

Prä- oder postoperative Strahlentherapie bei retroperitonealen Sarkomen unverzichtbar

Jürgen Dunst¹

Online publiziert: 5. September 2016
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016

Hintergrund Retroperitoneale Sarkome sind eine therapeutische Herausforderung. Die Möglichkeiten der operativen Therapie sind eingeschränkt, und als Folge gibt es hohe Lokalrezidivraten. Allerdings ist auch eine Strahlentherapie in diesen Lokalisationen nicht einfach. Ferner war die Datenlage lange Zeit sehr dünn und unübersichtlich, und die Empfehlungen zur Strahlentherapie sind bisher relativ zurückhaltend formuliert. Eine aktuelle, sehr große Kohortenanalyse belegt aber den hohen Stellenwert der Strahlentherapie und zeigt auch einen signifikanten Überlebensvorteil [9].

Patienten und Methoden Die Autoren führten eine „propensity score-matched“ Fall-Kontroll-Studie anhand der Daten der National Cancer Data Base der USA durch. Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit retroperitonealen Sarkomen und Behandlung in den Jahren 2003 bis 2011. Untersucht wurde der Einfluss einer präoperativen und einer postoperativen Radiotherapie (RT). Eingeschlossen waren alle Histologien sowie auch Patienten mit positiven Resektionsrändern.

Ergebnis Die Daten von 9068 Patienten wurden in die Analyse eingeschlossen, davon 563 mit präoperativer Radiotherapie, 2215 mit postoperativer Radiotherapie und 6290 ohne Radiotherapie. Durch das Matching erfolgten zwei Vergleiche mit jeweils zwei Gruppen (präoperative RT vs. keine RT bzw. postoperative RT vs. keine RT). Das mediane Follow-up betrug 42 Monate für die Gruppe mit präoperativer RT vs. 43 Monate für die Vergleichsgruppe ohne präoperative RT. Die mediane Überlebenszeit war 110 vs. 66 Monate. Die 5-Jahres-Überlebensrate wurde durch präoperative RT signifikant verbessert von 54 % auf 62 % (HR = 0,67; $p < 0,0001$). Die Analyse der postoperativen RT ergab ähnliche Ergebnisse: medianes Follow-up 54 Monate für die Gruppe mit postoperativer RT vs. 47 Monate für die Vergleichsgruppe ohne postoperative RT, mediane Überlebenszeiten 89 vs. 64 Monate. Die 5-Jahres-Überlebensrate wurde durch die postoperative RT signifikant verbessert von 52 % auf 60 % (HR = 0,77; $p < 0,0001$). Eine unradikale Resektion war mit einem erhöhten Todesrisiko verbunden (HR 1,51 im Vergleich zur radikalen Resektion, $p < 0,0001$). Weitere interessante Ergebnisse betrafen den zunehmenden Einsatz der präoperativen Radiotherapie; sie wurde in der zweiten Hälfte des Untersuchungszeitraumes signifikant häufiger eingesetzt (2007–2011 vs. 2003–2006: OR 1,40; $p = 0,00015$) und auch an akademischen Einrichtungen wesentlich häufiger verwendet als an nichtakademischen Häusern (OR = 7,98; $p < 0,0001$). Die Hazard-Ratio (HR) für Überlebensverbesserung (also die Effektivität der RT) war an akademischen Einrichtungen signifikant niedriger (besser) als an nichtakademischen Einrichtungen.

Originalpublikation Nussbaum DP, Rushing CN, Lane WO et al (2016) Preoperative or postoperative radiotherapy versus surgery alone for retroperitoneal sarcoma: a case-control, propensity score-matched analysis of a nationwide clinical oncology database. *Lancet Oncol* 2016 doi:[10.1016/S1470-2045\(16\)30050-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30050-X)

✉ Prof. Dr. Jürgen Dunst
Juergen.Dunst@uk-sh.de

¹ Klinik für Strahlentherapie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Feldstr. 21, 24105 Kiel, Deutschland

Schlussfolgerungen der Autoren Dies sei die größte Analyse zur Frage der Strahlentherapie bei retroperitonealen Sarkomen. Diese Daten wären wegweisend bis zum Vorliegen der Ergebnisse der EORTC-Studie.

Kommentar

Der positive Effekt der Radiotherapie im Hinblick auf die lokale Kontrolle ist bei Weichteilsarkomen der Extremitäten seit mehr als 20 Jahren unstrittig. Man streitet lediglich über die Frage eines Überlebensvorteils, der für einen großen Teil der Patienten nicht erwartet werden kann wegen effektiver Salvage-Therapien, und über die Frage, welche Nebenwirkungen für die verbesserte lokale Kontrolle in Kauf genommen werden können. Demgegenüber war der Stellenwert der Radiotherapie bei retroperitonealen Sarkomen lange Zeit noch vollkommen unklar. Gerade in den letzten Jahren hat sich die Datenlage aber deutlich verbessert. Randomisierte Studien gibt es bisher zwar nicht (eine Studie der EORTC läuft), aber die aktuellen retrospektiven Daten und Kohortenanalysen zeigen übereinstimmend eine verbesserte lokale Kontrolle, zum Teil mit einem Überlebensvorteil [5–7, 10, 11]. Einen Überlebensvorteil nachzuweisen, ist übrigens auch wegen der Heterogenität der Erkrankungen äußerst schwierig.

Deutsche Leitlinien der AWMF gibt es nicht; es existiert nur eine Leitlinie für pädiatrische Weichteilsarkome, die aber seit Jahren nicht aktualisiert wurde. Die ESMO Guideline von 2012 stellt für retroperitoneale Sarkome fest, dass es keine ausreichenden Daten für eine präoperative Therapie gibt; mögliche Optionen seien Radio- oder Chemotherapie oder Hyperthermie [4]. Eine postoperative Radiotherapie wird wegen der Toxizität als im Regelfall nicht möglich bewertet und nur für Sonderfälle mit unkritischen Zielvolumina empfohlen. Die US-amerikanischen Empfehlungen des NCI von 2014 sind bereits deutlich konkreter und empfehlen, die Möglichkeiten einer prä- oder postoperativen Radiotherapie zu prüfen [8]. Empfohlen werden postoperative Strahlendosen von 50 Gy mit Boostdosen von 10–16 Gy bei R0, 16–18 Gy bei R1 und 20–26 Gy bei R2. Allerdings wird betont, dass die Radiotherapie nur mit modernen Techniken wie IMRT, Tomotherapie oder Protonen durchgeführt werden soll. Die 2015 von der ASTRO publizierten Empfehlungen konkretisieren diese Bewertungen speziell für die präoperative Radiotherapie [2, 3].

Die hier referierte Analyse liegt also im Trend und unterstreicht die Bedeutung der Radiotherapie. In dieser von der Fallzahl bisher weltweit größten Analyse war der Effekt der Radiotherapie auf das Überleben signifikant. Prä- und postoperative RT waren sehr ähnlich in den beobachteten Effekten. Kurz zusammengefasst gilt:

1. Wichtig ist, dass man eine Strahlentherapie durchführt. Die Überlebensverbesserung ist sowohl bei prä- als auch bei postoperativer RT nachweisbar.
2. Der Trend geht ganz eindeutig zu einer präoperativen RT. Das ist am über die Jahre zunehmenden Einsatz zu erkennen. An akademischen Einrichtungen ist die präope-

orative RT eindeutig die präferierte Methode. Die Zahlen bezüglich der onkologischen Effektivität sind auch tendenziell besser für die präoperative Behandlung. Die aktuellen ASTRO-Empfehlungen zur Zielvolumendefinition beziehen sich v. a. auf die präoperative RT [2, 3].

3. Zum Vergleich: Der Unterschied zwischen radikaler Resektion und R1-Resektion war in dieser Untersuchung mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko assoziiert, das in etwa so hoch war wie der Verzicht auf die Strahlentherapie. In einer Tumorkonferenz wird vermutlich immer eine R1-Resektion als ein extremes Risiko betrachtet. Der generelle Verzicht auf RT birgt jedoch (für alle Patienten) ein ebenso großes Risiko. Das sollten wir deutlich machen.

Die Arbeit wurde im selben Heft, *Lancet Oncology*, durch Frau Baldini, einer radioonkologischen Kollegin vom Dana Farber Cancer Institute in Boston, kommentiert [1]. Baldini empfiehlt, jeden Fall in einer Tumorkonferenz sorgfältig zu diskutieren und die Heterogenität der Erkrankungen zu berücksichtigen. Sie sieht die eindeutige Verbesserung der lokalen Tumorkontrolle allein schon als ein Argument für die Radiotherapie, selbst wenn ein Überlebensgewinn in der Summe der Studien aus ihrer Sicht aktuell noch fraglich ist. Darüber hinaus empfiehlt sie, solche Patienten an ein „High-Volume-Center“ zu überweisen. Nach meiner Einschätzung sind ihre in diesem Kommentar ausgesprochenen Empfehlungen eher zurückhaltend, vermutlich um die erst kürzlich publizierten ASTRO-Empfehlungen (Baldini war Erstautorin bei beiden Publikationen) nicht zu unterlaufen.

Fazit

Diese Kohortenanalyse hat natürlich Einschränkungen, aber es ist die größte Analyse und die beste aktuell verfügbare Evidenz. Wer diese Daten und die Strahlentherapie anzweifelt, stellt quasi alles in Frage, denn bessere Daten können andere Fachdisziplinen für ihr Vorgehen auch nicht belegen. Und dass man die Radiotherapie noch viel zu selten berücksichtigt, wird auch an den Zahlen der National Cancer Data Base deutlich: Im Auswertungszeitraum hatten nur 30 % der Patienten eine Radiotherapie erhalten. Für diejenigen, die sich mit derartigen Fällen beschäftigen, wird die Lektüre der ASTRO-Empfehlungen zur Konturierung und Technik empfohlen [2, 3].

Jürgen Dunst, Kiel

Literatur

1. Baldini EH (2016) Defining the role of radiotherapy for retroperitoneal sarcoma. *Lancet Oncol*. doi:[10.1016/s1470-2045\(16\)30103-6](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(16)30103-6)
2. Baldini EH, Wang D, Haas RL et al (2015) Treatment guidelines for preoperative radiation therapy for retroperitoneal sarcoma: preliminary consensus of an international expert panel. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 92:602–612
3. Baldini EH, Abrams RA, Bosch W et al (2015) Retroperitoneal sarcoma target volume and organ at risk contour delineation agreement among NRG sarcoma radiation oncologist. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 92:1053–1059
4. ESMO / European Sarcoma Network Working Group (2012) Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 23(Supplement 7):vii92–vii99
5. Gronchi A, Lo Vullo S, Fiore M et al (2009) Aggressive surgical policies in a retrospectively reviewed single-institution case series of retroperitoneal soft tissue sarcoma patients. *J Clin Oncol* 27:24–30
6. Gronchi A, Miceli R, Colombo C et al (2012) Frontline extended surgery is associated with improved survival in retroperitoneal low- to intermediate-grade soft tissue sarcomas. *Ann Oncol* 23:1067–1073
7. Lane WO, Cramer CK, Nussbaum DP et al (2015) Analysis of perioperative radiation therapy in the surgical treatment of primary and recurrent retroperitoneal sarcoma. *J Surg Oncol* 112:352–358
8. von Mehren M, Randall R, Benjamin RS et al (2014) Soft tissue sarcoma, version 2. 2014 featured updates to the NCCN Guidelines. *J Natl Compr Canc Netw* 12:473–483
9. Nussbaum DP, Rushing CN, Lane WO et al (2016) Preoperative or postoperative radiotherapy versus surgery alone for retroperitoneal sarcoma: a case-control, propensity score-matched analysis of a nationwide clinical oncology database. *Lancet Oncol*. doi:[10.1016/S1470-2045\(16\)30050-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30050-X)
10. Sampath S, Hitchcock YJ, Shrieve DC, Randall RL, Schultheiss TE, Wong JY (2010) Radiotherapy and extent of surgical resection in retroperitoneal soft-tissue sarcoma: multi-institutional analysis of 261 patients. *J Surg Oncol* 101:345–350
11. Trans-Atlantic RPSWG (2010) Management of primary retroperitoneal 261 patients. *J Surg Oncol* 101:345–350

Radikale Zystektomie vs. Radiochemotherapie zur Behandlung des Blasenkarzinoms im Stadium T2–4a N0 M0

Gunther Klautke¹

Online publiziert: 9. September 2016
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016

Hintergrund Die Standardtherapie des muskelinvasiven Harnblasenkarzinoms ist i. d. R. die Zystektomie. Auf diese wird meist nur dann verzichtet, wenn der Patient funktionell inoperabel ist oder die Operation mit ihren Begleitwirkungen ablehnt. Alternative ist dann die organerhaltende Therapie, bestehend aus einer transurethralen Tumorsektion mit dem Ziel der R0-Resektion (TUR-B) und einer sich dann anschließenden simultanen Radiochemotherapie (RCT). Die Ergebnisse sind prinzipiell vergleichbar, v. a. auch die Überlebensraten. Zum direkten Vergleich dieser beiden Therapieoptionen gibt es bislang keine prospektive und randomisierte Studie und kann es aus Patientensicht auch nicht geben. Daher unternahmen es die Autoren, in einer Matched Pair Analyse die Prognose der Patienten nach Alter und Behandlungsjahr vergleichend auszuwerten [2].

Patienten und Methode Alle in die Analyse eingeschlossenen Patienten hatten ein histologisch gesichertes invasives Harnblasenkarzinom und die üblichen Staginguntersuchungen inklusive Computertomographie (CT) des Thorax, des Abdomens und des kleinen Beckens. Ferner wurden bei allen Patienten die Komorbiditäten mittels des Charlson-Index bestimmt. Operiert wurde i. d. R. mit einer radikalen Zystektomie einschließlich pelviner Lymphonodektomie. Die organerhaltende Therapie bestand aus einer kurativ intendierten TUR-B und anschließend einer RCT mit 45 Gy

plus 20 Gy Boost und 40 mg/m² Cisplatin wöchentlich, bei über 75-Jährigen nur 25 mg/m².

Ergebnisse Von 1998 bis 2008 wurden 33 Patienten organerhaltend behandelt. Diesen wurden 33 Patienten entsprechenden Alters und entsprechender Tumorkonstellation aus demselben Jahr mit Zystektomie gegenübergestellt. Lediglich der Charlson-Index war in der RCT-Gruppe statistisch signifikant schlechter. Die Nebenwirkungen zeigten ebenfalls keine so gravierenden Unterschiede, als dass eine Therapiemethode nachteiliger gewesen wäre.

Das Gesamtüberleben nach 2 und 5 Jahren liegt bei Op. vs. RCT bei 74 und 54,8 % vs. 70,2 und 56,6 % ($p = 0,8$), das DFS nach 2 und 5 Jahren bei 67,8 und 63,2 % vs. 63 und 54,3 % ($p = 0,89$).

Schlussfolgerungen der Autoren Trotz höherer Komorbiditäten in der RCT-Gruppe sind die Überlebensdaten nach beiden Behandlungsstrategien identisch, so dass den Patienten mit einem muskelinvasiven Harnblasenkarzinom das organerhaltende Vorgehen mit anschließender RCT auch als Therapieoption angeboten werden muss.

Kommentar

Die Arbeit ist sicherlich schon knapp ein Jahr alt, hat aber gerade im Hinblick auf die neue S3-Leitlinie zum Blasenkarzinom wieder an Aktualität gewonnen, und die Schlussfolgerung der Autoren ist de facto identisch mit der Empfehlung der S3-Leitlinie. Dies ist auf jeden Fall eine beachtliche Leistung unserer Vertreter in der Leitlinienkommission, aber auch nicht ganz unerwartet, denn sowohl die ESMO-Leitlinie [1] als auch die NICE-Leitlinie von 2015 sehen die organerhaltende Therapie aus TUR-B

Originalpublikation Gofrit ON, Nof R, Meirovitz A et al (2015) Radical cystectomy vs. chemoradiation in T2–4a N0 M0 bladder cancer: A case-control study. *Urol Oncol* 33 (1)19e1–19e

✉ PD Dr. med. Gunther Klautke
G.Klautke@skc.de

¹ Klinikum Chemnitz gGmbH,
Flemmingstraße 2, 09116 Chemnitz,
Deutschland

und RCT als kurativen, gleichwertigen Therapieansatz zur Zystektomie an und empfehlen, dass der Patient umfassend über beide Therapieoptionen aufgeklärt werden sollte.

Es bleibt also zu hoffen, dass uns die Patienten in den Tumorboards tatsächlich auch vorgestellt werden. Außerdem sollten wir entsprechende Öffentlichkeitsarbeit leisten, um potenzielle Patienten mit Harnblasenkarzinom bereits im Vorfeld über die Möglichkeit des Organerhalts zu informieren.

Welche Argumente gibt es für den Organerhalt beim muskelinvasiven Harnblasenkarzinom?

- Vergleichbare Überlebenschancen nach Operation und nach TUR-B + RCT
- Intaktes Blasenorgan in bis zu 80 % der Fälle nach 5 Jahren [3, 4]
- 5-Jahres-Überleben mit intakter Blase von etwa 70 % [6]

Die RCT im organerhaltenden Konzept ist i. d. R. mit Cisplatin durchgeführt worden. Die Erlanger Daten [3, 6, 7] zeigen, dass die Rate an kompletten Remissionen bei der ersten Kontroll-TUR-B höher ist, wenn die RCT mit 5-Fu und Cisplatin durchgeführt wurde. Eine kleine Studie von Mitin et al. [5] randomisierte 5-Fu/Cis ($n = 47$) gegen Pac/Cis ($n = 46$) und beobachtete eine Steigerung der kompletten Remissionen von 62 % auf 72 %. Auch der Einsatz der Tiefenhyperthermie kann die Ansprechrate auf die RCT weiter verbessern [7].

Es spricht also sehr viel dafür, das von Rolf Sauer in Erlangen entwickelte und bewährte onkologische Konzept des Organerhalts mit Hilfe der RCT auch auf das Harnblasenkarzinom zu übertragen. Dabei spielt allerdings der Urologe eine entscheidende Rolle, indem er die Prognose des Patienten durch die Radikalität der primären TUR-B anbahnt. Sein operatives Ziel muss immer das

Erreichen einer R0-Resektion sein. So verschlechtern sich das Gesamtüberleben und der Organerhalt der Patienten signifikant deutlich, wenn nur eine R1- bzw. R2- Situation resultiert im Vergleich mit einer R0-Situation. Dies könnte ein Argument und Ansporn für die Urologen sein, mit mehr Verve das organerhaltende Konzept bei der Therapie des Harnblasenkarzinoms zu etablieren.

Gunther Klautke, Chemnitz

Literatur

1. Bellmunt J, Orsola A, Leow JJ et al (2014) Bladder Cancer: ESMO Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow up. *Ann Oncol* 25(Suppl 3):iii40–iii48
2. Gofrit ON, Nof R, Meirovitz A et al (2015) Radical cystectomy vs. chemoradiation in T2-4aN0M0 bladder cancer: A case-control study. *Urol Oncol* 33:19.e1–19.e5
3. Krause FS, Walter B, Ott OJ, Häberle L et al (2011) 15 year survival rates after transurethral resection and radiochemotherapy or radiation in bladder cancer treatment. *Anticancer Res* 31:985–990
4. Mak RH, Hunt D, Shipley WU et al (2014) Long-term outcomes in patients with Muscle-Invasive bladder cancer after selective bladder-preserving combined-modality therapy: a pooled analysis of Radiation Therapy Oncology Group Protocols 8802, 8903, 9506, 9706, 9906, and 0233. *J Clin Oncol* 32:3801–3809
5. Mitin T, Hunt D, Shipley WU et al (2013) Transurethral surgery and twice-daily radiation plus paclitaxel-cisplatin or fluorouracil-cisplatin with selective bladder preservation and adjuvant chemotherapy for patients with muscle-invasive bladder cancer (RTOG 0233): a randomised multicentre phase 2 trial. *Lancet Oncol* 14:863–872
6. Weiss C, Engehausen DG, Krause FS et al (2007) Radiochemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil after transurethral surgery in patients with bladder cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 68:1072–1080
7. Wittlinger W, Rödel CM, Weiss C et al (2009) Quadrimodal treatment of high-risk T1 and T2 bladder cancer: Transurethral tumor resection followed by concurrent radiochemotherapy and regional deep hyperthermia. *Radiother Oncol* 93:358–363

Verbessertes Überleben bei Patienten mit primär metastasiertem Prostatakarzinom

René Baumann¹ · Jürgen Dunst¹

Online publiziert: 5. September 2016
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016

Hintergrund Patienten mit oligometastasierten Karzinomen können von einer lokalen Therapie der Metastasen profitieren. Diese von unserem US-Kollegen Ralph Weichselbaum vor fast 20 Jahren erstmals formulierte Hypothese ist zwar noch nicht wissenschaftlich einwandfrei durch prospektive Studien bestätigt, wird aber dennoch zunehmend auch im klinischen Alltag akzeptiert. In diesem Zusammenhang stellt sich die Frage, ob man bei Patienten mit primärer Metastasierung eine lokale oder lokoregionale Therapie des Primärtumors durchführen sollte. Für das Prostatakarzinom gibt es dazu in den letzten Jahren mehrere Kohortenanalysen, die diese Hypothese bestätigen [2–5, 7]. Eine aktuelle Analyse der National Cancer Data Base der USA kommt zum selben Ergebnis und deutet auf einen positiven Effekt der Strahlentherapie hin [6].

In die retrospektive Analyse wurden Männer mit neu diagnostiziertem metastasiertem Prostatakarzinom eingeschlossen, die eine antihormonelle Therapie („androgen-deprivation therapy“, ADT) erhalten hatten und bei denen Daten zur lokalen Therapie (keine oder Radiotherapie bzw. Operation) und Daten über Krankheit (Gleason-Score, PSA) und Komorbidität vorhanden waren. Ausgewertet wurden schließlich 5854 Männer mit ADT allein und 538 Männer mit ADT und Radiotherapie (RT) der Prostata.

Originalpublikation Rusthoven CG, Jones BL, Flaig TW et al (2016) Improved survival with prostate radiation in addition to androgen deprivation therapy for men with newly diagnosed metastatic prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2016 Jun 20. pii: JCO674788

✉ Prof. Dr. Jürgen Dunst
Juergen.Dunst@uk-sh.de

¹ Klinik für Strahlentherapie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Feldstr. 21, 24105 Kiel, Deutschland

Ergebnisse In multivariater Analyse (sog. „propensity score-matched analysis“ mit Adjustierung für Alter, Behandlungsjahr, ethnischer Herkunft, Komorbidität, PSA-Wert, Gleason-Score, T- und N-Kategorie, Chemotherapie, Behandlungseinrichtung und Versicherungsstatus) war die zusätzliche Radiotherapie der Prostata mit einem signifikant verbesserten Gesamtüberleben assoziiert. Die 5-Jahres-Überlebensrate betrug 49 % bei ADT plus RT vs. 33 % bei ADT ohne RT (HR für Tod: 0,624; $p < 0,001$). Der Überlebensvorteil blieb auch signifikant, wenn man nur die Langzeitüberlebenden betrachtete (also diejenigen Patienten mit Tod in den ersten 3 oder 5 Jahren nach Diagnose von der Analyse ausschloss). In Subgruppenanalysen war der Effekt der RT besonders stark und signifikant besser sowohl bei kleinen Tumoren (Kategorien T1–3 vs. T4) als auch bei einem günstigeren Gleason-Score (≤ 8 vs. 9–10). Ferner war die Strahlendosis relevant: Von den 538 bestrahlten Männern hatten 324 (67 %) eine höher dosierte RT (mit 65–86 Gy; Median: 75,6 Gy) erhalten. Ihre Überlebensrate war signifikant besser als die der 163 Männer mit niedrig dosierter RT (HR für Tod: 0,43; $p < 0,001$ multivariat). Es bestand kein Unterschied im Überleben zwischen hoch dosierter RT und Prostatektomie.

Schlussfolgerung Patienten mit primär metastasiertem Prostatakarzinom lebten in dieser retrospektiven Analyse länger, wenn sie eine *kurative* Radiotherapie der Prostata erhalten hatten.

Kommentar

In den letzten Jahren gab es mehrere retrospektive Arbeiten, die einen Überlebensvorteil durch eine zusätzliche lokale Therapie der Prostata bei Patienten mit primär metastasier-

tem Prostatakarzinom andeuteten. In Deutschland wurde daher 2015 eine randomisierte Studie gestartet, die den Effekt der Prostatektomie in diesem Kollektiv untersucht; die Studie wird von der Martini-Klinik in Hamburg geleitet und ist in der Studiendatenbank „ClinicalTrials.gov“ die einzige Phase-III-Studie zu dieser Frage. Allerdings gibt es auch Radiotherapie-Studien, die sich dann aber mit der Therapie der Metastasen beschäftigen.

Die in den letzten Jahren (2014 und 2015) publizierten SEER-Daten [2–4, 7] und die jetzt publizierte Analyse der National Cancer Data Base [6] sind in den Grundaussagen konsistent: Patienten, die zusätzlich zur antiandrogenen Therapie eine *kurative* Therapie der Prostata erhalten, leben länger. Dabei sind die Effekte von Prostatektomie, Brachytherapie und externer RT mit adäquater Dosis sehr ähnlich – wie übrigens auch in der Primärtherapie des nichtmetastasierten Karzinoms. Eine 2015 publizierte Analyse, in der IMRT und Prostatektomie bei primär metastasierten Karzinomen verglichen wurden, schnitt die IMRT besonders gut ab [7].

Die homogene Datenlage suggeriert, dass die Hypothese „Benefit durch lokale Therapie bei M1“ richtig sein könnte. Unklar bleibt aber noch, welche Subgruppen von einer lokalen Therapie besonders profitieren. Und man muss kritisch bleiben, denn eine ähnliche Datenlage gab es bis vor Kurzem auch für das Mammakarzinom. Auch dort zeigten retrospektive Analysen einen Vorteil durch zusätzliche lokoregionale Therapie. Die zu dieser Frage durchgeführte (bisher einzige) randomisierte Studie konnte dies aber nicht bestätigen [1].

Fazit

Die hier vorgestellten, für die Radiotherapie sehr eindrucksvollen Daten reichen unseres Erachtens bisher noch

nicht aus, um eine allgemeine Behandlungsempfehlung zu formulieren. Es gibt aber sicher Einzelfälle, bei denen im interdisziplinären Tumorboard eine zusätzliche lokale Therapie in einer M1-Situation diskutiert wird. Dann gilt auch hier, dass die RT mindestens ebenso gut wie die Prostatektomie ist!

René Baumann und Jürgen Dunst, Kiel

Interessenkonflikt R. Baumann und J. Dunst geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Badwe R, Hawaldar R, Nair N et al (2015) Locoregional treatment versus no treatment of the primary tumour in metastatic breast cancer: an open-label randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 16:1380–1388
2. Bayne CE, Williams SB, Cooperberg MR et al (2016) Treatment of the primary tumor in metastatic prostate cancer: current concepts and future perspectives. *Eur Urol* 69:775–778
3. Culp SH, Schellhammer PF, Williams MB (2014) Might men diagnosed with metastatic prostate cancer benefit from definitive treatment of the primary tumor? A SEER-based study. *Eur Urol* 65:1058–1066
4. Fossati N, Trinh QD, Sammon J et al (2015) Identifying optimal candidates for local treatment of the primary tumor among patients diagnosed with metastatic prostate cancer: A SEER-based study. *EurUrol* 67:3–6
5. Gratzke C, Engel J, Stief CG (2014) Role of radical prostatectomy in metastatic prostate cancer: Data from the Munich Cancer Registry. *Eur Urol* 66:602–603
6. Rusthoven CG, Jones BL, Flaig TW et al (2016) Improved survival with prostate radiation in addition to androgen deprivation therapy for men with newly diagnosed metastatic prostate cancer. *J Clin Oncol*. doi:10.1200/JCO.2016.67.4788
7. Satkunasivam R, Kim AE, Desai M et al (2015) Radical prostatectomy or external beam radiation therapy vs no local therapy for survival benefit in metastatic prostate cancer: A SEER-Medicare analysis. *J Urol* 194:378–385

Therapie des lokalisierten nodulären Lymphozyten-prädominanten Hodgkin-Lymphoms bei Kindern

Georg Mann¹ · Wolfgang Holter¹

Online publiziert: 5. September 2016
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016

Ziel Prospektive nichtrandomisierte Studie zur Prüfung, ob die exzellenten Ergebnisse bei Kindern und Jugendlichen mit nodulärem Lymphozyten-prädominanten Hodgkin-Lymphom (NLPHL) niedriger Stadien nach einer Therapiereduktion erhalten bleiben.

Patienten und Methoden Patienten mit Stadium IA eines NLPHL und singulärem, komplett reseziertem Lymphknotenbefall wurden ohne weitere Therapie beobachtet. Im Fall eines Rezidivs wurden 3 Zyklen Vincristin/Doxorubicin/Prednison/Cyclophosphamid (AV-PC) verabreicht. Patienten mit nichtreseziertem Stadium IA oder IIA erhielten 3 Zyklen AV-PC. Patienten ohne komplettes Ansprechen auf Chemotherapie wurden mit 21 Gy bestrahlt („involved field radiotherapy“, IF-RT).

Ergebnisse Von den 183 in die Studie aufgenommenen Patienten konnten 178 evaluiert werden. Bei 52 dieser Patienten war ein singulär befallener Lymphknoten komplett reseziert worden. Es gab 13 Rezidive nach einem Median von 11,5 Monaten. Die ereignisfreie Überlebenswahrscheinlichkeit (EFS) lag nach 5 Jahren bei 77 % (62–87 %). Insgesamt 135 Patienten erhielten AV-PC; 126 wurden bei Diagnose und 9 nach Rezidiv und initialer Resektion und Observa-

tion behandelt. Elf Patienten sprachen nicht komplett auf die Chemotherapie an und erhielten 21 Gy IF-RT. Bei den 135 Patienten kamen 14 erste Ereignisse vor (12 Rezidive und 2 Non-Hodgkin-Lymphome). Das 5-Jahres-EFS lag bei 88,8 % (95 % CI 81,8–93,2). Das 5-Jahres-EFS der gesamten Kohorte belief sich auf 85,5 % (95 % CI 79,2–90,1). Das Gesamtüberleben betrug 100 %.

Schlussfolgerung der Autoren Bei etwa 75 % von hochselektionierten Patienten mit komplett reseziertem NLPHL kann eine Chemotherapie unterbleiben. Mit einer im Vergleich zur Standardtherapie weniger intensiven Chemotherapie kann ein exzellentes EFS erreicht werden; in >90 % der Fälle kann eine Radiotherapie vermieden werden. Bei den wenigen Rezidiven war die weitere Behandlung mit einer Überlebensrate von 100 % erfolgreich.

Kommentar

Die Entität des Lymphozyten-prädominanten Hodgkin-Lymphoms (LPHL) ist histopathologisch, immunhistochemisch und klinisch vom klassischen Morbus Hodgkin (MH) gut abgrenzbar [2]. Sie stellt in der Pädiatrie mit weniger als 10 % der Hodgkin-Lymphome eine Rarität dar. In über 80 % liegen in pädiatrischen Serien die Stadien IA und IIA vor, ein mediastinaler Befall ist selten. Es besteht eine Knabenwendigkeit von >70 %. In 6 pädiatrischen Serien mit insgesamt 258 Patienten unterschiedlicher Stadien und Therapien eines LPHL lag die Gesamtüberlebensrate bei 100 %, das ereignisfreie oder progressionsfreie Überleben je nach Stadium und gewählter Erstbehandlung zwischen 40 und 100 %. In retrospektiven Analysen konnte die Möglichkeit des primären Verzichts auf weitere Behandlungen

Originalpublikation Appel BE, Chen L, Buxton AB et al (2016) Minimal treatment of low-risk, pediatric lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* pii: JCO653469 [1]

✉ PD Dr. med. Georg Mann
georg.mann@stanna.at

Prof. Dr.med. Wolfgang Holter
wolfgang.holter@stanna.at

¹ St. Anna Kinderkrebsforschung, St. Anna Kinderspital, UKKJ, MUW, Kinderspitalgasse 6, 1090 Wien, Österreich

nach kompletter Resektion einer lokalisierten Erkrankung dargestellt werden [3–5].

Vor dem Hintergrund einer hohen Heilungsrate lag bei pädiatrischen MH-Erkrankungen seit Langem der Schwerpunkt auf der Registrierung und Vermeidung von unerwünschten Effekten. Stand zu Beginn die Wachstumsstörung im relativ hoch dosierten Strahlenfeld bei nichtausgewachsenen Kindern und Jugendlichen im Vordergrund, so waren durch Alkylanzien-induzierte sekundäre Leukämien, Anthrazyklin-induzierte kardiovaskuläre Folgen, Bleomycin-induzierte Lungenfibrosen, Sekundärmalignome im Strahlenfeld und schließlich Procarbazine-induzierte Fertilitätsminderungen im Fokus. Therapieadaptionen der konsekutiven, über die letzten Jahrzehnte durchgeführten Studienprotokolle für die Behandlung von Hodgkin-Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter der Deutsch-Österreichischen Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie spiegeln die Ansätze zur Vermeidung von gesundheitlichen Spätfolgen der Behandlung wider [6–8]. Der Verzicht auf Staging-Laparotomie, Splenektomie und die Indikationsstellung zur Radiotherapie in Abhängigkeit vom mittels FDG-PET gemessenen Ansprechen sind Errungenschaften der modernen bildgebenden Verfahren.

Die von der US-amerikanischen Children's Oncology Group (COG) von 2006 bis 2010 durchgeführte prospektive nichtrandomisierte Studie rekrutierte insgesamt 183 Patienten im Alter von <22 Jahren und einem LPHL der Stadien IA und IIA, die in zwei Arme gegliedert wurden: den Observationsarm für Patienten mit einem singulären und komplett resezierten Lymphknoten und in einen Therapiearm für Patienten mit Stadium IA und Befall von mehr als einem Lymphknoten, für Patienten im Stadium IIA und Patienten des Beobachtungsarms mit Rückfall. Aus den retrospektiven Analysen kleinerer Serien ging hervor, dass bei Patienten, die nach kompletter Resektion nur beobachtet wurden, ein Rückfall meist lokal und als Stadium IA oder IIA auftrat und dann noch erfolgreich behandelt werden konnte. Diese Erfahrung wurde nun mit der hier kommentierten Studie prospektiv bestätigt. Von den 178 Patienten, bei denen protokollgerecht vorgegangen wurde, wurden 52 Patienten mit reseziertem singulärem Lymphom nur nachbeobachtet. Ein Wiederauftreten der Erkrankung ereignete sich bei lediglich 13 Patienten, und zwar 12-mal im ursprünglichen Gebiet als Stadium IA und 1-mal als IIA auch an der kontralateralen Halsseite (EFS 77,1 %).

Die für den Therapiearm gewählte chemotherapeutische Behandlung, bestehend aus klassischen CHOP-Zyklen, die hier als AV-PC bezeichnet werden, war bei 124 von 135 Patienten (92 %) erfolgreich im Sinne einer kompletten Remission nach 3 Zyklen; auch hier sind die aus retrospektiven Serien stammenden Ergebnisse bestätigt worden. Elf Patienten ohne komplette Remission nach 3-mal AV-PC erhielten eine IFRT mit 20 Gy. In dem Therapiestratum

traten in der Folge 14 Ereignisse auf: 12 Rezidive und 2 Non-Hodgkin-Lymphome (NHL). Das EFS von 88 % ist vergleichsweise hervorragend. Offen bleibt die Frage, ob es sich bei den NHL um Rezidive der Variante eines LPHL mit Aspekten eines T-Zell-reichen histiozytenreichen großzelligen B-Lymphoms handelte. Dies wäre wegen der Möglichkeit attraktiv, eine Unterscheidung zwischen einem wahrscheinlichen Rezidiv und einem therapieinduzierten Sekundärmalignom zu treffen. In der Revision der WHO-Klassifikation lymphoider Neoplasien von 2016 wird auf eine in etwa 15 % der Fälle auftretende Variante mit Aspekten eines T-Zell-reichen histiozytenreichen großzelligen B-Lymphoms eingegangen [2]. Die Bedeutung dieses Variant-Typs liegt in der Assoziation zu höheren Stadien und dem gehäuftem Auftreten von Rezidiven [9–11]. Insgesamt blieben von der gesamten Kohorte 152 von 178 Patienten ohne erstes Ereignis und einer 5-Jahres-EFS-Rate von 85,5 % (95 % CI 79,2–90). Das Gesamtüberleben lag bei 100 %. Dieses in solchem Umfang erstmals prospektiv erhobene Resultat bestätigt die Erfahrungen bei pädiatrischen LPHL.

Bei praktisch unbeeinträchtigten Überlebenschancen steht die Abwägung eines ggf. chirurgischen, chemo- oder radiotherapeutischen Behandlungsrisikos im Vordergrund. Hier wären prospektive randomisierte Studien wünschenswert, sind aber sicher wegen der Seltenheit der Erkrankung mit etwa 15 Neudiagnosen pro Jahr in Deutschland schwer realisierbar. Hinzu kommt die Notwendigkeit von Langzeit-Nachbeobachtungen mit dem Endpunkt des Vermeidens von Spätfolgen. Eine mögliche chirurgische Modifikation betrifft die Nachresektion von resezierbaren singulären, primär nicht komplett resezierten Lymphomen mit anschließender Observation. Die Verwendung weiter reduzierter Chemotherapiezyklen ohne Anthrazykline wird in einer laufenden prospektiven europäischen Studie geprüft. Die in der Pädiatrie zu erwartenden langen Erlebenszeiten haben wegen eines potenziell kumulierenden Risikos radiotherapiebedingter Zweitmalignome zu einer Reservierung der Bestrahlung für Patienten mit inkomplettem Ansprechen auf Chemotherapie geführt. Je nach Lokalisation und Technik wird die Abwägung des chemotherapeutischen gegen das radiotherapeutische Behandlungsrisiko zunächst eine Herausforderung bleiben, wobei die Protonentherapie besonders in der Pädiatrie Vorteile zeigen könnte.

Auch alternative medikamentöse Therapieformen wären wünschenswert. So hat die CD-20-Expression bei LPHL zu Studien mit Anti-CD20-Antikörpern geführt. Vorläufige Ergebnisse lassen allerdings, wie hier korrekt zitiert, den monotherapeutischen Ansatz wenig attraktiv erscheinen [12].

Fazit

Mit der hier kommentierten prospektiven Studie der Children's Oncology Group liegt erstmals eine sehr sorgfältige und umfassende Beschreibung zur Therapiereduktion bei pädiatrischen Lymphozyten-prädominanten Hodgkin-Lymphomen vor, die ein hervorragendes Ergebnis zur Rücknahme der Behandlungintensität präsentiert und dazu anregt, im internationalen Vergleich weitere Modifikationen zu untersuchen.

Georg Mann und Wolfgang Holter, Wien

Interessenkonflikt G. Mann und W. Holter geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- Appel BE, Chen L, Buxton AB et al (2016) Minimal treatment of low-risk, pediatric lymphocyte-predominant Hodgkin Lymphoma: A report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 34:2372–2379
- Arber DA, Orazi A, Hasserjian R (2016) The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 127:2391–2405
- Mauz-Körholz C, Gorde-Grosjean S, Hasenclever D et al (2007) Resection alone in 58 children with limited stage, lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma-experience from the European network group on pediatric Hodgkin lymphoma. *Cancer* 110:179–185
- Shankar A, Hall GW, Gorde-Grosjean S et al (2012) Treatment outcome after low intensity chemotherapy [CVP] in children and adolescents with early stage nodularlymphocyte predominant Hodgkin's lymphoma – an Anglo-French collaborative report. *Eur J Cancer* 48:1700–1706
- Shankar AG, Kirkwood AA, Depani S et al (2016) Relapsed or poorly responsive nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma in children and adolescents – a report from the United Kingdom's Children's Cancer and Leukaemia Study Group. *Br J Haematol* 173:421–431
- Fan Z, Natkunam Y, Bair E et al (2003) Characterization of variant patterns of nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma with immunohistologic and clinical correlation. *Am J Surg Pathol* 27:1346–1356
- Boudová L, Torlakovic E, Delabie J et al (2003) Nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma with nodules resembling T-cell/histiocyte-rich B-cell lymphoma: differential diagnosis between nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma and T-cell/histiocyte-rich B-cell lymphoma. *Blood* 102:3753–3758
- Hartmann S, Eichenauer DA, Plütschow A et al (2013) The prognostic impact of variant histology in nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: a report from the German Hodgkin Study Group (GHSG). *Blood* 122:4246–4252
- Schellong G, Pötter R, Brämswig J et al (1999) High cure rates and reduced long-term toxicity in pediatric Hodgkin's disease: the German-Austrian multicenter trial DAL-HD-90. The German-Austrian Pediatric Hodgkin's Disease Study Group. *J Clin Oncol* 17:3736–3744
- Dörffel W, Rühl U, Lüders H et al (2013) Treatment of children and adolescents with Hodgkin lymphoma without radiotherapy for patients in complete remission after chemotherapy: final results of the multinational trial GPOH-HD95. *J Clin Oncol* 31:1562–1568
- Mauz-Körholz C, Hasenclever D, Dörffel W et al (2010) Procarbazine-free OEPA-COPDAC chemotherapy in boys and standard OPPA-COPP in girls have comparable effectiveness in pediatric Hodgkin's lymphoma: the GPOH-HD-2002 study. *J Clin Oncol* 28:3680–3686
- Advani RH, Horning SJ, Hoppe RT et al (2014) Mature results of a phase II study of rituximab therapy for nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol* 32:912–918