement of the American Society for Radiation Oncology evidence-based guideline. *J Clin Oncol* 33:2908–2913

✉ Prof. Dr. Simone Marnitz M.D.
simone.marnitz-schulze@uk-koeln.de

¹ Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie, CyberKnife Centrum, Medizinische Fakultät der Universität Köln, Kerpener Str. 62, 50937 Köln, Deutschland

die Daten von prospektiv randomisierten Studien erwarten. Ein sequentielles Vorgehen ist ebenfalls denkbar, Daten für ein „Sandwich“-Verfahren sind limitiert).

Kommentar

Im Land der Cancer Center hätte man auf der Ebene großer Fachgesellschaften **eine** gemeinsame Therapieempfehlung von Gynäkologen, medizinischen Onkologen, Radioonkologen und Pathologen erwartet. Die zeitaufwändige nachträgliche Recherche der bereits vorhandenen ASTRO-Empfehlung [4] und die vorliegende Publikation wären damit überflüssig gewesen. Umso bemerkenswerter ist, dass das *Journal of Clinical Oncology* dieses inhaltlich mäßige „Endorsement“ als Originalpublikation akzeptiert hat. Wegen des Fokus entweder auf die Strahlentherapie oder auf die Chemotherapie weist die vorliegende Arbeit gravierende Mängel auf. Die zusätzlichen ASCO-Kommentare entbehren einer soliden Datengrundlage bzw. sind fehlinterpretiert. Im Einzelnen:

- Es wird auf die überschaubaren Fälle mit inzidentiellem Nachweis mittels Probeentnahmen (PE) aus dem Uterus, aber negativer Histologie im Hysterektomie-(HE-)Präparat hingewiesen.
- Die klaren Vorteile minimal-invasiver Techniken der HE, insbesondere bei dem adipösen Patientengut mit multiplen Komorbiditäten, werden nicht erwähnt, obwohl hier die einzige Level-I-Evidenz in der gesamten Behandlung des Endometriumkarzinoms vorliegt.
- Die Indikationen für die Vaginale Brachytherapie (VBT) sind nachvollziehbar, die zusätzlichen Risikofaktoren wie Alter und LSVI spielen für die deutsche Leitlinie keine Rolle. Der Terminus LSVI meint entweder Lymphgefäßangiose (L) oder Hämangioinvasion (V) oder die Kombination von L und V.
- LICAM (L1 cell adhesion molecule), ein neuerer, unabhängiger Prognosefaktor, wurde hingegen überhaupt nicht diskutiert [5]. LICAM korreliert mit einem höheren systemischen Progressionsrisiko und könnte bezüglich der Empfehlungen für ein operatives Staging auf der einen und einer adjuvanten Systemtherapie auf der anderen Seite helfen. Wie bei anderen gynäkologischen Karzinomen stellt auch der Lymphknotenbefall beim Endometriumkarzinom einen wichtigen Prognosefaktor dar. Auf Basis der Daten der ASTEC-Gruppe ist die Lymphonodektomie im Stadium I und II weitgehend verlassen worden, andere Gruppen wie die Kollegen der Mayo-Klinik [6] und die japanische Gruppe der SEPAL-Studie [7] favorisieren sie nach wie vor, da sie die einzige valide Option ist, einen Lymphknotenbefall auszuschließen und ein adäquates adjuvantes Konzept in die Therapie einzubringen [8].
- Die alleinige VBT bei lokal fortgeschrittenen Befunden >pT1b nach „comprehensive nodal assessment“ erstaunt, zumal dies den Daten der randomisierten Studien widerspricht. Diese hatten für diese Patientengruppen eine signifikante Reduktion des Sterberisikos (4-Jahres-Risiko von 26% vs. 12%) und eine signifikante Verbesserung des progressionsfreien Überlebens (PFS) durch den Einsatz der externen Radiotherapie (EBRT) belegt [9, 10]. Der Begriff des „comprehensive nodal assessment“ ist übrigens nicht definiert und eher eine gefühlte Sicherheit. Selbst Patientinnen mit negativem Lymphknotenbefund und <50% Myometriuminfiltration, aber G3, weisen ein Risiko von >2% für eine „Skip“ bei der paraaortalen Metastasierung auf [11].
- Die Validität des Gradings als Grundlage für eine Risikostratifizierung ist kritisch zu hinterfragen. Als Ergebnis des zentralen Reviews des Gradings in der PORTEC-2-Studie war nach zentraler Pathologiebefundung ein Shift bei G2 von 44 auf 9% zu verzeichnen gewesen [12].
- Als Behelfskonzept wurden verschiedenste Risikogruppierungen angesprochen. Als Patientinnen mit hohem Rezidivrisiko gelten bei Aalderset al. [13] solche mit FIGO IB (alte Klassifikation IC) G3, in der PORTEC-Studie solche mit mindestens zwei der Risikofaktoren (RF) Myometriuminfiltration >50%, G3 oder Alter über 60 Jahre sowie nach GOG-99 [16] drei RF unabhängig vom Alter, zwei RF, wenn ≥ 50 Jahre und mindestens ein RF bei Patientinnen >70 Jahre. Allen Einteilungen gemein ist, dass das lokoregionäre Rezidivrisiko von ca. 5% einer Patientin mit niedrigem Risiko auf bis 23% erhöht ist. Daran wird die Indikation für eine perkutane Strahlentherapie z. T. festgemacht, aber gleichzeitig wieder in Frage gestellt unter Verweis auf die alten randomisierten Studien, die für Patientinnen im Stadium I/II keinen Überlebensvorteil durch die EBRT ergaben, dabei aber auch nicht die statistische Power aufwiesen, was selten erwähnt wird [9, 10]. Die signifikante Verbesserung der lokoregionären Kontrolle ist ein wichtiger, aber insbesondere von den medizinischen Onkologen ein gern ignoriertes Endpunkt.
- Der Verzicht auf eine EBRT bei pT1b G1–2 bei einer Patientin >60 Jahre und/oder LSVI ist nachvollziehbar, aber nicht mit Daten belegt.
- Die ASTRO empfiehlt für Patientinnen mit positiven LK oder Serosabefall oder Befall der Ovarien, Tuben, Vagina, Blase, Tuben, Vagina, Blase und Rektum die perkutane Strahlentherapie und Chemotherapie. Hier werden Patientinnen mit einer intraabdominellen Aussaat und solche mit Lymphknotenmetastasen (LKM) in einer Gruppe zusammengefasst. Dies sind Patientinnen mit unstrittig hohem Risiko, und zwar sowohl für lokoregionäre Rezidive als auch für hämato-

gene Metastasen [14]. Insofern liegt es nahe, beides zu indizieren. Allerdings ist ein isolierter Vaginalbefall anders als eine intraabdominelle Metastasierung zu werten. Für erstere Situation kann eine Strahlentherapie sinnvoll sein und Letztere ist sicher unstrittig eine Indikation zur Systemtherapie.

- Davon abzugrenzen ist die Gruppe von Patientinnen mit pelvinen LK-Metastasen. Unerwähnt von der ASTRO und der ASCO-Gruppe bleibt, dass zwei große randomisierte Studien, die den Werte der Chemo- gegen denjenigen der Strahlentherapie verglichen, negativ ausfielen [15]. Die einzige Studie, die auf den ersten Blick eine Überlegenheit von Chemo- gegenüber Strahlentherapie bei nodalpositiven Patientinnen beschreibt, ist die GOG-122-Studie [16]. Eingeschlossen wurden hier Patientinnen mit LK-Metastasen, aber auch solche mit makroskopischem Resttumor, so dass es sich nicht um ein Adjuvanzstudie handelt. Die GOG-122-Studie verglich eine toxische Chemotherapie mit der nichtindizierten Ganzabdomenbestrahlung. Wieso dieses Setting gewählt wurde, bleibt Geheimnis der GOG. Die Ganzabdomenbestrahlung war erwartungsgemäß toxisch, führte zu Therapieunterbrechungen und insuffizienten Dosierungen. Eine „Quality-of-life“- (QOL-) Analyse der Studie [17] riet wegen der hohen Polyneuropathieraten davon ab, diese Chemotherapie bei Patientinnen einzusetzen, die „mit Händen und Füßen arbeiten“. An der GOG-Studie die Überlegenheit der adjuvanten Chemotherapie gegenüber der Strahlentherapie festzumachen, geht an den Ergebnissen der Studie vorbei.
- Eine valide Therapieempfehlung für die nichtendometrioiden Karzinome gibt es nicht.
- Für diese Empfehlungen fehlen klare Evidenzen, siehe ASCO-Kommentar: Beste Evidenz existiert für die Chemotherapie, Strahlentherapie kann erwogen werden.
- Für diese Empfehlungen fehlen klare Evidenzen, siehe ASCO-Kommentar: VBT mag eine bessere Alternative für diese Patienten sein, insbesondere, wenn chirurgisches Staging adäquat war und die Lymphknoten (LK) negativ sind.
- Der zusätzliche Benefit der VBT, wenn eine suffiziente EBRT unter Einschluss des Scheidenstumpfs durchgeführt wird, ist nicht belegt, deshalb kann diese Empfehlung nachvollzogen werden. Lediglich eine SEER-Analyse kommt zu anderen Schlüssen [18].
- Die interessante Frage, wie denn Chemo- und Strahlentherapie kombiniert werden sollen, wird in der kommentierten Übersicht nicht auf der Basis der Datelage diskutiert. Es liegen sowohl Empfehlungen für die sequentielle Applikation von Radiotherapie und Chemotherapie [19], die simultane Applikation [20] und auch das Sandwich-Verfahren (Chemotherapie-Strahlentherapie-Chemotherapie) vor [21].

Fazit

Von den Autoren der vorliegenden Publikation hätte man sich eine gründlichere und evidenzbasierte Aufarbeitung zur Therapie des Endometriumkarzinoms gewünscht. In Zukunft wäre der ASTRO, ASCO und GOG zu einer gemeinsamen Therapieempfehlung zu raten. Die vorliegende Arbeit enttäuscht die Erwartungen.

Simone Marnitz, Köln

Einhaltung ethischer Richtlinien

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

Literatur

1. Meyer LA, Bohlke K, Powell MA, Fader AN, Franklin GE, Lee LJ, Matei D, Coallier L, Wright AA (2015) Postoperative radiation therapy for endometrial cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Endorsement of the American Society for Radiation Oncology Evidence-Based Guideline. *J Clin Oncol* 33:2908–2913
2. Hillner BE, Smith TJ, Desch CE (2000) Hospital and physician volume or specialization and outcomes in cancer treatment: importance in quality of cancer care. *J Clin Oncol* 18:2327–2340
3. Gaudineau A, Weitbruch D, Quetin P, Heymann S, Petit T, Volkmar P, Bodin F, Velten M, Rodier JF (2012) Neoadjuvant chemoradiotherapy followed by surgery in locally advanced squamous cell carcinoma of the vulva. *Oncol Lett* 4:719–722
4. 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.
5. Bosse T, Nout RA, Stelloo E, Dreef E, Nijman HW, Jurgentliemk-Schulz IM, Jobsen JJ, Creutzberg CL, Smit VT (2014) L1 cell adhesion molecule is a strong predictor for distant recurrence and overall survival in early stage endometrial cancer: pooled PORTEC trial results. *Eur J Cancer* 50:2602–2610
6. Kumar S, Podratz KC, Bakkum-Gamez JN, Dowdy SC, Weaver AL, McGree ME, Cliby WA, Keeney GL, Thomas G, Mariani A (2014) Prospective assessment of the prevalence of pelvic, paraaortic and high paraaortic lymph node metastasis in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 132:38–43
7. Todo Y, Kato H, Kaneuchi M, Watari H, Takeda M, Sakuragi N (2010) Survival effect of para-aortic lymphadenectomy in endometrial cancer (SEPAL study): a retrospective cohort analysis. *Lancet* 375:1165–1172
8. ASTEC study group, Kitchener H, Swart AM, Qian Q, Amos C, Parmar MK (2009) Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study. *Lancet* 373:125–136
9. Creutzberg CL, van Putten WL, Koper PC, Lybeert ML, Jobsen JJ, Warlam-Rodenhuis CC, De Winter KA, Lutgens LC, van den Bergh AC, van de Steen-Banasik E et al (2000) Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage-I endometrial carcinoma: multicentre randomised trial. PORTEC Study Group. *Post Operative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma. Lancet* 355:1404–1411

10. Keys HM, Roberts JA, Brunetto VL, Zaino RJ, Spirtos NM, Bloss JD, Pearlman A, Maiman MA, Bell JG, Gynecologic Oncology G (2004) A phase III trial of surgery with or without adjunctive external pelvic radiation therapy in intermediate risk endometrial adenocarcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 92:744–751
11. Boronow RC (2008) Endometrial cancer and lymph node surgery: the spins continue—a case for reason. *Gynecol Oncol* 111:3–6
12. Nout RA, Smit VT, Putter H, Jurgenliemk-Schulz IM, Jobsen JJ, Lutgens LC, van der Steen-Banasik EM, Mens JW, Slot A, Kroese MC 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
13. Aalders J, Abeler V, Kolstad P, Onsrud M (1980) Postoperative external irradiation and prognostic parameters in stage I endometrial carcinoma: clinical and histopathologic study of 540 patients. *Obstet Gynecol* 56:419–427
14. ASTEC/EN.5 Study Group, Blake P, Swart AM, Orton J, Kitchener H, Whelan T, Lukka H, Eisenhauer E, Bacon M, Tu D et al (2009) Adjuvant external beam radiotherapy in the treatment of endometrial cancer (MRC ASTEC and NCIC CTG EN.5 randomised trials): pooled trial results, systematic review, and meta-analysis. *Lancet* 373:137–146
15. Hogberg T (2008) Adjuvant chemotherapy in endometrial carcinoma: overview of randomised trials. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 20:463–469
16. Randall ME, Filiaci VL, Muss H, Spirtos NM, Mannel RS, Fowler J, Thigpen JT, Benda JA, Gynecologic Oncology Group Study (2006) Randomized phase III trial of whole-abdominal irradiation versus doxorubicin and cisplatin chemotherapy in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 24:36–44
17. Bruner DW, Barsevick A, Tian C, Randall M, Mannel R, Cohn DE, Sorosky J, Spirtos NM (2007) Randomized trial results of quality of life comparing whole abdominal irradiation and combination chemotherapy in advanced endometrial carcinoma: a gynecologic oncology group study. *Qual Life Res* 16:89–100
18. Rossi PJ, Jani AB, Horowitz IR, Johnstone PA (2008) Adjuvant brachytherapy removes survival disadvantage of local disease extension in stage IIIC endometrial cancer: a SEER registry analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 70:134–138
19. Hogberg T, Signorelli M, de Oliveira CF, Fossati R, Lissoni AA, Sorbe B, Andersson H, Grenman S, Lundgren C, Rosenberg P et al (2010) Sequential adjuvant chemotherapy and radiotherapy in endometrial cancer—results from two randomised studies. *Eur J Cancer* 46:2422–2431
20. Greven K, Winter K, Underhill K, Fontenesi J, Cooper J, Burke T, Radiation Therapy Oncology Group (2004) Preliminary analysis of RTOG 9708: adjuvant postoperative radiotherapy combined with cisplatin/paclitaxel chemotherapy after surgery for patients with high-risk endometrial cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 59:168–173
21. Alvarez Secord A, Havrilesky LJ, Bae-Jump V, Chin J, Calingaert B, Bland A, Rutledge TL, Berchuck A, Clarke-Pearson DL, Gehrig PA (2007) The role of multi-modality adjuvant chemotherapy and radiation in women with advanced stage endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 107:285–291

Deeskalation der Radiochemotherapie bei prognostisch günstigen HPV-assoziierten Plattenepithelkarzinomen des Oropharynx

R. M. Hermann¹ · H. Christiansen²

Online publiziert: 15. Februar 2016
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016

Hintergrund und Ziel HPV-assoziierte oropharyngeale Karzinome gelten mittlerweile als eine eigenständige onkologische Entität mit besserer Prognose als die durch Tabak oder Alkohol bedingten Karzinome dieser Region. In der vorliegenden Phase-II-Studie prüfte eine amerikanische Studiengruppe prospektiv, ob die wiederholt beschriebene höhere Sensibilität auf Radiochemotherapie (RCT) dieser Entität eventuell eine Reduktion der Strahlen- bzw. Cisplatin-Dosis im Sinne einer Deeskalation der RCT rechtfertigt.

Studiendesign Einschlusskriterien waren histologisch gesicherte Plattenepithelkarzinome des Oropharynx oder zervikale Lymphknotenmetastasen von unbekanntem Primärtumoren (CUP) cT0–3 cN0–2c cM0 mit Positivität für HPV (in der Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung, FISH) oder p16 (immunhistochemisch >70% positive Zellen). Weitere Bedingung war bei aktuellen Rauchern ein Konsum von weniger als 10 Packungsjahre (pack years). Bei

Exrauchern, die mindestens 5 Jahre zuvor das Rauchen aufgegeben hatten, durften damals auch bis zu 30 pack years konsumiert worden sein. Die Tumoren wurden mit 60 Gy bei 2 Gy Einzeldosis mittels IMRT bestrahlt, die elektiven Lymphabflüsse mit bis zu 54 Gy. Simultan wurde Cisplatin 30 mg/m² Körperoberfläche wöchentlich appliziert (insgesamt 6 Zyklen). Bei Kontraindikationen gegenüber Cisplatin wurde auf eine Alternative mit Cetuximab, Carboplatin oder Carboplatin/Taxol umgestellt. Ein klinisches Restaging erfolgte 4–8 Wochen nach Abschluss der RCT, ein chirurgisches Restaging mit Biopsie aus der ehemaligen Primariusregion 6–12 Wochen post RCT. Bei histologisch noch positiver Biopsie wurde eine Nachoperation mit dem Ziel der R0-Resektion möglichst mit Organerhalt nach Maßgabe der HNO-Chirurgen erforderlich. Alle Patienten mit initial klinisch positiven Lymphknoten erhielten nach RCT eine selektive Neckdissektion unabhängig vom klinischen Ansprechen. Primärer Endpunkt der Phase-II-Studie war die histopathologisch komplette Remission (pCR).

Ergebnisse Insgesamt wurden 43 Patienten in die Studie eingeschlossen und ausgewertet. Das mittlere Alter betrug 61 Jahre, fast 90% waren männlich, über 80% Nichtraucher und 15% < pack years; 64% waren HPV- und p16-positiv, 36% HPV-negativ und p16-positiv. Bei 36% war der Primarius in der Tonsille, bei 59% im Zungengrund lokalisiert. Nur 5% litten an einem zervikalen CUP. Fast 80% der Primärtumoren waren cT1/2, weniger als 10% cN0 und 20% cN2b. Alle Patienten erhielten die geplante Bestrahlungsdosis, 93% mehr als 4 Zyklen Cisplatin. Hinsichtlich der von den Patienten berichteten Toxizität standen v. a. die Xerostomie, Dysphagie, Appetitverlust, Fatigue und Nausea im Vordergrund. Insgesamt 39% benötigten eine Ernährungssonde, im Mittel für 15 Wochen. Die hämatologische Toxizität spielte nur eine untergeordnete Rolle.

Originalpublikation Chera BS, Amdur RJ, Tepper J et al (2015): Phase 2 trial of de-intensified chemoradiation therapy for favorable-risk human papillomavirus-associated oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 93:976–985

✉ PD Dr. med. R. M. Hermann
hermann@strahlentherapie-westerstede.com

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

¹ Zentrum für Strahlentherapie, Mozartstr. 30, 26655
Westerstede, Deutschland

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

Bei einer Nachbeobachtung von 14,6 Monaten lebten alle Patienten tumorfrei. Bezüglich der Primärtumoren waren 98% sowohl in klinischer als auch in pathologischer CR, bezüglich der Lymphknotenmetastasen 60% bzw. 84%. Insgesamt wurde bei 86% der Patienten eine pCR erreicht. Von den 6 Patienten mit histopathologisch partieller Remission zeigte die Hälfte residuelle Tumorfoci von <1 mm.

Schlussfolgerungen der Autoren Angenommen wurde erfahrungsgemäß eine pCR-Rate von 87% nach Standarddosierung der RCT. Diese wurde in der Studie erreicht. Allerdings lag die Nachbeobachtungszeit noch unter 2 Jahren, so dass der Effekt auf das Langzeitüberleben noch spekulativ bleibt. Die akute Toxizität zeigte sich günstiger als nach Standarddosierung der RCT. Langzeittoxizitätsanalysen liegen noch nicht vor.

Kommentar

HPV-assoziierte oropharyngeale Karzinome sind mittlerweile unstrittig als eigene klinische Entität zu verstehen. Im Unterschied zu den durch die klassischen Noxen Tabak und Alkohol induzierten Karzinome scheint insbesondere das lymphoepithelial retikulierte Kryptenepithel der Gaumensillan und des Zungengrunds von der onkogenen Transformation durch die HPV-Hochrisikotypen betroffen zu sein [1]. Die eigentlich für die Prävention von Zervixkarzinomen entwickelten Vakzine gegen die Hochrisiko-HPV können wahrscheinlich einer solchen Karzinogenese im HNO-Bereich ebenfalls vorbeugen [2]. Klinisch entscheidend ist das mittlerweile in vielen Untersuchungen gefundene bessere Therapieansprechen und auch die günstigere Prognose dieser Tumoren, insbesondere im Rahmen einer RCT [3]. Insofern sind prospektive Untersuchungen zur Deeskalation der kurativen RCT bei diesem Patientenkollektiv mit dem Ziel, die therapieassoziierte Morbidität bei unbeeinträchtigten Kurationsraten zu senken, sinnvoll. Ein solches Konzept findet bereits jetzt bei einer anderen virusassoziierten Tumorentität, nämlich beim EBV-assoziierten undifferenzierten Nasopharynxkarzinom, Anwendung. Dieses kommt in Deutschland und Europa v. a. bei Kindern und Jugendlichen vor. Im Rahmen der Therapieoptimierungsstudien der Gesellschaft für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie (GPOH) wird in diesen Fällen unter der Voraussetzung einer adjuvanten Interferontherapie bereits jetzt lediglich eine Gesamtdosis von 60 Gy eingestrahlt und bei Erreichen einer pCR durch die neoadjuvante Chemotherapie die Strahlendosis weiter auf 54 Gy deeskaliert [4]. Auch bei erwachsenen Patienten wurde bereits über erste Erfahrungen mit einer solchen Dosisdeeskalation bei dieser Tumorentität berichtet [5].

Die vorliegende, kleine Phase-II-Studie zeigt in diesem Zusammenhang bei prognostisch günstigen, HPV-assoziierten Plattenepithelkarzinomen des Oropharynx eine beeindruckende und ermutigende pCR-Rate von fast 90% nach normofraktionierten 60 Gy mit einer nach dem Verständnis der amerikanischen Studiengruppe auch deeskalierten simultanen Chemotherapie mit Cisplatin mono. Statt der dort üblichen $3 \times 100 \text{ mg/m}^2$ Körperoberfläche wurde die Dosis auf $6 \times 30 \text{ mg/m}^2$ Körperoberfläche fast halbiert. Dennoch dürfen diese Daten bisher nur zur Generierung von Hypothesen interpretiert werden; vor einer direkten Umsetzung in die klinische Praxis wird aus methodischen Gründen explizit gewarnt. Als Endpunkt ist die pCR zwar aussagekräftiger als eine klinische CR, es fehlt aber noch der direkte randomisierte Vergleich mit einem Kontrollarm in standarddosierter RCT, um eine onkologische Nichtunterlegenheit hinsichtlich Überleben beweisen zu können. Dies ist unabdingbar, bevor eine Dosisdeeskalation zum Standard erklärt werden kann. Weiterhin sollte auch randomisiert die gut begründbare Annahme einer geringeren therapieassoziierten Toxizität durch die Deeskalation prospektiv getestet werden: Sind Unterschiede in der Toxizität messbar und wirken sich diese auch tatsächlich auf die Lebensqualität der Patienten aus? Erst dann wäre die Deeskalation nicht allein onkologisch sicher, sondern würde den Patienten auch eine spürbare Erleichterung bieten. Zudem ist natürlich langfristig interessant, ob die Dosis noch weiter als auf 60 Gy reduziert werden kann, zumindest bei einigen Subgruppen mit geringer Tumorlast, zum Beispiel abhängig von prognostischen Markern oder dem Therapieansprechen unter der Behandlung – analog zum Vorgehen beim EBV-assoziierten, undifferenzierten Nasopharynxkarzinom.

In den USA rekrutiert in diesem Zusammenhang bereits eine Phase-III-Studie für die adjuvante Situation nach transoraler R0-Resektion eines nodalpositiven Oropharynxkarzinoms mit extranodaler Ausbreitung [6]: Hierbei wird eine Bestrahlung mit 60 Gy gegen eine RCT mit Cisplatin $6 \times 40 \text{ mg}^2$ randomisiert. Insgesamt sollen 496 Patienten aufgenommen werden. Einen anderen Ansatz verfolgt der Sinai Robotic Surgery Trial für HPV-positive Oropharynxkarzinome: Zur Deeskalation wird auf eine adjuvante Behandlung nach R0-Resektion eines „Low risk“-Tumors [pT1–2, pN1–pN2b, L0, Pn0, <3 befallene Lymphknoten, kein „extracapsular spread“ (ECS), kein Befall über Level III] verzichtet [7].

Abschließend ist bezüglich des im Rahmen der Arbeit geschilderten Studienkonzepts kritisch die bei allen Patienten regelhaft durchgeführte post-RCT-Neckdissektion zu hinterfragen, die auch bei Patienten mit einer CR erfolgt. Dieses Vorgehen ist allein wegen des Endpunkts der Studie (pCR) und zugunsten der onkologischen Sicherheit zu erklären, würde aber bei einer direkten Übertragung des

Studienprotokolls in die tägliche klinische Praxis eine erhebliche Übertherapie bedeuten, die nicht durch Studienergebnisse gerechtfertigt ist [8].

Fazit

- HPV-assoziierte oropharyngeale Karzinome sind eine eigene klinische Entität mit besserem Therapieansprechen und günstigerer Prognose, insbesondere im Rahmen einer RCT.
- Vor diesem Hintergrund erscheinen Forschungsansätze zur Therapieoptimierung der RCT durch Dosisdeeskalation plausibel, um therapieassoziierte Morbiditäten bei unverändert hohen Kurationsraten zu verringern.
- Solche Therapiekonzepte dürfen derzeit nur im Rahmen kontrollierter klinischer Studien erprobt werden. Solange keine neuen Ergebnisse aus prospektiven, randomisierten Studien vorliegen, sollten auch HPV-positive Kopf-Hals-Tumoren in der Routine weiterhin nach den publizierten Leitlinienstandards behandelt werden, zum Beispiel analog der Leitlinie „Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms“ [9].

R. M. Hermann, Westerstede, und H. Christiansen, Hannover

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt R. M. Hermann und H. Christiansen geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

1. Mollenhauer M, Assmann G, Zengel P et al (2014) HPV-assoziierte oropharyngeale Karzinome. *Pathologe* 35:599–614
2. Ward G, Mehta V, Moore M (2015) Morbidity, mortality and cost from HPV-related oropharyngeal cancer: Impact of 2-, 4- and 9-valent vaccines. *Hum Vaccin Immunother* 13:0. [Epub ahead of print]
3. 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
4. Buehrlen M, Zwaan CM, Granzen B et al (2012) Multimodal treatment, including interferon beta, of nasopharyngeal carcinoma in children and young adults: preliminary results from the prospective, multicenter study NPC-2003-GPOH/DCOG. *Cancer* 118:4892–4900
5. Wolff HA, Rödel RM, Gunawan B et al (2010) Nasopharyngeal carcinoma in adults: treatment results after long-term follow-up with special reference to adjuvant interferon-beta in undifferentiated carcinomas. *J Cancer Res Clin Oncol* 136:89–97
6. Post-Operative Adjuvant Therapy De-intensification Trial for Human Papillo-mavirus-related, p16 + Oropharynx Cancer – ADEPT. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01687413>
7. The Sinai Robotic Surgery Trial in HPV Positive Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma (SCCA) – SIRS TRIAL. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02072148>
8. Hermann RM, Christiansen H, Rödel RM (2013) Lymph node positive head and neck carcinoma after curative radiochemotherapy: a long lasting debate on elective posttherapeutic neck dissections comes to a conclusion. *Cancer Radiother* 17:323–331
9. Leitlinie „Mundhöhlenkarzinom, Diagnostik und Therapie“. <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/007-100OL.html>

Bestrahlung der Mammaria-interna-Lymphknoten beim frühen nodalpositiven Mammakarzinom

Verbessertes Überleben

M.-L. Sautter-Bihl¹ · F. Sedlmayer²

Online publiziert: 15. März 2016
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016

Hintergrund und Ziel Die Indikation zur Bestrahlung der Mammaria-interna-Lymphknoten (IMNI) wurde in den letzten Jahren eingeschränkt, da eine erhöhte Kardiotoxizität befürchtet wurde. Ziel der vorliegenden Studie der dänischen Breast Cancer Study Group [8] war es, den Effekt der IMNI auf das Überleben zu untersuchen.

Patientinnen und Methode In einer prospektiven populationsbasierten Kohortenstudie wurden 3089 nodalpositive Patientinnen mit Mammakarzinom (2003–2007) eingeschlossen. Von diesen erhielten 1492 Frauen mit rechtsseitigem Tumor eine Mitbestrahlung der IMNI, 1597 Frauen mit linksseitigem Tumor ohne IMNI sollten bestrahlt werden. Bei rund 60% waren 1–3 Lymphknoten und bei etwa 40% ≥ 4 Lymphknoten befallen. Eine Mastektomie erfolgte bei 65%, eine brusterhaltende Operation bei 35%. In allen Fällen wurden eine axilläre Dissektion und eine postoperative Systemtherapie durchgeführt. Tumorcharakteristika und Risikofaktoren waren in den beiden Kollektiven vergleichbar. Primärer Endpunkt war das Gesamtüberleben (OAS), sekundäre Endpunkte waren Brustkrebssterblichkeit und Fernmetastasen. Das mediane

Follow-up betrug 8,9 Jahre. Die Auswertung erfolgte als Intention-to-treat-Analyse.

Ergebnisse Das 8-Jahres-OAS lag bei 75,9% mit IMNI vs. 72,2% ohne IMNI und verbesserte sich somit um 3,7%. Die Hazard Ratio (HR) betrug 0,82 [95%-Konfidenzintervall (KI) 0,72–0,94; $p=0,005$]. Im Gesamtkollektiv lag die Brustkrebssterblichkeit bei 20,9% mit IMNI vs. 23,4% ohne IMNI (HR 0,85; 95%-KI 0,73–0,98; $p=0,03$). Das Risiko einer Fernmetastasierung nach 8 Jahren betrug 27,4% mit IMNI vs. 29,7% ohne IMNI (HR 0,89; 95%-KI 0,78–1,01; $p=0,07$). Die Sterblichkeit an ischämischen Herzkrankungen war in beiden Gruppen gleich. Der positive Effekt der IMNI war am stärksten ausgeprägt, wenn ein hohes Risiko für eine IMNI-Metastasierung bestand: So zeigte eine Subgruppenanalyse von Patientinnen mit mediozentralem Sitz und/oder ≥ 4 befallenen Lymphknoten ein um 7,4% verbessertes 8-Jahres-OAS (72,2 vs. 64,8%; HR 0,76; 95%-KI 0,66–0,89; $p=0,001$). Bei Patientinnen mit nur 1–3 befallenen Lymphknoten und medialem Tumorsitz zeigte sich nach IMNI eine HR von 0,80 (95%-KI 0,58–1,10), im Gegensatz dazu bei lateralem Sitz eine HR von 1,13 (95%-KI 0,84–1,51).

Originalpublikation Thorsen LB, Offersen BV, Dano H et al (2016) DBCG-IMN: a population-based cohort study on the effect of internal mammary node irradiation in early node-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 34:314–320

✉ M.-L. Sautter-Bihl
marie-luise.sautter-bihl@klinikum-karlsruhe.de

¹ Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie, Städtisches Klinikum Karlsruhe, Karlsruhe, Deutschland

² Department of Radiotherapy and Radiation Oncology, LKH Salzburg, Paracelsus Medical University Hospital, Salzburg, Österreich

Schlussfolgerung der Autoren In dieser populationsbasierten Kohortenstudie bewirkte die IMNI eine Verbesserung des OAS bei Patientinnen mit nodalpositivem Mammakarzinom.

Kommentar

Da die Lateralität eines Mammakarzinoms per se das Überleben nicht beeinflusst [4], kann die signifikante Verbesserung des 8-Jahres-OAS um 3,7% in der dänischen

Studie dem einzigen Unterschied in der Behandlung, d. h. der IMNI, zugeordnet werden. Allerdings wurde bei 10% der Patientinnen mit Karzinomen der linken Mamma „protokollwidrig“ eine IMNI durchgeführt, v. a. bei >4 befallenen Lymphknoten oder mediozentralem Sitz. Bei den rechtsseitigen Tumoren unterblieb die IMNI in 3% der Fälle. Die Auswertung erfolgte zwar für das Gesamtkollektiv nach dem Intention-to-treat-Prinzip, jedoch ergab eine zusätzliche Analyse der 2869 Patientinnen, die tatsächlich nach der Vorgabe behandelt wurden („as treated“) für das OAS ebenfalls eine HR von 0,82 (95%-KI 0,71–0,94) zugunsten des IMNI-Kollektivs.

Die Resultate aus bisherigen populationsbasierten Studien sind hinsichtlich der Effektivität einer IMNI uneinheitlich, deuten jedoch darauf hin, dass Patientinnen mit medialem/zentralem Tumorsitz eher profitierten als solche mit lateral gelegenen Tumoren [2, 3]. Die vorliegende Untersuchung unterscheidet sich von bislang publizierten Kohortenstudien durch ihr prospektives Design, in dem die Indikation für eine IMNI nicht auf der Basis von Risikofaktoren oder Tumorsitz in der Brust gestellt wurde, sondern ausschließlich aufgrund der Lateralität. Diese Selektion erfolgte unter dem Aspekt der Vermeidung einer potentiellen Kardiotoxizität der linksseitigen IMNI und ermöglichte eine „natürliche Zuordnung“ in die beiden Therapiearme. Die beschriebenen Kollektive zeichnen sich auch durch eine weitgehende Homogenität aus, da in einem definierten und relativ kurzen Zeitraum von 4 Jahren alle Frauen in den nationalen Tumorzentren einheitlich behandelt wurden.

Die Resultate der dänischen Gruppe unterscheiden sich hinsichtlich des OAS von der einzigen randomisierten Studie [5], die sich selektiv der Wirksamkeit der IMNI im Vergleich zu einer Lymphabflussbestrahlung ohne IMNI widmete. Hier hatte sich kein signifikanter Überlebensvorteil gezeigt und eine erhöhte Kardiotoxizität durch IMNI wurde nicht beobachtet. Die Effekte einer alleinigen RT der Brust oder Brustwand im Vergleich mit einer zusätzlichen Bestrahlung aller Lymphabflussgebiete wurde in zwei großen randomisierten Studien geprüft [6, 9], ohne jedoch den Anteil der IMNI an den verbesserten Überlebensraten quantifiziert zu können. In einer Metaanalyse aller drei Studien ergab sich für das OAS eine HR von 0,90 (95%-KI 0,82–0,99; $p=0,031$) durch Lymphabflussbestrahlung [1].

Ein mediozentraler Tumorsitz (ca. 40% der Patientinnen) zeigte sich im Gesamtkollektiv der Studie als negativer Prognosefaktor im Vergleich zum lateralen Sitz (Sterblichkeit: HR 1,18; 95%-KI 1,03–1,36; $p=0,02$), wobei hier keine Aufschlüsselung nach rechts- und linksseitigen Tumoren erfolgte, da das Studiendesign vorsah, bei Letzteren keine IMNI durchzuführen. Interessant ist die Subgruppenanalyse von Patientinnen mit lateralem Tumorsitz: Im Gesamtkollektiv hatte die IMNI hier keinen Effekt auf das Überleben (HR 0,97), Patientinnen mit nur

1–3 Lymphknoten zeigten nach IMNI sogar ein tendenziell erhöhtes Sterberisiko (HR 1,13; 95%-KI 0,84–1,51). Im Gegensatz dazu profitierten Patientinnen mit ≥ 4 befallenen Lymphknoten und lateral gelegenen Tumoren von der IMNI sogar deutlicher (HR 0,71; 95%KI 0,57–0,89) als solche mit medialer Tumorlokalisation (HR 0,81; 95%KI 0,61–1,06). Somit muss die Aussage der Autoren, dass die IMNI bei „nodalpositiven Patientinnen“ das Überleben verbesserte, relativiert bzw. auf die Subgruppe mit medialem Tumorsitz beschränkt werden.

Unklar ist, wie weit die Ergebnisse auf aktuelle Therapie-schemata bei nodalpositiven Patientinnen übertragbar sind, da im Zeitraum der Studie noch keine Taxane zum Einsatz kamen, nur bei 53% eine Chemotherapie und bei 35% eine Kombination aus Chemo- und Hormontherapie erfolgte. In der EORTC-Studie war der positive Effekt der Lymphabflussbestrahlung bei den Patientinnen am größten, die eine kombinierte Chemo- und Hormontherapie erhalten hatten [6].

Spezifische Toxizitätsuntersuchungen wurden nicht durchgeführt. Die Anzahl kardiologisch bedingter Todesfälle war jedoch in beiden Gruppen gleich. Da die IMNI bei rechtsseitigen Karzinomen keine relevante Dosisbelastung für das Herz bewirkt, kann eine potentielle Kardiotoxizität bei Patientinnen mit linksseitigem Tumorsitz naturgemäß anhand dieser Daten nicht beurteilt werden und lässt die Frage offen, ob der Überlebensvorteil auch letzteren Patientinnen in vollem Umfang zu Gute gekommen wäre. In sämtlichen randomisierten Studien der jüngeren Zeit wurde jedoch keine erhöhte Kardiotoxizität nach IMNI beobachtet (bei unterschiedlich langem Follow-up; [5, 6, 9]).

Fazit

- Die Studie bestätigt die klinische Beobachtung, dass eine IMNI das Überleben von Patientinnen mit ≥ 4 positiven Lymphknoten und/oder medial/zentralem Tumorsitz verbessert.
- Die Aussagekraft der Studie ist durch das prospektive Design, die Vergleichbarkeit der Kollektive und die Homogenität der Behandlungsqualität deutlich höher als bei „herkömmlichen“ Kohortenstudien und kommt somit dem Evidenzniveau einer randomisierten Studie nahe.
- Die Daten untermauern die Empfehlung der DEGRO [7], Patientinnen mit medial/zentralem Tumorsitz und/oder axillärem Lymphknotenbefall eine IMNI anzubieten.

Marie-Luise Sautter-Bihl, Karlsruhe und
Felix Sedlmayer, Salzburg

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt M.-L. Sautter-Bihl und F. Sedlmayer geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

1. Budach W, Bolke E, Kammers K, Gerber PA, Nestle-Kramling C, Matuschek C (2015) Adjuvant radiation therapy of regional lymph nodes in breast cancer – a meta-analysis of randomized trials – an update. *Radiat Oncol* 10:258
2. Chang JS, Park W, Kim YB et al (2013) Long-term survival outcomes following internal mammary node irradiation in stage II-III breast cancer: results of a large retrospective study with 12-year follow-up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 86:867–872
3. Courdi A, Chamorey E, Ferrero JM, Hannoun-Levi JM (2013) Influence of internal mammary node irradiation on long-term outcome and contralateral breast cancer incidence in node-negative breast cancer patients. *Radiother Oncol* 108:259–265
4. Darby SC, McGale P, Taylor CW, Peto R (2005) Long-term mortality from heart disease and lung cancer after radiotherapy for early breast cancer: prospective cohort study of about 300,000 women in US SEER cancer registries. *Lancet Oncol* 6:557–565
5. Hennequin C, Bossard N, Servagi-Vernat S et al (2013) Ten-year survival results of a randomized trial of irradiation of internal mammary nodes after mastectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 86:860–866
6. Poortmans PM, Collette S, Kirkove C et al (2015) Internal Mammary and Medial Supraclavicular Irradiation in Breast Cancer. *N Engl J Med* 373:317–327
7. Sautter-Bihl ML, Sedlmayer F, Budach W et al (2014) DEGRO practical guidelines: radiotherapy of breast cancer III–radiotherapy of the lymphatic pathways. *Strahlenther Onkol* 190:342–351
8. Thorsen LB, Offersen BV, Dano H et al (2016) DBCG-IMN: a population-based cohort study on the effect of internal mammary node irradiation in early node-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 34:314–320
9. Whelan TJ, Olivetto IA, Parulekar WR et al (2015) Regional nodal irradiation in early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 373:307–316