

Restaging-PET-CT nach Radiochemotherapie kann Patienten mit fortgeschrittenen HNO-Karzinomen die elektive Neck-Dissektion ersparen, sofern sie eine komplette Remission zeigen

Robert Michael Hermann¹ · Hans Christiansen²

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

Hintergrund und Fragestellung Bislang war bei Patienten mit lokoregionär fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinomen im HNO-Bereich (HNSCC), die unter kurativer Zielsetzung mit einer Radiochemotherapie (RCT) behandelt wurden, der Stellenwert einer geplanten Halslymphknoten-ausräumung (Neck-Dissektion, ND) oder einer Nachsorge nach vollständigem Ansprechen im PET-CT ungeklärt. Bei bis zu 40 % der Patienten werden in der nach RCT durchgeführten ND histopathologisch noch Tumorresiduen gefunden, während andererseits Patienten mit einer klinisch/radiologischen Vollremission nur selten regionär rezidivieren. Um in dieser onkologischen Situation gesicherte Empfehlungen geben zu können, randomisierte eine englische Studiengruppe beide therapeutischen Möglichkeiten in einer großen, prospektiven Studie. Dabei wurde die Nachsorge nur bei Patienten durchgeführt, die im ¹⁸F-DG-PET-CT auf die RCT vollständig angesprochen hatten. Alle anderen wurden der ND zugeführt.

Studienziel und -design Die Non-Inferiorität der mit der PET-CT geführten Indikationsstellung für eine ND nach RCT gegenüber einer planmäßig in kurativer Intention durchgeführten ND sollte geprüft werden. Einschlusskriterien waren histologisch gesicherte Plattenepithelkarzinome

des Oropharynx, Hypopharynx, Larynx, der Mundhöhle oder zervikale CUP, die klinisch oder radiologisch (CT oder MRT) einen N2- oder N3-Nodalstatus ohne Fernmetastasen aufwiesen. Die Patienten sollten eine kurativ intendierte RCT und ND tolerieren können. Sie wurden randomisiert zwischen einer geplanten ND (als Kontrollgruppe; entweder 4 Wochen vor oder 4–8 Wochen nach der RCT) oder einem PET-CT 12 Wochen nach Abschluss der RCT. Um eine gleichmäßige Aufteilung der Risikofaktoren zwischen den Studienarmen zu gewährleisten, wurde nach Zentrum, Zeitpunkt der ND, Chemotherapieprotokoll, Tumorlokalisation und Tumor-/Nodalstadium stratifiziert. Wenn nach Abschluss der RCT aber klinisch progrediente zervikale Metastasen auffielen, wurden die Patienten unmittelbar zur Salvage-ND vorgestellt. Das PET-CT wurde in den einzelnen Studienzentren qualitativ analysiert. Eine erhöhte FDG-Aufnahme (Anreicherung mindestens wie im Kleinhirn) mit oder ohne vergrößerte Lymphknoten (LK) wurde als „unvollständiges nodales Ansprechen“ gewertet. Keine (entsprechend der Anreicherung in der V. jugularis interna) oder eine geringe (mehr als in V. jugularis, aber weniger als im Kleinhirn) FDG-Aufnahme in bildgebend vergrößerten LK oder eine geringe Aufnahme in normal großen LK wurden als „zweifelhaftes Ansprechen“ klassifiziert. Eine Kalibrierung von „standard uptake values“ fand im Rahmen der Studie nicht statt. Weiterhin wurde eine rein bildmorphologische Definition „vergrößerter“ LK im Studienprotokoll nicht angegeben, sondern dem Ermessen der lokalen Radiologen überlassen. Alle Patienten mit einem unvollständigen oder zweifelhaften Ansprechen im PET-CT wurden innerhalb von 4 Wochen der ND zugeführt. Dabei entschied der HNO-Chirurg über das Ausmaß der ND (selektiv oder radikal). Nur Patienten mit einer bildgebend vollständigen Remission sowohl in den LK als auch im Primarius (hier war zusätzlich eine klinische

Originalpublikation Mehanna H, Wong WL, McConkey CC et al (2016) PET-CT surveillance versus neck dissection in advanced head and neck cancer. *N Engl J Med* 374:1444–1454

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

¹ Zentrum für Strahlentherapie, Westerstede, Deutschland

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

Untersuchung ggf. in Narkose zum Restaging erforderlich) wurden direkt in die Nachsorge entlassen. Diese bestand aus klinischer Untersuchung und Schnittbildgebung für mindestens 24 Monate. Jedes Rezidiv musste histologisch gesichert werden. Auch die Lebensqualität wurde vor der Therapie, 2 Wochen nach Abschluss der RCT sowie nach 6, 12 und 24 Monaten erfasst. Dazu wurden die standardisierten Bögen EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-H&N35, M.D. Anderson Dysphagia Inventory und EQ-5D benutzt. Primärer Endpunkt war das Gesamtüberleben. Als sekundäre Endpunkte waren das krankheitsspezifische Überleben, Rückfallraten, Lebensqualität, Komplikationsraten und gesundheitsökonomische Analysen („quality adjusted life years“, QALY) definiert.

Ergebnisse Zwischen 2007 und 2012 wurden 564 Patienten in Großbritannien randomisiert. Die Risikofaktoren waren zwischen beiden Behandlungsarmen gleichmäßig verteilt. Das mittlere Alter betrug 58 Jahre, 82 % waren männlich, 84 % litten an Oropharynxkarzinomen. Fast 80 % hatten einen cN2a/b-Status, nur 3 % einen N3-Status. Von 79 % der Patienten wurden zentral Gewebeproben auf p16-Expression getestet, von denen interessanterweise 75 % positiv und somit HPV-assoziiert waren. Obwohl die Studie im angelsächsischen Bereich geplant und durchgeführt wurde, erhielten fast alle Patienten eine normofraktionierte Bestrahlung zwischen 60 (nach ND) und 70 Gy. Dabei wurden ca. 60 % der Patienten mit IMRT behandelt. Fast 60 % erhielten eine simultane Chemotherapie (ChT) mit Cisplatin, 30 % eine Induktionstherapie mit Taxanen und Platin. Cetuximab war zwar möglich, spielte aber nur eine untergeordnete Rolle. Die mediane Nachbeobachtung betrug 36 Monate. Das Gesamtüberleben nach 2 Jahren betrug in der PET-CT-Gruppe 84,9 % verglichen mit 81,5 % nach geplanter ND. Damit wurde das Noninferioritäts-Kriterium sicher erfüllt. In der PET-CT-Kontrolle zeigten 69 % der Patienten eine vollständige Remission sowohl im Primarius als auch in den zervikalen LK. Im PET-CT-Arm wurden deutlich weniger ND als bei der geplanten ND durchgeführt (54 vs. 221; 19 % vs. 78 %), wobei die Raten an chirurgischen Komplikationen zwischen beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich waren (42 % vs. 38 %). Die lokoregionäre Kontrolle nach 2 Jahren betrug 91,9 % im PET-CT-Arm im Vergleich zu 91,4 % in der Kontrollgruppe (n. s.). In der Subgruppenanalyse gab es abhängig vom HPV-Status keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Behandlungsarmen, wobei die HPV-negativen Patienten erwartungsgemäß generell eine deutlich schlechtere Prognose aufwiesen. Die Lebensqualität war in beiden Gruppen nicht wesentlich unterschiedlich. Nur 6 Monate nach der Randomisation zeigte sich im C30-Status ein geringer Vorteil für die PET-CT-Gruppe, der sich aber nach 12 Monaten nivellierte und nach 24 Monaten vollständig verschwunden war. Im engli-

schon Gesundheitssystem führte die PET-CT-Kontrolle im Vergleich zur geplanten ND zu Einsparungen in Höhe von £ 1492 pro Patient bezogen auf die Studiendauer. In Bezug auf QALYs ergab sich ein Vorteil von 0,08 für die PET-CT-Kontrolle.

Schlussfolgerung der Autoren Das Überleben war in beiden Therapiearmen vergleichbar. Die auf dem PET-CT basierte Beurteilung des Therapieansprechens reduziert die Indikation zur ND deutlich und spart damit insgesamt Kosten ein.

Kommentar

Die vorliegende Publikation ist eine Schlüsselstudie, welche die Kombination von primärer RCT beim lokoregionär metastasierten HNSCC mit einer ND auf der Basis eines mit der PET-CT gestützten Restagings prospektiv onkologisch absichert. Damit wird eine lange währende Kontroverse hinsichtlich des für dieses Patientenkollektiv optimalen Vorgehens beendet [1].

Die bisher einzige weitere randomisierte Studie zu dieser Fragestellung stammt aus dem Jahr 2001 [2]. Dabei zeigte der Studienarm, der eine RCT mit der ND kombinierte, für die Patienten ein signifikant höheres krankheitsspezifisches Überleben im Vergleich zur alleinigen RCT ohne ND. Allerdings hatte die Studie deutlich zu wenig Patienten rekrutiert (n = 54), so dass die Fragestellung letztlich unbeantwortet blieb. Viele prospektive und retrospektive Fallsammlungen zeigten divergierende Ergebnisse (Übersicht in [1]). Letztlich setzte sich aus pragmatischen Gründen die Praxis durch, Patienten mit einer nach definitiver RCT vollständigen Tumorremission in der Bildgebung eine elektive ND zu ersparen. Dieses Vorgehen konnte jedoch im Vergleich zu einer geplanten (ggf. auch vor der RCT durchgeführten) ND nicht sicher eingeordnet werden. Weiterhin war der Stellenwert der PET-CT als Instrument zum Restaging der „Kopfhals-Patienten“ noch nicht prospektiv untersucht und gesichert. Wesentlich ist dabei der Zeitpunkt des Restagings: Wenn dieses zu früh nach Abschluss der RCT erfolgt, ist das Risiko falsch-positiver Ergebnisse hoch. Zum einen müssen zunächst postradiogene Entzündungsprozesse und Veränderungen des Mikromilieus abklingen, die aufgrund erhöhter Glukoseaufnahme zu falsch-positiven Ergebnissen führen können. Zum anderen ist aus großen Serien zum HNSCC [3] und zum Nasopharynxkarzinom [4] bekannt, dass mit zunehmender Beobachtung die Rate an histopathologisch vollständigen Tumorregressionen nach RCT zunimmt. Ähnliche Ergebnisse liegen auch für das Rektumkarzinom bezüglich der histopathologischen Komplettremissionen vor [5]. Dort werden die höchsten Ansprechraten 10–11 Wochen nach Abschluss der RCT gefunden [6]. Im HNO-

Bereich werden erst 12 Wochen nach der RCT Residuen definitiv als „Tumorpersistenz“ eingestuft [3].

Die Sensitivität einer alleinigen PET-Untersuchung zum Restaging nach RCT nodal metastasierter HNSCC wurde in einer großen Metaanalyse aus 27 Studien zusammengefasst [7]. Es zeigten sich sowohl für den Primarius als auch für die zervikalen Lymphknoten beeindruckende negative Vorhersagewerte bei mindestens 95 % der Patienten. Dabei war die Spezifität signifikant höher, wenn die Untersuchung >10 Wochen nach Abschluss der RCT durchgeführt wurde. Ähnliche Ergebnisse, allerdings mit kleineren Patientenzahlen, konnten auch für die Koregistrierung von PET und CT als PET-CT gewonnen werden, mit einem negativen Vorhersagewert von 97 % [8].

In der jetzt vorgelegten Studie kann definitiv bestätigt werden, dass die moderne PET-CT-Bildgebung so sensitiv ist, dass ein Verzicht auf eine ND bei Patienten mit radiologisch vollständiger Tumorremission verantwortet werden kann. Dieses Vorgehen spart Kosten ein und ist für die Patienten onkologisch sicher. Die dadurch eintretende Verzögerung einer notwendigen ND auf 12 Wochen für Patienten, die nicht vollständig auf die RCT ansprechen, verschlechtert die Prognose nicht – im Vergleich zu Patienten, die bereits vor diesem Zeitpunkt eine elektive ND erhalten haben. Allerdings muss aus methodischen Gründen darauf hingewiesen werden, dass Patienten mit einem N3-Status in der Studie unterrepräsentiert waren, so dass für diese Subgruppe keine gesicherten Aussagen gemacht werden können.

Erstaunlich bei diesem Vorgehen ist der geringe Effekt auf die Lebensqualität, die durch den Verzicht auf die geplante ND (also auf eine zusätzliche Operation bei allen Patienten) nur temporär geringfügig messbar ist.

Fazit

Die hier besprochene Studie beantwortet eine wesentliche onkologische Fragestellung, und kann deshalb als „practice changing“ eingestuft werden. Folgendes ist wichtig:

1. Bei Patienten, die mit einem HNSCC mit einem N2-Nodalstatus eine kurativ intendierte Radiochemotherapie erhalten, kann auf eine elektive ND verzichtet werden, sofern 12 Wochen nach Abschluss der RCT mit der PET-CT eine komplette Remission gezeigt wird.

2. Alle Patienten mit unvollständigem oder zweifelhaftem Ansprechen in diesem Restaging-Konzept sollten innerhalb von 4 Wochen der ND zugeführt werden. Alle anderen Patienten können in die Nachsorge gehen.
3. Die Entscheidung für eine ND mit Hilfe der PET-CT nach RCT erspart den Patienten unnötige Operationen, erhebliche postoperative Fibrosierungen nach RCT und senkt zumindest im angelsächsischen Bereich die Behandlungskosten gegenüber einer routinemäßigen (elektiven) ND.
4. Diese Empfehlungen gelten noch nicht für Patienten mit initialen N3-Metastasen.
5. Eine positive Nutzenbewertung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss sollte auch für unsere Kassenpatienten die reguläre Anwendung der PET-CT in dieser onkologischen Situation ermöglichen, um über die weitere Therapie (ND oder Nachsorge) zuverlässig entscheiden zu können.

Robert Michael Hermann, Westerstede, und Hans Christiansen, Hannover

Literatur

1. Hermann RM, Christiansen H, Rödel RM (2013) Lymph node positive head and neck carcinoma after curative radiochemotherapy: A long lasting debate on elective post-therapeutic neck dissections comes to a conclusion. *Cancer Radiother* 17:323–331
2. Carinci F, Cassano L, Farina A et al (2001) Unresectable primary tumor of head and neck: does neck dissection combined with chemoradiotherapy improve survival. *J Craniofac Surg* 12:438–443
3. Dooley LM, Potts KL, Wilson LD et al (2011) Treatment outcome in the residually positive neck after definitive chemotherapy and irradiation. *Laryngoscope* 121:1656–1661
4. Kwong DL, Nicholls J, Wei WI et al (1999) The time course of histologic remission after treatment of patients with nasopharyngeal carcinoma. *Cancer* 85:1446–1453
5. Francois Y, Nemoz CJ, Baulieux J et al (1999) Influence of the interval between preoperative radiation therapy and surgery on downstaging and on the rate of sphincter-sparing surgery for rectal cancer: the Lyon R90-01 randomized trial. *J Clin Oncol* 17(8):2396
6. Sloothaak DA, Geijsen DE, Leersum NJ van et al (2013) Optimal time interval between neoadjuvant chemoradiotherapy and surgery for rectal cancer. *Br J Surg* 100:933–939
7. Isles MG, McConkey C, Mehanna HM (2008) A systematic review and meta-analysis of the role of positron emission tomography in the follow up of head and neck squamous cell carcinoma following radiotherapy or chemoradiotherapy. *Clin Otolaryngol* 33(3):210–222
8. Nayak JV, Walvekar RR, Andrade RS et al (2007) Deferring planned neck dissection following chemoradiation for stage IV head and neck cancer: the utility of PET-CT. *Laryngoscope* 117:2129–2134

Der Stellenwert der Operation bei der Behandlung des resektablen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms im Stadium III

Dirk Rades¹

Online publiziert: 22. Juni 2016
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016

Ziel der Arbeit. Randomisierter Vergleich von Operation und Strahlentherapie-Boost nach Induktionstherapie (Chemotherapie gefolgt von Radiochemotherapie) bei Patienten mit einem resektablen nichtkleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) im Stadium III (ESPATUE-Studie).

Patienten und Methode. Eingeschlossen wurden Patienten mit histologisch gesichertem NSCLC im Stadium II-IA (N2) sowie ausgewählte Patienten mit einem NSCLC im Stadium IIIB (TNM-Klassifikation von 1997; [1]), die als medizinisch und funktionell operabel eingestuft wurden und einen sehr guten Allgemeinzustand (ECOG 0–1) aufwiesen. Die Induktionstherapie bestand aus 3 Kursen Chemotherapie (ChT) mit Cisplatin (50 mg/m² an den Tagen 1 und 8) und Paclitaxel (175 mg/m² an Tag 1 alle 3 Wochen). Im Anschluss erfolgte eine Radiochemotherapie (RCT) mit 45 Gy (2-mal 1,5 Gy pro Tag) und simultaner Gabe von Cisplatin (50 mg/m² an den Tagen 2 und 9) und Vinorelbin (20 mg/m² an den Tagen 2 und 9). Nach einer Reevaluation wurden die Patienten, deren Tumor als resektabel eingestuft wurde, randomisiert. Patienten in Arm A erhielten eine Boost-Bestrahlung von 20–26 Gy (5-mal 2,0 Gy pro Woche), Patienten in Arm B wurden operiert. Primärer

Endpunkt war das Gesamtüberleben (OS), sekundärer Endpunkt das progressionsfreie Überleben (PFS).

Ergebnisse. Die Studie wurde nach einer geplanten Interimsanalyse aufgrund zu langsamer Rekrutierung und auslaufender finanzieller Förderung vorzeitig (nach 246 von 500 geplanten Patienten) beendet. Ein Tumorstadium IIIA wiesen 75 Patienten auf, 171 Patienten ein Stadium IIIB. Die 161 Patienten (65 %), bei denen der Tumor nach der Induktionstherapie als resektabel eingestuft wurde, wurden randomisiert (statt 300 geplanter Patienten). Stratifiziert wurde nach TN-Kategorie (T1–3N2; T4N0–1; T1–3N3; T4N2), geplanter prophylaktischer Ganzhirnbestrahlung (ja/nein) und dem Land des behandelnden Zentrums (Deutschland; andere Länder). In den Arm A wurden 80 Patienten, in den Arm B 81 Patienten randomisiert. Die 5-Jahres-Raten waren 40 % in Arm A und 44 % in Arm B für das OS ($p = 0,34$) sowie 35 % und 32 % für das PFS ($p = 0,75$).

Schlussfolgerung der Autoren. Beide Behandlungsregime führten zu exzellenten 5-Jahres-Raten für das OS und das PFS. Somit sind sowohl die definitive RCT als auch die Induktionstherapie gefolgt von einer Operation als Therapieoption für Patienten mit einem resektablen NSCLC im Stadium III akzeptabel.

Kommentar

Die ESPATUE-Studie widmet sich einer wichtigen Fragestellung, dem Stellenwert der Operation nach Induktionstherapie beim resektablen NSCLC im Stadium III [2]. Nach ihren Ergebnissen bringt die Operation gegenüber einer definitiven RCT für das OS und das PFS keinen Vorteil.

Originalpublikation Eberhardt WE, Pöttgen C, Gauler TC et al (2015) Phase III study of surgery versus definitive concurrent chemoradiotherapy boost in patients with resectable stage IIIA (N2) and selected IIIB non-small-cell lung cancer after induction chemotherapy and concurrent chemoradiotherapy (ESPATUE). *J Clin Oncol* 33:4194–4201

✉ Prof. Dr. med. Dirk Rades
rades.dirk@gmx.net

¹ Lehrstuhl für Strahlentherapie, Medizinische Universität Lübeck, Ratzeburger Allee 160, 23538 Lübeck, Deutschland

Zu ähnlichen Ergebnissen kommt die 2007 publizierte randomisierte EORTC-0841-Studie (NSCLC im Stadium IIIA-N2; [3]). Die 5-Jahres-Überlebensraten waren 16 % ohne Operation und 14 % mit Operation ($p = 0,60$). Die 5-Jahres-Raten für das PFS waren identisch und betragen etwa 12 % (abgeschätzt anhand der Kaplan-Meier-Kurven; $p = 0,61$). Allerdings sind beide Studien aufgrund ihrer unterschiedlichen Designs nur bedingt vergleichbar. In der EORTC-Studie bestand die Induktionstherapie bei allen Patienten ($n = 579$) aus drei Kursen einer alleinigen platinhaltigen Kombinationschemotherapie [3]. Responder ($n = 332$) wurden randomisiert und erhielten entweder eine alleinige Strahlentherapie bis 60–62,5 Gy (40–46 Gy plus Boost) oder eine Operation. Nach Erscheinen der Daten der EORTC-Studie wurde gezeigt, dass beim NSCLC die präoperative simultane RCT der alleinigen ChT überlegen ist. Dieser Aspekt wurde in der ESPATUE-Studie berücksichtigt [2]. Hier erhielten alle Patienten eine RCT mit Cisplatin und Vinorelbin. Allerdings wird vor der neoadjuvanten RCT zusätzlich eine alleinige ChT, bestehend aus drei Kursen Cisplatin/Paclitaxel, appliziert. Hier stellt sich die Frage nach dem Warum. Schließlich hatten ja Studien bei nichtresektablem NSCLC gezeigt, dass eine zusätzliche vorgeschaltete ChT gegenüber der alleinigen RCT keinen Überlebensvorteil bringt [4, 5].

Ferner erfolgte in der ESPATUE-Studie die Strahlentherapie im Rahmen der simultanen RCT hyperfraktioniert, obwohl deren Stellenwert nicht hinreichend geklärt ist. Zum Beispiel zeigte eine Metaanalyse aus dem Jahr 2015 keinen Vorteil einer hyperfraktionierten gegenüber einer konventionell fraktionierten Strahlentherapie beim NSCLC hinsichtlich lokaler Kontrolle und OS [6]. Obwohl die Autoren der ESPATUE-Studie ihr sehr intensives Induktionsregime zuvor in einer Phase-II-Studie untersucht hatten, hatte es einen experimentellen Charakter [7]. Für dieses Regime sprechen die in der ESPATUE-Studie im Vergleich zu anderen Studien deutlich besseren 5-Jahres-Überlebens- und pathologischen Komplettremissionsraten (pCR, [3, 8]). Diese Unterschiede können aber zum Teil auch in der unterschiedlichen Patientenauswahl begründet sein.

Insgesamt stellt sich die Frage, ob ein experimentelles Regime wie das der ESPATUE-Studie geeignet ist, den Stellenwert der Operation beim resektablen NSCLC im Stadium III in adäquater Weise zu untersuchen. Diese Unsicherheit könnte dazu geführt haben, dass die Rekrutierung der ESPATUE-Studie zu langsam verlief und die Studie somit ohne ausreichende statistische Power vorzeitig beendet werden musste. Weniger experimentell war die Induktionstherapie in einer US-amerikanischen Intergroup-Studie von 396 Patienten mit NSCLC im Stadium IIIA-N2 [8]. Diese bestand aus einer simultanen RCT mit 45 Gy und zwei Kursen Cisplatin/Etoposid. Anschließend erfolgten die Operation oder die Fortsetzung der Strahlentherapie bis 61 Gy.

Die Operation führte zu einem besseren PFS, verbesserte jedoch nicht das OS. Kritikpunkte an der Intergroup-Studie sind die vergleichsweise geringe Dosis der Strahlentherapie bei definitiver Behandlung sowie die Tatsache, dass alle Patienten zwei weitere Kurse ChT nach der Operation bzw. nach der RCT erhielten. Die zusätzliche ChT nach definitiver RCT führt beim NSCLC im Stadium III zu erhöhter Toxizität, ohne das Überleben zu verbessern [9].

Eine Metaanalyse aus dem Jahr 2015 von drei randomisierten Studien (ohne die ESPATUE-Studie) kommt zu dem Schluss, dass eine Induktionstherapie, gefolgt von einer Resektion, gegenüber der definitiven RCT nach 2 Jahren (Hazard Ratio [HR] = 1,00; 95 %-Konfidenzintervall [KI] = 0,85–1,17; $p = 0,98$) und nach 4 Jahren (HR = 1,13; 95 %-KI = 0,85–1,51; $p = 0,39$) zu keinem signifikanten Überlebensvorteil führt [10]. Für eine neoadjuvante RCT statt alleiniger ChT (Intergroup-Studie) zeigte sich ein signifikant besseres PFS [8, 10]. Ein derartiger Vorteil wurde in der ESPATUE-Studie nicht gefunden. Insgesamt besteht das Problem, dass die randomisierten Studien, die den Stellenwert der Operation beim NSCLC im Stadium III untersuchten, methodische Schwächen aufwiesen. Nach der aktuellen Datenlage scheint die definitive RCT einer Operation mit vorgeschalteter Induktionstherapie nicht unterlegen zu sein. Dieser Aspekt muss mit den betroffenen Patienten unter Berücksichtigung der bestehenden Unsicherheiten besprochen werden, um gemeinsam das ihren individuellen Bedürfnissen und Wünschen am ehesten entsprechende Therapieregime festzulegen.

Fazit

Die ESPATUE-Studie untersuchte eine wichtige Fragestellung, nämlich den Stellenwert der Operation nach Induktionstherapie bei der Behandlung des resektablen NSCLC im Stadium III. Sie kam zu dem Ergebnis, dass die Patienten von einer Operation im Vergleich mit einer definitiven RCT weder hinsichtlich OS noch PFS profitieren. Allerdings wurde für die Induktionstherapie ein sehr intensives Regime mit drei Kursen ChT, gefolgt von einer RCT gewählt. Dies führte möglicherweise dazu, dass die Studie vorzeitig beendet werden musste, ohne eine adäquate statistische Power erreicht zu haben. Andere randomisierte Studien hatten ebenfalls keinen Überlebensvorteil durch die Operation bei Patienten mit einem resektablen NSCLC im Stadium III gezeigt. Da auch diese Studien methodische Schwächen aufweisen, ist es derzeit nicht möglich, den tatsächlichen Stellenwert der Operation zu beurteilen. Es ist daher ganz besonders wichtig, die betroffenen Patienten unter Benennung der unsicheren Datenlage über beide Therapieoptionen (Induktionstherapie plus Opera-

tion bzw. definitive RCT) hinreichend aufzuklären und ihre Wünsche in die Therapieentscheidung einzubeziehen.

Dirk Rades, Lübeck

Literatur

1. Mountain CF (1997) Revisions in the International System for Lung Cancer. *Chest* 111:1710–1717
2. Eberhardt WE, Pöttgen C, Gauler TC et al (2015) Phase III study of surgery versus definitive concurrent Chemoradiotherapy boost in patients with Resectable stage IIIA(N2) and selected IIIB non-small-cell lung cancer after induction chemotherapy and concurrent Chemoradiotherapy (ESPA-TUE). *J Clin Oncol* 33:4194–4201
3. Meerbeeck JP van, Kramer GW, Van Schil PE et al (2007) Randomized controlled trial of resection versus radiotherapy after induction chemotherapy in stage IIIA-N2 non-small-cell lung cancer. *Journal of the National Cancer Institute* 99:442–450
4. Vokes EE, Herndon J 2nd, Kelley MJ et al (2007) Induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy compared with chemoradiotherapy alone for regionally advanced unresectable stage III Non-small-cell lung cancer: Cancer and Leukemia Group B. *J Clin Oncol* 25:1698–1704
5. El-Sharouni SY, Kal HB, Battermann JJ, Schramel FM (2006) Sequential versus concurrent chemo-radiotherapy in inoperable stage III non-small cell lung cancer. *Anticancer Res* 26:495–505
6. Zhang W, Liu Q, Dong X, Lei P (2015) A meta-analysis comparing hyperfractionated vs. conventional fractionated radiotherapy in non-small cell lung cancer. *J Thorac Dis* 7:478–485
7. Eberhardt WE, Gauler TC, Lepechoux C et al (2013) 10-year long-term survival (LTS) of induction chemotherapy with three cycles cisplatin/paclitaxel followed by concurrent chemoradiation cisplatin/etoposide/45 Gy (1.5 Gy bid) plus surgery in locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC)-a multicenter phase-II trial (CISTAXOL). *Lung Cancer* 82:83–89
8. Albain KS, Swann RS, Rusch VR et al (2009) Radiotherapy plus chemotherapy with or without surgical resection for stage III non-small-cell lung cancer: a phase III randomised controlled trial. *Lancet* 374:379–386
9. Hanna N, Neubauer M, Yiannoutsos C et al (2008) Phase III study of cisplatin, etoposide, and concurrent chest radiation with or without consolidation docetaxel in patients with inoperable stage III non-small-cell lung cancer: the Hoosier Oncology Group and U.S. Oncology. *J Clin Oncol* 26:5755–5760
10. Ren Z, Zhou S, Liu Z, Xu S (2015) Randomized controlled trials of induction treatment and surgery versus combined chemotherapy and radiotherapy in stages IIIA-N2 NSCLC: a systematic review and meta-analysis. *J Thorac Dis* 7:1414–1422

Keine generelle Empfehlung zum Verzicht auf eine konsolidierende Radiotherapie bei Morbus Hodgkin und PET-negativem Befund nach abgeschlossener Chemotherapie

Jan Kriz¹ · Hans Theodor Eich¹

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

Hintergrund Die Standardbehandlung von Patienten in frühen Stadien eines Hodgkin-Lymphoms (HL) besteht gegenwärtig aus einer Polychemotherapie, gefolgt von einer konsolidierenden Involved-Field-Radiotherapie (IF-RT). In der Nichtunterlegenheitsstudie „RAPID“ wurde randomisiert geprüft, ob Patienten mit einem negativen PET-Ergebnis nach erfolgter Chemotherapie (metabolische Remission) eine konsolidierende IF-RT benötigen. Ein ähnliches Studiendesign wird auch in den aktuell rekrutierenden Studien der deutschen Hodgkin-Lymphom-Studien-Gruppe (GHSG) und der EORTC verfolgt.

Patienten und Methode Zwischen Oktober 2003 und August 2010 wurden in England insgesamt 602 Patienten aus 94 teilnehmenden Zentren rekrutiert. Das mediane Alter der Patienten lag bei 34 Jahren. Eingeschlossen wurden solche mit de novo diagnostiziertem HL in den Stadien IA oder IIA. Nach 3 Zyklen ABVD wurde eine PET-CT-Untersuchung durchgeführt. Patienten mit PET-negativem Ergebnis wurden randomisiert zwischen keiner weiteren Therapie und einer konsolidierenden IF-RT mit 30 Gy. Patienten mit PET-positivem Befund erhielten einen weiteren Zyklus ABVD und anschließend eine konsolidierende IF-RT mit 30 Gy.

Originalpublikation Radford J, Illidge T, Counsell N, Counsell N et al (2015) Results of a trial of PET-directed therapy for early-stage Hodgkin's lymphoma. *New Engl J Med* 372(17):1598–1607

✉ Dr. med. Jan Kriz
jan.kriz@ukmuenster.de

Prof. Dr. Hans Theodor Eich
hans.eich@ukmuenster.de

¹ Klinik für Strahlentherapie, Universitätsklinikum Münster, Albert-Schweitzer-Campus 1, 48149 Münster, Deutschland

Ergebnisse Von den 602 eingeschlossenen Patienten erhielten 571 Patienten eine PET-Untersuchung; 426 von ihnen (74,6 %) hatten ein PET-negatives Ergebnis. Insgesamt konnten 420 Patienten für die Fragestellung der Studie randomisiert werden: 209 wurden konsolidierend bestrahlt und 211 Patienten erhielten keine weitere Therapie. Nach einem medianen Follow-up von 60 Monaten erlitten 22 Patienten in dem Therapiearm ohne IF-RT eine Krankheitsprogression, wovon 2 Patienten verstarben, keiner jedoch am HL. Zwei weitere Patienten verstarben ohne vorherige Krankheitsprogression. In dem Therapiearm mit konsolidierender Radiotherapie erlitten 11 Patienten eine Krankheitsprogression, von denen 3 verstarben, aber nur einer aufgrund des HL. In diesem Arm verstarben 5 weitere Patienten ohne vorherige Krankheitsprogression. Das progressionsfreie 3-Jahres-Überleben (PFS) im Therapiearm mit IF-RT betrug 94,6 % und 90,8 % im Therapiearm ohne konsolidierende RT.

Schlussfolgerung der Autoren Die Ergebnisse der Studie konnten die Nichtunterlegenheit des RT-freien experimentellen Arms nicht belegen. Jedoch hatten Patienten in frühen Stadien eines HL mit einem PET-negativen Ergebnis nach 3 Zyklen ABVD auch ohne IF-RT noch eine sehr gute Prognose.

Kommentar

Die vorliegende Auswertung stellt einen wichtigen Beitrag zum Stellenwert des FDG-PET als Therapiekontrolle für Patienten in frühen Stadien eines HL nach Chemotherapie dar. Folgende Überlegungen sind anzumerken:

- Der Stellenwert der PET zur Therapiekontrolle und -stratifizierung ist Gegenstand mehrerer randomisierter

Therapieprotokolle, u. a. der GHSG und der EORTC. Trotzdem hat aktuell das PET lediglich für Patienten in fortgeschrittenen Stadien einen gesicherten Stellenwert zur Therapiestratifizierung. Die Daten der Endauswertung der deutschen HD15-Studie (fortgeschrittene Stadien) belegen, dass Patienten, die nach Abschluss der Chemotherapie noch einen positiven PET-Restbefund $\geq 2,5$ cm aufweisen, eine additive lokale Bestrahlung benötigen [1].

- Da Patienten mit HL Langzeitüberlebende geworden sind und eine exzellente Prognose haben, sollten therapieassoziierte Spättoxizitäten minimiert werden. Die Endauswertung der HD10-Studie der GHSG (frühe günstige Stadien) konnte einen neuen internationalen Standard für Patienten in diesen Stadien etablieren. Hier ist eine Therapie, die aus lediglich 2 Zyklen ABVD gefolgt von einer IF-RT mit 20 Gy besteht, ausreichend [2]. Aktuell wird sowohl von der EORTC als auch der GHSG der Stellenwert des PET zur Therapiestratifizierung für Patienten in frühen Stadien weiter geprüft.

In der HD16-Studie (frühe günstige Stadien) und der HD17-Studie (frühe ungünstige Stadien) der GHSG wird die konsolidierende Radiotherapie PET-basiert eingesetzt. Die Daten der Zwischen- sowie der Endauswertung müssen hier jedoch noch abgewartet werden. Die ersten Daten der EORTC, die in ihrer H10-Studie ebenfalls die RT PET-basiert einsetzt, zeigen jedoch vermehrt Krankheitsereignisse, wenn die Patienten keine konsolidierende Bestrahlung erhielten [3].

- Die Auswertung der hier kommentierten Studie konnte die Nichtunterlegenheit des experimentellen, RT-freien Studienarms wegen dessen schlechterer Tumorkontrolle nicht nachweisen. In den publizierten Daten der Intention-to-treat-Analyse (ITT) hinsichtlich des 3-Jahres-PFS zeigt sich ein Unterschied von bis zu 8,8 %, in der Per-Protocol-Analyse von bis zu 11 %. Diese Ergebnisse sollten bei Therapieplanungen kritisch berücksichtigt werden.
- Mit modernen Zielvolumenkonzepten wie der Involved-Node-Radiotherapie (IN-RT) [4] oder auch der kürzlich von der International Lymphoma Radiation Oncology Group definierten Involved-Site-Radiotherapie (IS-RT)

werden die Bestrahlungsvolumina künftig konsekutiv reduziert werden. Hierdurch ist auch zu erwarten, dass weniger therapieassoziierte Nebenwirkungen eintreten [5]. Die Bestrahlung stellt somit eine nebenwirkungsarme Therapiekomponente dar.

Fazit

Insgesamt ist die Schlussfolgerung der Autoren kritisch zu beleuchten. Zum aktuellen Zeitpunkt kann keine generelle Empfehlung zum Verzicht auf eine konsolidierende Radiatio bei Patientin mit PET-negativem Befund nach abgeschlossener Chemotherapie ausgesprochen werden. Trotz der Bemühungen die therapieassoziierten Nebenwirkungen für Patienten mit HL zu minimieren, sollten die Daten der „RAPID“-Studie sowie der H10-Studie der EORTC berücksichtigt werden. Eine PET-basierte Radiatio sollte weiterhin als experimentell betrachtet werden und kann daher regelhaft nur im Rahmen großer randomisierter klinischer Studien Anwendung finden.

Jan Kriz und Hans Theodor Eich, Münster

Literatur

1. Engert A, Haverkamp H, Kobe C, Markova J, Renner C, Ho A et al (2012) Reduced intensity of chemotherapy and PET-guided radiotherapy in patients with advanced stage Hodgkin lymphoma: an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet* 379:1791–1799
2. Engert A, Plutschow A, Eich HT, Lohri A, Dorken B, Borchmann P et al (2010) Reduced treatment intensity in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 363:640–652
3. Raemaekers JM, André MP, Federico M et al (2014) Omitting radiotherapy in early positron emission tomography-negative stage I/II Hodgkin lymphoma is associated with an increased risk of early relapse: Clinical results of the preplanned interim analysis of the randomized EORTC/LYSA/FIL H10 trial. *J Clin Oncol* 32(12):1188–1194
4. Eich HT, Muller RP, Engenhart-Cabillic R et al (2008) Involved-node radiotherapy in early-stage Hodgkin's lymphoma. Definition and guidelines of the German Hodgkin Study Group (GHSG). *Strahlenther Onkol* 184:406–410
5. Specht L, Yahalom J, Illidge T et al (2014) Modern Radiotherapy for Hodgkin lymphoma – Field and Dose Guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group (ILROG). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 89(4):854–862