

Neoadjuvante Kurzzeitradiotherapie gefolgt von FOLFOX-Chemotherapie

Kein Standardschema beim Rektumkarzinom

David Krug¹ · Matthias F. Häfner¹

Online publiziert: 18. Oktober 2016
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016

Originalarbeit Bujko K, Wyrwicz L, Rutkowski A et al (2016) Long-course oxaliplatin-based preoperative chemoradiation versus 5 × 5 Gy and consolidation chemotherapy for cT4 or fixed cT3 rectal cancer: results of a randomized phase III study. *Ann Oncol* 27:834–842

Hintergrund. Die neoadjuvante Therapie mittels Kurzzeitradiotherapie (SCRT) oder normofraktionierter Radiochemotherapie (LCRCT) ist die aktuelle Standardtherapie beim Rektumkarzinom in den UICC-Stadien II und III. Sowohl die Entscheidung zwischen diesen beiden Therapie-schemata wie auch die Rolle einer intensivierten neoadjuvanten Chemotherapie wird immer wieder kontrovers diskutiert.

Material und Methode. Die prospektive, randomisierte Phase-III-Studie rekrutierte von 2008 bis 2014 an 39 polnischen Zentren 515 Patienten mit cT4- oder palpatorisch fixiertem cT3-Rektumkarzinom, WHO-Performance Status 1–2. Es konnten auch lokal rezidierte Tumoren nach alleiniger Operation eingebracht werden; dies betraf 16 Patienten. Zwei Drittel der Patienten erhielten ein Becken-MRT zum Staging. Ausschlusskriterien waren eine periphere Polyneuropathie, Apoplex und kardiale Vorerkrankungen. Die Patienten wurden randomisiert in Arm A (SCRT mit 5 × 5 Gy, gefolgt von 3 Zyklen FOLFOX4, beginnend eine Woche nach Abschluss der Radiotherapie) oder Arm B (LCRCT mit 50,4 Gy in 28 Fraktionen). Die

simultane Chemotherapie in Arm B bestand aus zwei 5-tägigen Zyklen Bolus-5-FU 325 mg/m² Körperoberfläche (KOF) pro Tag und Leucovorin 20 mg/m² KOF pro Tag sowie der Gabe von Oxaliplatin 50 mg/m² KOF wöchentlich. 2012 wurde in einem Amendment die Oxaliplatin-Gabe in beiden Armen nur noch als optional definiert. Insgesamt erhielten 72 % der Patienten in Arm A und 64 % der Patienten in Arm B Oxaliplatin ($p = 0,062$). Primärer Endpunkt der Intention-to-treat-Analyse war die R0-Resektionsrate mit der Annahme, dass diese im experimentellen Arm A von 75 % auf 85 % verbessert werden könnte. Das mediane Follow-up betrug 35 Monate.

Ergebnisse. Über die Hälfte der Tumoren lag im unteren Rektumdrittel, über 60 % zeigten ein T4-Stadium. Die Akuttoxizität war in Arm A signifikant geringer ($p = 0,001$), dies betraf jedoch vor allem niedriggradige Nebenwirkungen. Die Raten an Grad-3/4-Toxizität waren mit 23 % vs. 21 % vergleichbar. Toxizitätsbedingte Modifikationen der Therapie waren in beiden Therapiearmen in etwa gleich verteilt. Im Arm A entwickelten immerhin 17 % der Patienten nach Abschluss der SCRT eine Grad-3/4-Diarrhoe. Der primäre Endpunkt wurde nicht erreicht: Die R0-Resektionsrate betrug 77 % vs. 71 % ($p = 0,07$). Bemerkenswert ist, dass 16 % der Patienten in Arm A bzw. 22 % in Arm B entweder nicht oder nur R2-reseziert wurden. Die Raten an sphinktererhaltenden Resektionen waren vergleichbar. Die Rate an pathologischen Komplettremissionen (pCR) betrug 16 % vs. 12 % ($p = 0,17$). Die 3-Jahres-Lokalrezidivrate lag bei 22 % bzw. 21 % (inklusive der Patienten, die nicht bzw. mit makroskopischem Resttumor operiert wurden). Während das krankheitsfreie Überleben nach 3 Jahren mit 53 und 52 % ähnlich war, war das Gesamtüberleben mit 73 % vs. 65 % im experimentellen Arm A signifikant besser ($p = 0,047$; Hazard Ratio 0,73).

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

¹ RadioOnkologie und Strahlentherapie, UniversitätsKlinikum Heidelberg, Im Neuenheimer Feld 400, 69120 Heidelberg, Deutschland

Schlussfolgerung der Autoren. Die SCRT mit nachfolgender FOLFOX-Chemotherapie ist eine effektive Behandlungsoption für Patienten mit lokal fortgeschrittenem Rektumkarzinom, insbesondere in Ländern mit begrenzten Ressourcen und eingeschränkten strahlentherapeutischen Behandlungskapazitäten.

Kommentar

Es existieren zwei abgeschlossene Phase-III-Studien, die die SCRT und die normofraktionierte LCRCT im neoadjuvanten Setting randomisiert vergleichen [1, 2]. Sowohl die polnische Studie von derselben Gruppe der hier vorgestellten Arbeit als auch die australische Studie ergaben keinen signifikanten Unterschied bezüglich der Lokalrezidivrate und der Überlebensendpunkte. Die Akuttoxizität der SCRT war in beiden Arbeiten geringer, die LCRCT erzielte jedoch eine höhere Rate an pathologischen Komplettemissionen. In der deutschen S3-Leitlinie wird daher, wenn ein Downsizing angestrebt wird (bei tiefsitzenden Tumoren oder bildmorphologisch positivem zirkumferentiellen Resektionsrand), der LCRCT der Vorzug gegeben. Unter anderem aus der Stockholm-III-Studie ist aber durchaus bekannt, dass auch SCRT eine pCR-Rate von 11,8 % verglichen mit 1,7 % erzielen kann, wenn anschließend an die SCRT nicht sofort operiert, sondern das Intervall auf 4–8 Wochen bis zur Operation verlängert wird [3].

Die Rolle der Systemtherapie beim Rektumkarzinom wird häufig diskutiert. Aufgrund der verbesserten lokalen Kontrolle durch den konsequenten Einsatz der neoadjuvanten Radio(chemo)therapie und der TME-Chirurgie (totale mesorektale Exzision) ist das systemische Rezidivrisiko zunehmend in den Vordergrund gerückt. Die Datenlage zur adjuvanten Chemotherapie ist jedoch bedeutend schwächer als beim Kolonkarzinom. Eine Metaanalyse der randomisierten Studien mit Fluorouracil-basierter Chemotherapie konnten keine signifikante Verbesserung der onkologischen Endpunkte erreichen [4]. Auch eine Intensivierung der LCRCT durch die Hinzunahme von Oxaliplatin konnte allein in der CAO/ARO/AIO-04-Studie die pCR-Rate und das krankheitsfreie Überleben verbessern [5]. Die drei anderen Studien (STAR-01, NSABP R-04 und ACCORD 12/0405 Prodigie 02) zeigten dies nicht.

Zahlreiche weitere Studien untersuchten die Effektivität einer neoadjuvanten Chemotherapie mit dem FOLFOX-Regime. In einer einarmigen Phase-II-Studie behandelten Schrag et al. 32 Patienten mit Rektumkarzinomen T2N+ bzw. T3N0/+ mit neoadjuvant 4 Zyklen FOLFOX + Bevacizumab, gefolgt von 2 Zyklen FOLFOX [6]. Aufgrund kardiovaskulärer Ereignisse bzw. eines ypN2-Status erhielten 3 Patienten eine neoadjuvante oder adjuvante Radio(chemo)therapie. Die pCR-Rate betrug 25 %, das krank-

heitsfreie und Gesamtüberleben nach 4 Jahren jeweils 92 %. In der chinesischen FORWARC-Phase-III-Studie lag die pCR-Rate nach 4–6 Zyklen FOLFOX bei 6,6 % verglichen mit 14 % nach einer 5-FU-basierten LCRCT und 27,5 % nach einer LCRCT mit FOLFOX [7]. Garcia-Aguilar et al. wiederum ergänzten eine LCRCT um eine präoperative Erhaltungskemotherapie nach dem FOLFOX6-Regime [8]. In dieser nichtrandomisierten, 4-armigen Phase-II-Studie stieg die pCR-Rate nach 2, 4, bzw. 6 Zyklen Erhaltungskemotherapie von 18 % auf 25 %, 30 % bzw. 38 % ($p = 0,0036$).

Auch in der aktuellen CAO/ARO/AIO-12-Studie wird die LCRCT um eine vor- bzw. nachgeschaltete neoadjuvante Chemotherapie nach dem FOLFOX-Regime ergänzt.

Folgende Kritikpunkte an der hier kommentierten polnischen Studie sollten erwähnt werden:

- Der wöchentliche zusätzliche Einsatz von Oxaliplatin in der gewählten Dosierung im LCRCT-Arm hat in den drei o. g. Phase-III-Studien zwar die Toxizität, nicht aber die Effektivität signifikant erhöht. Allein die CAO/ARO/AIO-04-Studie ergab eine Verbesserung der pCR-Rate und des krankheitsfreien Überlebens, möglicherweise wegen der hohen Qualität der Patientenbegleitung während der Therapiephase und in der Nachsorge oder weil die Chemotherapie-Compliance durch die Oxaliplatin-Pause in Woche 3 deutlich besser als in den anderen Studien war. Ebenso entspricht der Einsatz von Bolus-5-FU und Folinsäure nicht mehr dem internationalen Standard. Beide Umstände haben die Toxizität vermutlich zu Ungunsten des Standardarms B beeinflusst. Darüber hinaus erhielten mehr Patienten in Arm A Oxaliplatin.
- Die Studie schloss gegenüber einem nichtselektionierten Patientengut eine ungewöhnlich hohe Zahl an Patienten mit T4-Tumoren ein. Das spiegelt sich in der nicht zu akzeptierbaren hohen Rate an R1/R2-Resektionen bzw. überhaupt nicht erfolgten onkologischen Resektionen wider. Hier muss das chirurgische Qualitätsmanagement hinterfragt werden.
- Weder die lokale, noch die distante Tumorkontrolle unterschieden sich in beiden Therapiearmen signifikant, auch nicht das krankheitsfreie Überleben. Die Rate an nichtkrebsassoziierten Todesfällen war in beiden Armen vergleichbar. Der signifikante Vorteil im Gesamtüberleben kam im Arm A durch eine höhere Überlebensrate der Patienten nach der Rezidivdiagnose zustande. Ursächlich dafür kommen sicher Unterschiede in der Salvage-Therapie in Frage. Die Autoren führen auch mögliche immunologische Vorteile der hypofraktionierten Bestrahlung an, was letztlich spekulativ ist. Wurden die 16 Patienten, die mit lokal rezidivierten Tumoren in die Studie rekrutiert worden waren, von der Analyse ausgeschlos-

sen, so verschwand die Signifikanz des Unterschieds im Gesamtüberleben ($p = 0,078$).

Fazit

Die SCRT, gefolgt von einer FOLFOX-Chemotherapie ist kein Standardschema. Es könnte aber z. B. bei Patienten mit oligometastasierter Tumorerkrankung interessant sein, wenn in einem kurativ intendierten Behandlungskonzept eine frühzeitige intensive Systemtherapie vor der Operation angestrebt wird [9].

David Krug und Matthias F. Häfner, Heidelberg

Interessenkonflikt D. Krug und M.F. Häfner geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Bujko K, Nowacki MP, Nasierowska-Guttmejer A et al (2006) Long-term results of a randomized trial comparing preoperative short-course radiotherapy with preoperative conventionally fractionated chemoradiation for rectal cancer. *Br J Surg* 93:1215–1223
2. Ngan SY, Burmeister B, Fisher RJ et al (2012) Randomized trial of short-course radiotherapy versus long-course chemoradiation comparing rates of local recurrence in patients with T3 rectal cancer: Trans-Tasman Radiation Oncology Group trial 01.04. *J Clin Oncol* 30:3827–3833
3. Pettersson D, Lörinc E, Holm T et al (2015) Tumour regression in the randomized Stockholm III trial of radiotherapy regimens for rectal cancer. *Br J Surg* 102:972–978
4. Breugom AJ, Swets M, Bosset J-F et al (2015) Adjuvant chemotherapy after preoperative (chemo)radiotherapy and surgery for patients with rectal cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol* 16:200–207
5. Rödel C, Graeven U, Fietkau R et al (2015) Oxaliplatin added to fluorouracil-based preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy of locally advanced rectal cancer (the German CAO/ARO/AIO-04 study): final results of the multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 16:979–989
6. Schrag D, Weiser MR, Goodman KA et al (2014) Neoadjuvant chemotherapy without routine use of radiation therapy for patients with locally advanced rectal cancer: a pilot trial. *J Clin Oncol* 32:513–518
7. Deng Y, Chi P, Lan P et al (2016) Modified FOLFOX6 with or without radiation versus fluorouracil and leucovorin with radiation in neoadjuvant treatment of locally advanced rectal cancer: initial results of the Chinese FOWARC multicenter, open-label, randomized three-arm phase III trial. *J Clin Oncol* 34:3300–3307
8. García-Aguilar J, Chow OS, Smith DD et al (2015) Effect of adding mFOLFOX6 after neoadjuvant chemoradiation in locally advanced rectal cancer: a multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 16:957–966
9. Shin SJ, Yoon HI, Kim NK et al (2011) Upfront systemic chemotherapy and preoperative short-course radiotherapy with delayed surgery for locally advanced rectal cancer with distant metastases. *Radiat Oncol* 6:99

Beginn der Salvage-Radiotherapie möglichst früh nach Diagnose eines PSA-Rezidivs

René Baumann¹ · Jürgen Dunst¹

Online publiziert: 26. Oktober 2016
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016

Hintergrund. Steigende PSA-Werte nach radikaler Prostatektomie (biochemisches Rezidiv) sind oft das erste Anzeichen für ein Lokal- bzw. regionales Rezidiv. Eine „Salvage“-Bestrahlung der Prostataloge führt dann in einem hohen Prozentsatz zu einer erneuten PSA-Remission [1–3, 5, 8, 11]. Die entsprechenden diesbezüglichen Empfehlungen beruhen bislang ausschließlich auf retrospektiven Serien und nichtrandomisierten Studien; dennoch ist die Empfehlung zur Radiotherapie (RT) der Prostataloge beim PSA-Rezidiv eindeutig. Da aus retrospektiven Daten ein Zusammenhang zwischen der Höhe des PSA-Werts und der Erfolgsaussicht einer Strahlentherapie erkennbar ist, soll die Bestrahlung möglichst frühzeitig erfolgen. Als Grenzwert wird in den Leitlinien aktuell ein PSA-Wert von $<0,5$ ng/ml angegeben [6, 12]. Allerdings blieb bisher unklar, ob dieses Konzept auch wirklich für den Kranken vorteilhaft ist. In den meisten historischen Serien ist die Zahl der Patienten mit sehr niedrigen PSA-Werten klein, wohl bedingt durch die seinerzeit noch begrenzten Möglichkeiten der Labordiagnostik. Ferner ist der Gewinn durch eine RT bei Werten unter 0,5 ng/ml bisher nur hinsichtlich PSA-Ansprechen belegt [7]. Es bleibt somit unklar, ob die frühe RT nur eine „PSA-Kosmetik“ darstellt oder ob nicht die Patienten doch relevant quo ad vitam profitieren. Zu dieser Frage erschien

kürzlich die hier zu kommentierende große Analyse aus der Mayo Clinic. Sie legt eine möglichst frühe Bestrahlung nahe [10].

Patienten und Methoden. Es handelt sich um eine retrospektive Aufarbeitung der Daten von 1106 Patienten der Mayo Clinic, die in den Jahren 1987 bis 2013 eine Salvage-RT der Prostataloge wegen eines PSA-Rezidivs nach Prostatektomie (PE) erhalten hatten. Der mediane PSA-Wert bei RT-Beginn betrug 0,6 ng/ml (Spanne 0,1–37,5 ng/ml), das mediane Intervall zwischen PE und Salvage-RT 2,8 Jahre. Immerhin hatten aber 37 % der Patienten auch sehr hohe PSA-Werte von >10 ng/ml. Die RT erfolgte in konventioneller Fraktionierung (Einzeldosis 1,8–2,0 Gy) bis 68 Gy (Spanne 64,8–70,2 Gy). Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 8,9 Jahre (Spanne 4,9–13,7 Jahre).

Ergebnisse. In der multivariaten Analyse waren pathologisches Stadium zum Zeitpunkt der Prostatektomie, Gleason-Score und PSA-Wert vor der Salvage-RT mit biochemischer Rezidivfreiheit, Fernmetastasenfreiheit, krankheitsspezifischem Überleben und Gesamtüberleben korreliert. Außerdem war das Alter ein unabhängiger prognostischer Faktor für das Gesamtüberleben. Androgensuppression und die Strahlendosis waren lediglich mit der biochemischen Rezidivfreiheit assoziiert. Die Verdopplung des PSA-Werts vor RT-Beginn führte zu einer Zunahme von Fernmetastasen um 32 % und war in der multivariaten Analyse auch mit einem erhöhten Sterberisiko verbunden.

Schlussfolgerung der Autoren. Die Salvage-RT sollte möglichst früh nach Diagnose eines PSA-Rezidivs beginnen. Es ist nicht sinnvoll, weiter abzuwarten.

Originalpublikation Stish BJ, Pisansky TM, Harmsen WS et al (2016) Improved metastasis-free and survival outcomes with early salvage radiotherapy in men with detectable prostate-specific antigen after prostatectomy for prostate cancer. *J Clin Oncol* 68 doi:10.1200/JCO.2016.68.3425

✉ Dr. René Baumann
Rene.Baumann@uksh.de

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

Kommentar

Die Indikation zur Strahlentherapie der Prostataloge bei Vorliegen eines PSA-Rezidivs nach PE ist unstrittig. Weniger klar war bisher der optimale Zeitpunkt dafür. Unsere Kenntnisse basierten bisher auf retrospektiven Serien, in denen die meisten Patienten verhältnismäßig hohe PSA-Werte als Indikation zur Bestrahlung aufwiesen. Eine Reihe von Parametern, die das Ansprechen auf die Radiotherapie und die Prognose der Patienten bestimmen, waren vom Arzt nicht zu beeinflussen, z. B. Gleason-Score, Tumorstadium bei Operation, Höhe des PSA-Werts. Und in dieser Situation war auch die erforderliche Strahlendosis kaum variierbar, weil die Komplikationen bei >70 Gy steil zunehmen; eine Dosisescalation ist also kaum möglich. Also bleibt nur der PSA-Wert bei Beginn der Salvage-RT als relevanter Faktor, der vom Arzt und Patienten in dieser Situation beeinflusst werden kann.

In Metaanalysen findet sich eine klare Beziehung zwischen dem präradiotherapeutischem PSA-Wert und dem Ansprechen auf die RT ab einem PSA-Wert von 0,5 ng/ml. Für niedrigere PSA-Werte ist dieser Zusammenhang nicht belegt, vor allem wegen der sehr kleinen Patientenzahlen in solchen Gruppen [4]. Heutzutage können nun aber dank verbesserter Labordiagnostik PSA-Rezidive sehr viel früher erkannt werden, z. T. bei PSA-Werten <0,1 ng/ml. Für uns stellt sich somit die Frage, ob der in Leitlinien angegebene Grenzwert von 0,5 ng/ml für die Indikation zur RT weiterhin gehalten werden darf. Erste Hinweise, dass auch bei PSA-Werten unter 0,5 ng/ml eine Korrelation zum Ansprechen besteht, gibt es seit kurzer Zeit; sie beziehen sich aber lediglich auf den Endpunkt „biochemische Rezidivfreiheit“.

Die jetzt publizierte Arbeit ist die größte monozentrische Analyse, die den Vorteil einer sehr frühen Salvage-RT hinsichtlich der biochemischen Rezidivfreiheit, Fernmetastasenfreiheit, des krankheitsspezifischen Überlebens und in der multivariaten Analyse auch hinsichtlich des Gesamtüberlebens zeigt. Sie enthält viele Patienten mit niedrigen PSA-Werten und zeichnet sich durch eine lange Nachbeobachtungszeit aus.

Ergänzend muss man betonen, dass neuerdings mit dem PSMA-PET-CT zusätzlich ein sehr sensitives Verfahren für die frühe Rezidivdiagnostik zur Verfügung steht [9]. Nach unserer Einschätzung sollte man diese Untersuchung bei PSA-Werten oberhalb von 0,5 ng/ml durchführen, um die Indikationsstellung und das Bestrahlungsvolumen präzisieren zu können.

Fazit

Gerade die sehr frühe Salvage-RT scheint besonders wirksam zu sein; sie sollte also möglichst früh nach der Diagnose eines PSA-Rezidivs (nach Phoenix-Definition zweimaliger PSA-Anstieg über Nadir) beginnen. Ab einem PSA-Wert von 0,5 ng/ml empfehlen wir das PSMA-PET, um den Lokalbefund besser beurteilen zu können.

René Baumann und Jürgen Dunst, Kiel

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

Literatur

1. Briganti A, Karnes RJ, Joniau S et al (2014) Prediction of outcome following early salvage radiotherapy among patients with biochemical recurrence after radical prostatectomy. *Eur Urol* 66:479–486
2. Cotter SE, Chen MH, Moul JW et al (2011) Salvage radiation in men after prostate-specific antigen failure and the risk of death. *Cancer* 117:3925–3932
3. Fossati N, Karnes RJ, Cozzarini C et al (2016) Assessing the optimal timing for early salvage radiation therapy in patients with prostate-specific antigen rise after radical prostatectomy. *Eur Urol* 69:728–733
4. Ohri N, Dicker AP, Trabulsi EJ et al (2012) Can early implementation of salvage radiotherapy for prostate cancer improve the therapeutic ratio? A systematic review and regression meta-analysis with radiobiological modelling. *Eur J Cancer* 48:837–844
5. Pfister D, Bolla M, Briganti A et al (2014) Early salvage radiotherapy following radical prostatectomy. *Eur Urol* 65:1034–1043
6. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Langversion 3.1, 2014 AWMF Registernummer: 034/022OL. <http://leitlinienprogramm.onkologie.de/Leitlinien.7.0.html>
7. Siegmann A, Bottke D, Fährndrich J et al (2012) Salvageradiotherapy after prostatectomy – what is the best time to treat? *Radiother Oncol* 103:239–243
8. Stephenson AJ, Scardino PT, Kattan MW et al (2007) Predicting the outcome of salvage radiation therapy for recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. *J Clin Oncol* 25:2035–2041
9. Sterzing F, Kratochwil C, Fiedler H et al (2016) ⁶⁸Ga-PSMA-11 PET/CT: a new technique with high potential for the radiotherapeutic management of prostate cancer patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 43:34–41
10. Stish BJ, Pisansky TM, Harmsen WS et al (2016) Improved metastasis-free and survival outcomes with early salvage radiotherapy in men with detectable prostate-specific antigen after prostatectomy for prostate cancer. *J Clin Oncol*. doi:10.1200/jco.2016.68.3425
11. Trock BJ, Han M, Freedland SJ et al (2008) Prostate cancer-specific survival following salvage radiotherapy vs observation in men with biochemical recurrence after radical prostatectomy. *JAMA* 299:2760–2769
12. Valicenti RK, Thompson I Jr., Albertsen P et al (2013) Adjuvant and salvage radiation therapy after prostatectomy: American Society for Radiation Oncology/American Urological Association guidelines. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 86:822–828

Die LAP07-Studienergebnisse sollten nicht als Aus der Radiochemotherapie für das Pankreaskarzinom missverstanden werden

Thomas Brunner¹ · Emmanouil Fokas²

Online publiziert: 18. Oktober 2016
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016

Hintergrund. Die Bedeutung der Radiochemotherapie (RCT) beim lokal fortgeschrittenen Pankreaskarzinom (LAPC) steht ebenso auf dem Prüfstand wie die Wirkung von Erlotinib. Die Fragestellung der hier vorgestellten Studie LAP07 war, ob eine RCT nach 4 Monaten Induktionschemotherapie mit Gemcitabin ohne Tumorprogress und eine Behandlung mit Erlotinib die Gesamtüberlebenszeit von Patienten mit einem LAPC verlängern kann.

Patienten und Methoden. Zwischen 2008 und 2011 wurden 449 Patienten in die internationale, unverblindete, randomisierte Phase-III-Studie eingeschlossen und bis Februar 2013 nachbeobachtet. Nach einer ersten Randomisierung erhielten 223 Patienten 1000 mg/m² Körperoberfläche Gemcitabin wöchentlich und 219 Patienten zusätzlich 100 mg/Tag Erlotinib für 4 Monate als Induktionstherapie. Nach einer zweiten Randomisierung wurden die Patienten ohne Tumorprogress für weitere 2 Monate entweder mit derselben Chemotherapie weiterbehandelt (136 Patienten) oder einer RCT mit Capecitabin bis 54 Gy unterzogen. Primärer Endpunkt war die Gesamtüberlebenszeit, ausgehend vom Datum der ersten Randomisierung. Sekundäre Endpunkte waren der Einfluss der Qualitätssicherung der

Radiotherapie auf das Gesamtüberleben, der Kombination Gemcitabin-Erlotinib sowie der Erhaltungstherapie mit Erlotinib, auf die progressionsfreie Überlebenszeit (PFS) und die Verträglichkeit der Behandlung.

Ergebnisse. Von 449 eingeschlossenen Patienten wurden 442 randomisiert (232 Männer; medianes Alter 63,3 Jahre). Von diesen erlebten 269 Patienten die zweite Randomisierung. Eine Interimsanalyse nach dem Tod von 221 Patienten (109 in der RCT-Gruppe und 112 in der Chemotherapiegruppe) erzwang den frühen Studienabbruch, weil die H1-Hypothese einer Verlängerung des Gesamtüberlebens durch die Radiochemotherapie nicht mehr erreichbar war. Die mediane Gesamtüberlebenszeit ab dem Datum der ersten Randomisierung lag für die 223 Patienten, die Gemcitabin erhielten, bei 13,6 Monaten (m; 95%-Konfidenzintervall [KI] 12,3–15,3 m) und für die 219 Patienten, die Gemcitabin-Erlotinib erhielten, bei 11,9 Monaten (95%-KI 10,4–13,5 m; Hazard Ratio [HR] 1,19; 95%-KI 0,97–1,45; $P = 0,09$; 188 Todesfälle vs. 191). In der RCT-Gruppe hatten 9 % der Patienten überhaupt keine RCT erhalten. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 36,7 Monaten war die mediane Gesamtüberlebenszeit, vom ersten Tag der Randomisierung angerechnet, nicht signifikant unterschiedlich zwischen nur Chemotherapie und RCT mit 16,5 Monaten (95%-KI 14,5–18,5 m) bzw. 15,2 Monaten (95%-KI 13,9–17,3 m; HR 1,03; 95%-KI 0,79–1,34; $P = 0,83$). Die mediane Gesamtüberlebenszeit von protokollgerecht bestrahlten Patienten bzw. geringfügigen Protokollverstößen lag bei 17,0 Monaten gegenüber 13,4 Monaten nach schwerwiegenden Protokollverstößen (HR 1,34; 0,86–2,36; $p = 0,17$). Die RCT war mit einer Reduktion der lokoregionären Progressionsrate assoziiert (32 % vs. 46 %; $p = 0,03$), ohne dass es mit Ausnahme von Übelkeit zu mehr Grad-3/4-Toxizitäten gekommen wäre. Die Therapiepause nach Ab-

Originalpublikation Hammel P, Huguet F, van Laethem JL et al (2016) Effect of chemoradiotherapy vs chemotherapy on survival in patients with locally advanced pancreatic cancer controlled after 4 months of gemcitabine with or without erlotinib: the LAP07 randomized clinical trial. *JAMA* 315(17):1844–1853

✉ Professor Dr. med. Thomas Brunner
thomas.brunner@uniklinik-freiburg.de

¹ Klinik für Strahlenheilkunde, Universitätsklinikum Freiburg, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg, Robert-Koch-Str. 3, 79106 Freiburg, Deutschland

² Frankfurt/Main, Deutschland

schluss der protokollgemäßen Therapie dauerte nach RCT 6,1 Monate (95 %-KI 4,8–7,0 m) und nach Chemotherapie 3,7 Monate (95 %-KI 3,0–4,6 m; $p = 0,02$). Kurativ intendierte Resektionen wurden bei 18 Patienten (4 %) durchgeführt, 6 davon vor der zweiten Randomisierung, 8 nach Chemotherapie und 4 nach RCT.

Schlussfolgerung der Autoren. Nach 4 Monaten Induktionschemotherapie gibt es keinen signifikanten Unterschied im Gesamtüberleben nach RCT im Vergleich zur Chemotherapie allein. Auch verbesserte Erlotinib im Vergleich mit Gemzitabin allein das Gesamtüberleben nicht.

Kommentar

Das Interesse an der Wirkung einer lokalen Therapie beim rasch systemisch metastasierenden Pankreaskarzinom wurde vor einiger Zeit geweckt, als aus einer Autopsieserie berichtet wurde, dass knapp 40 % aller Patienten mit Pankreaskarzinom an den lokalen Folgen des Tumors und nicht an einer Fernmetastasierung versterben [1]. Daher wurde die Volltextpublikation der LAP07-Studie lange erwartet, um die Ergebnisse dieser modernen Vergleichsstudie zwischen Chemotherapie und Radiochemotherapie (RCT) bei lokal fortgeschrittenen Pankreaskarzinomen (LAPC) in ihrer Gesamtheit bewerten zu können [2]. In der Studie gab es zwei Randomisierungsschritte, zunächst bei der Induktionschemotherapie zwischen Gemzitabin allein und der Kombination aus Gemzitabin und Erlotinib, und später anschließend zwischen der Fortführung der Chemotherapie und einem Wechsel zur RCT mit Capecitabin. Uns erscheint es wichtig, dass der Stellenwert des EGFR-Inhibitors Erlotinib erneut geprüft wurde, und zwar prospektiv randomisiert in einer Phase-III-Studie. Bereits in der Zulassungsstudie war ja der Überlebensgewinn im Vergleich zur Standardtherapie mit Gemzitabin nur marginal gewesen. In der hier kommentierten LAP07-Studie brachte Erlotinib überhaupt keinen Überlebensgewinn. In der Erhaltungstherapie mit Erlotinib, also bei Patienten, die das Medikament mehr als 4 Monate lang erhalten hatten, verschlechterte sich das Überleben sogar, und zwar statistisch signifikant. Es ist etwas enttäuschend, dass in dieser Studie nicht versucht wurde, für diesen Befund molekulare Ursachen zu finden. Kürzlich war nämlich behauptet worden, dass Patienten mit *EGFR*-Mutationen bei der Kombination von Gemzitabin und Erlotinib einen Vorteil im progressionsfreien Überleben (PFS) haben könnten [3].

Mit mehr Spannung wurde allerdings die Antwort auf die Frage erwartet, ob nach einer Induktionschemotherapie eine anschließende RCT das Überleben von Patienten mit LAPC verlängern kann. Eine vorausgegangene retrospektive Analyse aus derselben Arbeitsgruppe, hatte diese

Annahme nämlich nahegelegt [4]. In jener Analyse lag die mediane Gesamtüberlebenszeit bei 15,0 Monaten gegenüber 11,7 Monaten zugunsten der RCT. Erfreulicherweise betrug in der LAP07-Studie die Gesamtüberlebenszeit nach RCT wiederum 15,2 Monate und lag gesamthaft mit 16,5 Monaten klar oberhalb des seinerzeitigen historischen Vergleichs beider Therapiearme, ohne dass hierfür ein spezifischer Grund erkennbar wäre. Bei der Studienplanung war man davon ausgegangen, dass die mediane Gesamtüberlebenszeit nach Chemotherapie bei 9 und nach Radiochemotherapie bei 12 Monaten liegen müsste, um statistische Signifikanz zu erreichen.

Es ist wichtig zu betonen, dass in der LAP07-Studie die Qualität der Radiotherapie gegenüber vorausgegangenen Studien deutlich verbessert war und darüber hinaus auch eine spezifische Qualitätsanalyse der Radiotherapie durchgeführt wurde. Es darf davon ausgegangen werden, dass zum einen der Verzicht auf die Bestrahlung elektiver Lymphabflussgebiete, aber auch die Kombination mit Capecitabin dazu beigetragen haben, dass die RCT nicht schlechter als die fortgeführte Chemotherapie vertragen wurde.

Auf den ersten Blick mag man meinen, dass die Berechnung des Überlebens vom Zeitpunkt der ersten Randomisierung die Unterschiede zwischen dem RCT-Arm und dem Chemotherapie-Arm verschleiern könnte, da die unterschiedlichen Therapiemodalitäten erst ≥ 5 Monate nach Beginn der Induktionschemotherapie begannen. Wir dürfen doch wohl davon ausgehen, dass die Autoren eine Überlebensanalyse erst ab der zweiten Randomisierung durchgeführt haben, um dieser Gefahr zu entgehen. Aber die Schlussfolgerung der Autoren, dass nach der LAP07-Studie eine RCT bei Patienten mit LAPC keine Bedeutung mehr habe, ist sicher voreilig und angreifbar. Denn die Studie zeigte doch, dass Patienten nach RCT seltener als nach alleiniger Chemotherapie eine lokoregionäre Tumorprogression erlitten (32 % vs. 46 %). Ebenso war die Länge der Therapiepause nach abgeschlossener RCT mit 6,1 Monaten deutlich länger als nach Chemotherapie mit 3,7 Monaten ($p = 0,02$). Da die Lebensqualität der Patienten während des Studienablaufs leider nicht mitgeteilt wurde, können wir die Bedeutung dieses Effekts nicht erklären.

Die Praxisrelevanz der Studie heute wird sicher dadurch eingeschränkt, dass Gemzitabin mittlerweile nicht mehr der aktuelle Behandlungsstandard beim LAPC ist, sondern von den Kombinationen Gemzitabin/nab-Paclitaxel und FOLFIRINOX weitgehend abgelöst wurde. Dies ist insofern wichtig, weil mit der neoadjuvanten Therapie vornehmlich Patienten mit grenzwertig resektablen Tumoren (BRPC) behandelt werden, um die Resektabilität zu verbessern. Aus den publizierten Daten von LAP07 ist leider nur zu vermuten, wie hoch der Anteil an Patienten mit BRPC war. Darauf lässt die äußerst niedrige Resektionsrate von nur 4 % insofern schließen, dass die meisten eingeschlossenen Patienten

irresektable Tumoren hatten. Die Frage der Bedeutung einer RCT bei BRPC und mit FOLFIRINOX wird in Deutschland zurzeit mit der randomisierten Phase-III-CONKO-007-Studie untersucht (EUDRACT 2009-014476-21).

Würde man die LAP07-Studie heute erneut planen, würde man fordern, vor der zweiten Randomisierung in den RCT-Arm eine FDG-PET/CT durchzuführen. Man könnte damit erstens Patienten mit Fernmetastasen ausschließen, zweitens die Zielvolumina des Primärtumors besser definieren und drittens positive Lymphknoten leichter auffinden. Für alle drei genannten Punkte sind Sensibilität und Spezifität der FDG-PET/CT der CT überlegen. In der LAP07-Studie wurde lediglich die lokoregionäre Progressionsrate angegeben und nicht die Rate an Rezidiven innerhalb bzw. außerhalb des Bestrahlungsvolumens, welche über die Richtigkeit der Zielvolumendefinition Aufschluss gegeben hätte. Auch würde man die Definition des Bestrahlungsvolumens nicht in direkter Expansion des makroskopischen Volumens zum Planungszielvolumen durchführen, sondern die Atembeweglichkeit über eine 4-D-Bildgebung in die Planung mit einbeziehen. All diese Faktoren und der Umstand, dass nur ein Drittel der Patienten eine Radiotherapie in der vom Protokoll geforderten Qualität erhalten hat, könnten Gründe dafür sein, dass Feldrandrezidive durch inadäquate Erfassung des Zielvolumens u. U. häufiger auftreten, als heute vermeidbar. Man würde sich auch darum bemühen, nach Abschluss der Induktionschemotherapie nicht 4–6 Wochen Therapiepause bis zum Beginn der RCT vorzugeben, sondern nur maximal 2–3 Wochen.

In der Zukunft wird darüber hinaus geklärt werden müssen, ob nicht eine stereotaktische Radiotherapie (SBRT), welche die Systemtherapie nur kurz unterbricht, geeigneter als die konventionelle RCT ist, in der Phase der Bestrahlung auf verstreute Zellen einen hohen Therapiedruck auszuüben [5]. Sie wäre wegen der erreichbaren höheren effektiven Bestrahlungsdosis dem Bestrahlungskonzept der LAP07-Studie onkologisch überlegen.

Fazit

Ohne Zweifel sehen wir in der LAP07-Studie die derzeit beste und aussagekräftigste Studie zum Vergleich zwischen RCT und Chemotherapie. Der Schluss jedoch, dass aufgrund der Daten der LAP07-Studie die RCT bei Patienten mit einem LAPC keine Bedeutung mehr habe, ist voreilig, schlecht begründet und anfechtbar.

Thomas Brunner, Freiburg, und Emmanouil Fokas, Frankfurt/Main

Interessenkonflikt T. Brunner und E. Fokas geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Iacobuzio-Donahue CA, Fu B, Yachida S, Luo M, Abe H, Henderson CM et al (2009) DPC4 gene status of the primary carcinoma correlates with patterns of failure in patients with pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 27(11):1806–1813. doi:10.1200/jco.2008.17.7188
2. Hammel P, Huguet F, van Laethem JL, Goldstein D, Glimelius B, Artru P et al (2016) Effect of chemoradiotherapy vs chemotherapy on survival in patients with locally advanced pancreatic cancer controlled after 4 months of gemcitabine with or without erlotinib: the LAP07 randomized clinical trial. *JAMA* 315(17):1844–1853. doi:10.1001/jama.2016.4324
3. Wang JP, Wu CY, Yeh YC, Shyr YM, Wu YY, Kuo CY et al (2015) Erlotinib is effective in pancreatic cancer with epidermal growth factor receptor mutations: a randomized, open-label, prospective trial. *Oncotarget* 6(20):18162–18173
4. Huguet F, Andre T, Hammel P, Artru P, Balosso J, Selle F et al (2007) Impact of chemoradiotherapy after disease control with chemotherapy in locally advanced pancreatic adenocarcinoma in GERCOR phase II and III studies. *J Clin Oncol* 25(3):326–331
5. Mahadevan A, Miksad R, Goldstein M, Sullivan R, Bullock A, Buchbinder E et al (2011) Induction gemcitabine and stereotactic body radiotherapy for locally advanced nonmetastatic pancreas cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 81(4):e615–22

Strahlensensibilität durch Inhibition von XPO1 in Zelllinien kolorektaler Karzinome gesteigert

Moritz von Fallois¹ · Reinhard Depping¹

Online publiziert: 18. Oktober 2016
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016

Hintergrund. Bei der Radiochemotherapie (RCT) des Rektumkarzinoms gilt 5-Fluorouracil (5-FU) weiterhin als Goldstandard [1]. Von zahlreichen Substanzen, die als Alternative oder Ergänzung zu 5-FU geprüft wurden, hat lediglich Oxaliplatin als Kombinationspartner eine Verbesserung gezeigt [2]. Eine ganz neue Substanzgruppe sind Pharmaka, die Kernexportproteine hemmen, z. B. XPO1. Dieses Wirkprinzip ist auch für die Kombination mit einer Radiotherapie interessant. Die vorliegende Studie untersuchte den Effekt von Selinexor, eines Inhibitors des XPO1-abhängigen Exports, auf die Strahlensensitivität von kolorektalen Zelllinien und Tumoren in Mausmodellen [3].

Material und Methoden. Für die Versuche wurden die Zelllinien LoVo, HT29, HCT116 und SW620 als In-vitro-Modelle verwendet. In Behandlungsansätzen mit Selinexor und/oder einzelnen Bestrahlungen mit 5 Gy wurden mit Hilfe von MTT-Assay, Caspase-3/7-Aktivität, Annexin-VFITC/PI-Assay und klonogenem Assay die Apoptoserate bzw. die Überlebensfähigkeit der Zellen untersucht. In Ganzzelllysaten sowie Zell- und Kernfraktionen wurden die Proteinkonzentrationen von Gapdh, β -Aktin, Parp, CParp und p53 gemessen. Über mRNA-Extraktion und qRT-PCR wurden Veränderungen in der transkriptionellen Aktivität detektiert. In einem abschließenden Mausmodell injizierte man den Tieren Zellen der LoVo-Zelllinie subkutan. Ab

einer Tumorgöße von 150–200 mm³ bildete man aus den Mäusen sechs verschiedene Kohorten: (i) keine Behandlung, (ii) Selinexor (10 mg/kg), (iii) hypofraktionierte Bestrahlung mit 5 Gy/Tag an fünf aufeinanderfolgenden Tagen, (iv) konventionelle Bestrahlung mit 1 Gy/Tag an fünf aufeinanderfolgenden Tagen, (v) Kombination der hypofraktionierten Bestrahlung mit Selinexor, (vi) normofraktionierte konventionelle Bestrahlung mit Selinexor.

Ergebnisse. Caspase-3/7-Assays und Western-Blot-Analysen zeigten, dass die Zellen mit steigender Selinexor-Dosis häufiger in Apoptose übergehen und dass Parp stärker gespalten wird. Eine alleinige oder additive Bestrahlung zeigte einen ähnlichen bzw. synergistischen Effekt. Im Mausmodell verlangsamte sich das Tumorwachstum durch eine kombinierte Gabe von Selinexor und Bestrahlung. Diese Kombinationstherapie zeigte in Western-Blot-Analysen sowie quantitativer RTPCR zunächst eine Akkumulation des Apoptoseinhibitors Survivin im Kern. Im Verlauf verminderte sich die Expression des Survivin-Gens, darauf folgte eine Degradation von Survivin. Dieser Effekt zeigte sich auch in In-vivo-Experimenten.

Schlussfolgerung der Autoren. Selinexor steigert sowohl in vitro als auch in vivo in Mausmodellen die Apoptose und die Strahlenwirkung an Tumoren.

Originalpublikation Ferreiro-Neira I et al (2016) XPO1 inhibition enhances radiation response in preclinical models of rectal cancer. Clin Cancer Res 22(7):166373

✉ cand. med. Moritz von Fallois
moritz.fallois@gmail.com

¹ Institut für Physiologie, Universität zu Lübeck, Ratzeburger Allee 160, 23562 Lübeck, Deutschland

Kommentar

Selinexor ist der erste selektive Inhibitor des Kernexports. Die Substanz wird derzeit in klinischen Studien der Phase I und II getestet. Bisher liegen diesbezüglich allerdings noch keine verwertbaren Ergebnisse vor; erste Daten aus einer Phase-I-Studie („first in man“) zeigten die relativ gute

Verträglichkeit mit reversiblen Nebenwirkungen [4]. Das Zielprotein dieses Pharmakons ist das Exportprotein XPO1 (CRM1), welches eine wichtige Rolle für zelluläre Signalkaskaden in gesundem Gewebe spielt. Bei vielen Tumoren ist XPO1 stärker exprimiert, was einen verstärkten Export von Tumorsuppressoren, wie beispielsweise Survivin und Fbw7, aus dem Zellkern zur Folge hat [3, 5].

Auf die Rolle von Survivin für die Strahlentherapie wurde in dieser Zeitschrift bereits hingewiesen [6]. Survivin gehört zur Familie der IAP-Proteine, hat also antiapoptotische Wirkung und wird wahrscheinlich durch die Strahlentherapie induziert. Seine antiapoptotischen Eigenschaften kann Survivin nur im Zytoplasma entfalten. Dieser Mechanismus wird durch Selinexor gehemmt. So bleibt Survivin vermehrt im Zellkern und über ein negatives Feedback wird die Expression gehemmt. Dadurch könnte Selinexor die Strahlenwirkung auf Tumorzellen steigern.

Fbw7 wird in der vorliegenden Studie nicht thematisiert, stellt aber ebenfalls einen interessanten Ansatzpunkt dar. Es besteht ein Zusammenhang zwischen dem Notch-Signalweg und dem Kernexport [5]. Dies ist insofern interessant, als dass der Notch-Signalweg eine wichtige Rolle für die Proliferation sowohl gesunder als auch entarteter Zellen spielt. In letzteren ist diese Kaskade häufig unkontrolliert aktiv und fördert so das Krebswachstum. Fbw7 ist Teil einer Ubiquitinligase, welche in gesunden Zellen die Degradation der intrazellulären Notch-Domäne (NICD) bewirkt. In Tumoren ist der Export von Fbw7 aus dem Zellkern gesteigert, was eine verstärkte Aktivierung des Notch-Signalwegs zur Folge hat. Die Hemmung des Exports von Fbw7 mittels Selinexor führte in der Studie zum Abbau der NICD im Zellkern. Die Zellen zeigten in der Folge eine erhöhte Apoptoserate [5]. Außerdem konnte vor einigen Jahren in Mausmodellen gezeigt werden, dass heterozygote Fbw7-Knockout-Mäuse nach einer einmaligen Bestrahlung mit 4 Gy binnen 65 Wochen Tumoren bildeten, was bei den Wildtyp-Mäusen nicht der Fall war. Dieser Tatsache liegt wahrscheinlich eine tumorsuppressive Wirkung von Fbw7 zugrunde. Fbw7 kontrolliert u. a. die Aurora-A-Kinase, welche ein wichtiger Faktor für die Chromosomensegregation ist und in Tumoren, v. a. in Mammakarzinomen, häufig überexprimiert wird [7].

Fazit

Selinexor hemmt den Export von Proteinen aus dem Zellkern. Die präklinischen Daten zeigen interessante Ergebnisse gerade auch für die Kombination mit Bestrahlung. Allerdings sind die Effekte des Medikaments auf die verschiedenen Signalwege momentan noch nicht vollständig verstanden. Insbesondere sind weitere Untersuchungen mit längerer Exposition erforderlich; in der hier kommentierten Untersuchung waren es nur maximal 72 h. Dabei könnten möglicherweise gravierende Veränderungen auf biomolekularer Ebene festgestellt werden, die bis dato noch unerkannt sind.

Moritz v. Fallois und Reinhard Depping, Lübeck

Interessenkonflikt M. von Fallois und R. Depping geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Leitlinie zum kolorektalen Karzinom von 2014 (Kurzversion): http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021007OLk_S3_KRK_201408_01.pdf (abgerufen am 18. Mai 2016)
2. Roedel C, Graeven U, Fietkau R et al (2015) Oxaliplatin added to fluorouracilbased preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy of locally advanced rectal cancer (the German CAO/ARO/AIO04 study): final results of the multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 16:979989
3. FerreiroNeira I, Torres NE, Liesenfeld LF et al (2016) XPO1 inhibition enhances radiation response in preclinical models of rectal cancer. *Clin Cancer Res* 22:16631673
4. Abdul Razak AR, MauSoerensen M, Gargrail MY et al (2016) First-in-class, first-in-human phase I study of selinexor, a selective inhibitor of nuclear export, in patients with advanced solid tumors. *J Clin Oncol* JCO653949. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021007OLk_S3_KRK_201408_01.pdf
5. Gao J, Azmi AS, Aboukameel A et al (2014) Nuclear retention of Fbw7 by specific inhibitors of nuclear export leads to Notch1 degradation in pancreatic cancer. *Oncotarget* 5:34443454
6. Capalbo G, Rödel C, Stauber RH et al (2007) The role of survivin for radiation therapy. *Strahlenther Onkol* 183:593599
7. Kwon YW, Kim IJ, Wu D et al (2012) Pten regulates AuroraA and cooperates with Fbxw7 in modulating radiationinduced tumor development. *Mol Cancer Res* 10:834844

Beziehung zwischen HPV-Infektion, p16-Status und Effektivität der Strahlentherapie mit oder ohne Cetuximab beim lokoregional fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinom des Oropharynx

Carsten Nieder¹

Online publiziert: 18. Oktober 2016
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016

Fragestellung und Hintergrund. In der vielzitierten IMCL-9815-Studie erfolgte eine Randomisation zwischen Strahlentherapie plus wöchentlicher Gabe von Cetuximab oder alleiniger Strahlentherapie, wobei unterschiedliche Fraktionierungskonzepte möglich waren [1]. Eine Subgruppe mit Oropharynxkarzinomen, deren p16-Status ermittelt werden konnte ($n = 182$, insgesamt 253 Patienten mit dieser Tumorlokalisation), wurde retrospektiv ausgewertet [2].

Patienten und Methode. Die Studie inkludierte Patienten mit Stadium-III- oder -IV-Tumoren ohne Fernmetastasen. Der p16-Status wurde immunhistochemisch bestimmt (107 negativ, 75 positiv). In 78 % der Fälle stimmte der p16-Status mit dem Nachweis von HPV-DNA mittels In-situ-Hybridisierung überein. Die Mehrzahl der Patienten wurde mit einem konkomitanten Boost bestrahlt.

Ergebnisse. Die p16-positiven Patienten hatten einen besseren Leistungszustand, ein günstigeres Stadium sowie eine bessere Prognose. Nach alleiniger Strahlentherapie betrug die Hazard Ratio (HR) 0,3–0,4 für die Endpunkte lokoregionale Kontrolle, Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben. Nach Strahlentherapie plus Cetuximab waren vergleichbare Unterschiede zu sehen (HR 0,12–0,18).

Originalpublikation Rosenthal DI, Harari PM, Giralt J et al (2016) Association of human papillomavirus and p16 status with outcomes in the IMCL-9815 phase III registration trial for patients with locoregionally advanced oropharyngeal squamous cell carcinoma of the head and neck treated with radiotherapy with or without cetuximab. *J Clin Oncol* 34:1300–1308

✉ Prof. Dr. med. Carsten Nieder
cnied@hotmail.com

¹ Dept. of Oncology and Palliative Medicine, Nordland Hospital Trust, P.O. Box 1480, 8092 Bodø, Norwegen

Im Vergleich zur alleinigen Strahlentherapie verbesserte die Kombinationsbehandlung mit Cetuximab die lokoregionale Kontrolle in der p16-positiven Subgruppe signifikant (87 % vs. 65 %). Auf niedrigerem Niveau galt dies tendenziell auch für p16-negative Fälle (32 % vs. 20 %). Die HR betrug 0,31 (95 %-Konfidenzintervall [KI] 0,11–0,88) bzw. 0,78 (95 %-KI 0,49–1,25). Die 3-Jahres-Überlebensraten betragen 88 % vs. 72 % und 42 % vs. 33,5 %. Hier lag die HR bei 0,38 (0,15–0,94) bzw. 0,93 (0,59–1,48). Obgleich ein deutlicher Effekt nur in der p16-positiven Subgruppe vorlag, fand sich keine statistisch signifikante Interaktion zwischen dem Behandlungsarm und dem p16-Status ($p = 0,085$). Vergleichbare Unterschiede wurden auch für den dritten Endpunkt, progressionsfreies Überleben, berichtet.

Schlussfolgerung der Autoren. Der p16-Status war von erheblicher Bedeutung für die Prognose. Die zusätzliche Gabe von Cetuximab zur Strahlentherapie verbesserte sowohl bei p16-positiven als auch p16-negativen Patienten die Ergebnisse.

Kommentar

Inzwischen sind die frühen Publikationen über die Bedeutung einer HPV-Infektion für das Rezidivrisiko und das Überleben nach alleiniger bzw. postoperativer Strahlentherapie von Kopf-Hals-Tumoren mehr als 15 Jahre alt [3]. Auch in mehreren prospektiven Studien, wie z. B. ARTS-CAN, hatten Patienten mit p16-positiven Tumoren ($n = 153$; die p16-Expression gilt als Surrogatmarker einer HPV-Infektion) eine bessere Prognose [4]. Der p16-Status war allerdings nicht prädiktiv für die lokoregionale Kontrolle oder das Überleben nach akzelerierter im Vergleich zu konventionell fraktionierter Strahlenbehandlung. Prospektive Stu-

dien zur optimalen Therapieintensität bei dieser prognostisch günstigen Untergruppe wurden in die Wege geleitet [5]. Als Folge der deutlich höheren Rate an Langzeitüberlebenden wird großes Augenmerk auf die Nebenwirkungen der Therapie und die Lebensqualität gelegt.

Die im ursprünglichen IMCL-9815-Studiendesign nicht geplante und jetzt retrospektiv durchgeführte Analyse des p16-Status bei Patienten mit Oropharynxkarzinomen kommt im Vergleich zu den anderen Studien relativ spät und kann, wie alle retrospektiven Studien, keinen definitiven Beweis für die Überlegenheit einer bestimmten Therapie erbringen. Da die prospektiven Studien, die nur für p16-positive Patienten entwickelt wurden, noch nicht publiziert sind, tragen Rosenthal et al. dennoch relevante Erkenntnisse bei. Trotz der geringen Fallzahl in der p16-positiven Gruppe war die Kombinationsbehandlung mit Cetuximab der alleinigen Strahlentherapie deutlich überlegen. In der etwas größeren Gruppe mit p16-negativen Tumoren war der Vorteil erheblich geringer. Zwar fand sich keine statistisch signifikante Interaktion zwischen dem Behandlungsarm und dem p16-Status, aber der *p*-Wert von 0,085 gibt Raum für Spekulationen, inwieweit die Fallzahl ausreichend war, um einen signifikanten Zusammenhang nachzuweisen. Klar ist, dass die lokoregionale Kontrollrate nach 3 Jahren von 32 % und die Überlebensrate von 42 % in der p16-negativen Cetuximab-Gruppe weiter verbessert werden müssen. In diesem Zusammenhang ist zu erwähnen, dass Studien zur Radiochemotherapie bei p16-negativen Patienten teilweise von 3-Jahres-Überlebensraten von mehr als 70 % berichteten [6].

Fazit

Die im ursprünglichen IMCL-9815-Studiendesign nicht vorgesehene und jetzt retrospektiv durchgeführte Analyse des p16-Status bei Patienten mit Oropharynxkarzinomen trägt relevante Erkenntnisse bei. Denn die prospektiven Studien, die nur für p16-positive Patienten entwickelt wur-

den, sind noch nicht publiziert. Auf die Frage, welches nun die beste Therapie bei diesen Patienten ist, gibt es aber trotzdem noch keine Antwort. Wegen unterschiedlicher Selektionskriterien und Expertise der einzelnen Zentren ist der Vergleich der Ergebnisse problematisch. Prospektiv ist es wohl so, dass p16-negative Patienten einer wirksameren Therapie bedürfen, wenn sie eine aggressive Behandlung tolerieren könnten und entsprechend motiviert sind. Dagegen entwickeln sich die Konzepte für die p16-positive Subgruppe mehr in Richtung der Vermeidung von zu aggressiven Therapieansätzen.

Carsten Nieder, Bodø, Norwegen

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

Literatur

1. Bonner JA, Harari PM, Giralt J et al (2010) Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival. *Lancet Oncol* 11:21–28
2. Rosenthal DI, Harari PM, Giralt J et al (2016) Association of human papillomavirus and p16 status with outcomes in the IMCL-9815 phase III registration trial for patients with locoregionally advanced oropharyngeal squamous cell carcinoma of the head and neck treated with radiotherapy with or without cetuximab. *J Clin Oncol* 34:1300–1308
3. Mellin H, Friesland S, Lewensohn R et al (2000) Human papillomavirus (HPV) DNA in tonsillar cancer: clinical correlates, risk of relapse, and survival. *Int J Cancer* 8:300–304
4. Zackrisson B, Kjellén E, Söderström K et al (2015) Mature results from a Swedish comparison study of conventional versus accelerated radiotherapy in head and neck squamous cell carcinoma – The ARTSCAN trial. *Radiother Oncol* 117:99–105
5. Masterson L, Moualed D, Liu ZW et al (2014) De-escalation treatment protocols for human papillomavirus-associated oropharyngeal squamous cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis of current clinical trials. *Eur J Cancer* 50:2636–2648
6. Lorch JH, Hanna GJ, Posner MR et al (2016) Human papillomavirus and induction chemotherapy versus concurrent chemoradiotherapy in locally advanced oropharyngeal cancer: The Dana Farber Experience. *Head Neck* 38(Suppl 1):E1618–1624