

Bildgeführte intensitätsmodulierte Strahlentherapie vermindert die gastrointestinalen Spätfolgen nach Radiotherapie des Prostatakarzinoms

Tobias Finazzi¹ · Matthias Guckenberger¹

Online publiziert: 21. Dezember 2016
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016

Hintergrund und Ziel Die perkutane Strahlentherapie ist eine etablierte Standardbehandlung des lokalisierten Prostatakarzinoms. Wortel et al. verglichen nun anhand von zwei Patientenkohorten aus zwei prospektiven Studien die Langzeitnebenwirkungen nach einer bildgeführten intensitätsmodulierten Radiotherapie (IG-IMRT) und einer dreidimensionalen (3-D) konformalen Strahlentherapie (3D-CRT), um die Hypothese einer Reduktion der Spätfolgen nach IG-IMRT zu überprüfen.

Patienten und Methode Die Patientendaten aus zwei prospektiv randomisierten niederländischen Studien [1, 2] mit identischer Toxizitätserfassung wurden vergleichend untersucht. Patienten aus dem Standardarm der HYPRO-Studie ($n = 242$) erhielten zwischen 2007 und 2010 eine IG-IMRT (96 % mit Goldmarkern und täglichem Online-Review; 4 % mit Cone-beam-CT – Korrekturprotokoll) mit 78 Gy in 39 Fraktionen, während die Referenzpopulation aus dem hochdosierten Arm einer Dosisescalationsstudie von 1997 bis 2003 eine 3D-CRT (mit Offline-Review anhand knöcherner Strukturen) in identischer Fraktionierung und Gesamtdosis erhielt ($n = 189$). Späte Nebenwirkungen, d. h. >90 Tage nach Therapieabschluss, wurden in beiden Studien auf identischen Fragebögen und Dokumentationsbögen nach RTOG-/EORTC-Kriterien erfasst, was eine

Analyse der gastrointestinalen und urogenitalen Spätfolgen (Grad ≥ 2), adjustiert nach möglichen Einflussfaktoren, über einen Beobachtungszeitraum von 5 Jahren ermöglichte.

Ergebnisse Nach IG-IMRT zeigte sich im Vergleich zur 3D-CRT eine signifikant geringere kumulative 5-Jahres-Inzidenz an gastrointestinalen Spättoxizitäten (Grad ≥ 2 : 24,9 % vs. 37,6 %; $p = 0,005$), bei einer verminderten Rate an erhöhter Stuhlfrequenz ($p < 0,001$) und Proktitis ($p = 0,047$). Die kumulative Inzidenz an urogenitalen Langzeitnebenwirkungen (Grad ≥ 2) war hingegen mit 46,2 % (IG-IMRT) und 36,4 % (3D-CRT) in beiden Gruppen vergleichbar ($p = 0,33$). Neben vorbestehenden Beschwerden wurden auch Akuttoxizitäten sowie das Alter (>70 Jahre) als Faktoren identifiziert, die signifikant mit einem erhöhten Risiko für gastrointestinale Langzeitnebenwirkungen assoziiert waren.

Schlussfolgerung der Autoren. Vor dem Hintergrund signifikant reduzierter klinisch relevanter gastrointestinaler Langzeitnebenwirkungen durch IG-IMRT stellt diese die bevorzugte Therapieform bei der perkutanen Strahlentherapie des Prostatakarzinoms dar. Dabei müssen die Sicherheitsabstände allerdings vorsichtig und mit Bedacht verkleinert werden.

Originalpublikation Wortel RC, Incrocci L, Pos FJ et al (2016) Late side effects after image guided intensity modulated radiation therapy compared to 3D-conformal radiation therapy for prostate cancer: results from 2 prospective cohorts. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 95(2):680–689

✉ Prof. Dr. med. Matthias Guckenberger, MD
Matthias.Guckenberger@usz.ch

¹ Department of Radiation Oncology, University Hospital Zürich (USZ), Rämistrasse 100, 8091 Zürich, Schweiz

Kommentar

Die aktuelle Arbeit bestätigt die klinischen Erfahrungen aus überwiegend retrospektiven Vergleichen und dosimetrischen Analysen, welche eine Verminderung der Rate an gastrointestinalen Langzeitnebenwirkungen nach IMRT im Vergleich zur 3D-CRT erwarten lassen [3–8]. Erklärungsmodell ist im Wesentlichen die reduzierte Hochdosisbelas-

tung des Rektums. Die vergleichbare Rate an urogenitalen Nebenwirkungen ist wegen des unumgänglichen Ein- schlusses von sensiblen Strukturen – also Blasendreieck, Blasen- hals und prostatisc he Harnröhre – in den Hochdosis- bereich nicht überraschend und im Einklang mit früheren Untersuchungen. Es gibt allerdings auch Hinweise für eine Reduktion der urogenitalen Spätfolgen durch IGRT [8, 9].

Selbstredend sind beim Vergleich von Patientenkohorten aus unterschiedlichen Studien eine Reihe von Limitationen zu bedenken. Zwar wurden die Patienten in beiden Populationen mit identischem Dosiskonzept behandelt. Jedoch sind bei unterschiedlichen Zeitspannen Unterschiede in den Kohorten sowie bei der supportiven Therapie nicht auszuschließen. In der IG-IMRT-Gruppe erhielten deutlich mehr Patienten eine Androgendeprivationstherapie (ADT; 66 % vs. 21 % bei 3D-CRT), was die Beobachtung von etwas kleineren Prostatavolumina in dieser Gruppe (58 vs. 64,2 cm³ bei 3D-CRT) erklärt. Dies könnte die vorteilhafte Dosisbelastung der kritischen Organe bei der IG-IMRT teilweise mitbedingt haben. Allerdings ist der Einfluss einer ADT auf gastrointestinale Toxizitäten weitgehend unklar und wird durchaus auch negativ diskutiert [10]. Da diese und weitere Faktoren, wie der Einschluss von „Low-risk“- Patienten sowie die geringere Verschreibungsdosis an den Samenblasen bei der 3D-CRT, bei der Statistik berücksichtigt wurden, stützt das Resultat der multivariaten Analyse doch die Hypothese, dass die dosimetrischen Vorteile der IMRT in einer relevanten Verringerung der gastrointestina- len Toxizitätsraten resultieren.

Unbestritten ist, dass eine präzise Umsetzung von hoch- konformalen Bestrahlungsplänen eine sorgfältige Bildfüh- rung („image guidance“, IG) voraussetzt. Unklar bleibt lediglich die optimale Umsetzung der IGRT. Ob eine IGRT mit täglichem Online-Review, wie sie hier bei 96 % der IG-IMRT-Patienten erfolgte, gegenüber einem Protokoll mit Offline-Kontrollen (z. B. „no-action level protocol“, „shrinking action level protocol“) klinisch relevante Vor- teile bietet, lässt sich nicht mit Sicherheit beantworten [11–13]. Allerdings ist die IG heute meist soweit automa- tisiert, dass diese Frage in der klinischen Praxis an Bedeu- tung verloren hat. Ebenso stehen verschiedenste Methoden der IG zur Verfügung: mit und ohne die Notwendigkeit zur Implantation von Goldmarkern, basierend auf plana- ren Röntgenaufnahmen, Cone-beam-CT, Ultraschall oder elektromagnetischen Transpondern. Bei konventioneller Fraktionierung sind – eine sorgfältige Implementierung vorausgesetzt – keine klinisch-relevanten Vorteile für ein- zelne Verfahren bekannt, auch nicht für eine zusätzliche intrafraktionelle Positionskontrolle.

Ob eine Reduktion der Sicherheitsabstände von 10 mm (3D-CRT) auf 5–8 mm (IG-IMRT) ohne Einbußen bei der Tumorkontrolle empfohlen werden kann, wurde noch nicht in großen prospektiven Studien untersucht. Das rezidivfreie

Überleben bei der IG-IMRT-Gruppe betrug immerhin 77 % nach 5 Jahren; dies ist bei einem Kollektiv mit überwiegend „High-risk“-Patienten ein gutes Ergebnis. Ein nach Risiko- kategorien stratifizierter Vergleich beider Patientengruppen wäre hierbei durchaus von Interesse, erfolgte aber leider nicht.

Auffällig ist schließlich die insgesamt doch eher hohe Rate an Langzeitnebenwirkungen in der hier diskutierten Analyse. Das darf wohl auf die strikte Erfassung aller To- xizitäten inklusive der Selbstbeurteilung durch die Patienten zurückzuführen sein. Die Daten sind dabei aber im Einklang mit früheren Auswertungen von Wortel und Mitarbeitern an den genannten Kohorten, welche bei dosimetrischen Vortei- len und verminderter Akuttoxizität bei der IG-IMRT eine Reduktion der Spätfolgen erwarten ließen [14, 15].

Fazit

- Diese Daten belegen für die aktuelle Bestrahlungspra- xis beim lokal begrenzten Prostatakarzinom, dass die in- tensitätsmodulierte und bildgeführte Strahlentherapie als „best practice“ anzusehen ist.
- Darüber hinaus bestätigen Wortel et al. das grundlegen- de Paradigma der Radioonkologie, dass nämlich Normal- gewebetoxizität radiobiologisch modelliert werden kann (NTCP-Modelle, „normal tissue complication probabi- lity“), als Voraussetzung für eine patientenindividuelle Optimierung der Strahlentherapie.
- Für zukünftige technische Weiterentwicklungen der Ra- dioonkologie sind validierte Modelle zur Abschätzung ihrer Wirkungen und Nebenwirkungen von essentieller Bedeutung, um in sorgfältig geplanten „In-silico“-Stu- dien deren potentiellen Vorteil quantifizieren zu können, bevor Ressourcen in die klinische Überprüfung investiert werden.

Tobias Finazzi und Matthias Guckenberger, Zürich

Literatur

1. Incrocci L, Wortel RC, Alemayehu WG et al (2016) Hypofraction- ated versus conventionally fractionated radiotherapy for patients with localised prostate cancer (HYPRO): Final efficacy results from a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 17:1061–1069
2. Peeters ST, Heemsbergen WD, Koper PC et al (2006) Dose- response in radiotherapy for localized prostate cancer: Results of the dutch multicenter randomized phase iii trial comparing 68 gy of radiotherapy with 78 gy. *J Clin Oncol* 24:1990–1996
3. Zelefsky MJ, Levin EJ, Hunt M et al (2008) Incidence of late rec- tal and urinary toxicities after three-dimensional conformal radio- therapy and intensity-modulated radiotherapy for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 70:1124–1129
4. Michalski JM, Yan Y, Watkins-Bruner D et al (2013) Preliminary toxicity analysis of 3-dimensional conformal radiation therapy ver-

- sus intensity modulated radiation therapy on the high-dose arm of the radiation therapy oncology group 0126 prostate cancer trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 87:932–938
5. Luxton G, Hancock SL, Boyer AL (2004) Dosimetry and radiobiologic model comparison of imrt and 3 d conformal radiotherapy in treatment of carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 59:267–284
 6. Bekelman JE, Mitra N, Efstathiou J et al (2011) Outcomes after intensity-modulated versus conformal radiotherapy in older men with nonmetastatic prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 81:e325–e334
 7. Michalski JM, Gay H, Jackson A et al (2010) Radiation dose-volume effects in radiation-induced rectal injury. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 76:S123–S129
 8. Sveistrup J, af Rosenschold PM, Deasy JO et al (2014) Improvement in toxicity in high risk prostate cancer patients treated with image-guided intensity-modulated radiotherapy compared to 3 d conformal radiotherapy without daily image guidance. *Radiat Oncol* 9:44
 9. Zelefsky MJ, Kollmeier M, Cox B et al (2012) Improved clinical outcomes with high-dose image guided radiotherapy compared with non-igrt for the treatment of clinically localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 84:125–129
 10. Fiorino C, Valdagni R, Rancati T et al (2009) Dose-volume effects for normal tissues in external radiotherapy: Pelvis. *Radiother Oncol* 93:153–167
 11. McNair HA, Hansen VN, Parker CC et al (2008) A comparison of the use of bony anatomy and internal markers for offline verification and an evaluation of the potential benefit of online and offline verification protocols for prostate radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 71:41–50
 12. Nijkamp J, Pos FJ, Nuver TT et al (2008) Adaptive radiotherapy for prostate cancer using kilovoltage cone-beam computed tomography: First clinical results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 70:75–82
 13. de Boer HC, van Os MJ, Jansen PP et al (2005) Application of the no action level (nal) protocol to correct for prostate motion based on electronic portal imaging of implanted markers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 61:969–983
 14. Wortel RC, Incrocci L, Pos FJ et al (2015) Acute toxicity after image-guided intensity modulated radiation therapy compared to 3 d conformal radiation therapy in prostate cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 91:737–744
 15. Wortel RC, Witte MG, van der Heide UA et al (2015) Dose-surface maps identifying local dose-effects for acute gastrointestinal toxicity after radiotherapy for prostate cancer. *Radiother Oncol* 117:515–520

Stellenwert der postoperativen Körperstereotaxie von Wirbelkörpermetastasen

Dirk Rades¹

Online publiziert: 12. Dezember 2016
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016

Hintergrund und Ziel In einer Sekundäranalyse von zwei Phase-I/II-Studien sollte der therapeutische Stellenwert einer postoperativen Körperstereotaxie (SBRT) von Wirbelkörpermetastasen evaluiert sowie mögliche Prognosefaktoren untersucht werden.

Patienten und Methode Eingeschlossen wurden 66 Patienten mit in der Magnetresonanztomographie (MRT) nachgewiesenen Wirbelkörper- oder paraspinalen Metastasen. Von diesen Patienten wiesen 73 % ($n = 48$) einen wenig strahlensensiblen Tumor (53 % Nierenzellkarzinom, 20 % Sarkom) auf. Alle Patienten hatten vor Beginn der SBRT eine Operation im Bereich der betroffenen Wirbelkörper erhalten. Patienten mit Rückenmarkskompression oder Wirbelkörperinstabilität zum Zeitpunkt der SBRT schieden aus. Von 69 behandelten Läsionen erhielten 18 eine Einzeit-SBRT mit 1-mal 16–24 Gy (median 17 Gy) und 51 eine fraktionierte SBRT mit 3-mal 9 Gy ($n = 42$) oder 6-mal 5 Gy ($n = 9$). Bei einer Einzeit-SBRT durften maximal 0,01 cm³ des Rückenmarks 10 Gy erhalten. Insgesamt 31 Patienten, die eine fraktionierte SBRT erhielten (median 10-mal 3 Gy), waren im Bereich der Wirbelsäule bereits vorbestrahlt. Therapeutische Endpunkte waren die lokale Tumorkontrolle, die Kontrolle im Bereich der benachbarten Wirbelkörper, das Gesamtüberleben und Toxizität.

Originalpublikation Tao R, Bishop AJ, Brownlee Z et al (2016) Stereotactic body radiation therapy for spinal metastases in the postoperative setting: a secondary analysis of mature phase 1–2 trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 95:1405–1413

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

¹ Lehrstuhl für Strahlentherapie, Universität zu Lübeck, Ratzeburger Allee 160, 23562 Lübeck, Deutschland

Ergebnisse Die mediane Nachbeobachtungszeit lag bei 30 Monaten. Die Raten (aktuarisch) für die lokale Kontrolle, die Kontrolle der benachbarten Wirbelkörper und das Gesamtüberleben nach 1 Jahr betragen 85 %, 85 % und 74 %. Die mediane Überlebenszeit lag bei 29 Monaten. In den multivariaten Analysen war eine schlechtere lokale Kontrolle signifikant mit der Art des Primärtumors (Sarkom: $p = 0,04$) und einem größeren präoperativen Tumorumfang ($p = 0,006$) assoziiert. Patienten mit einem Karnofsky-Index von 60–80 (vs. 90–100) hatten ein signifikant schlechteres Gesamtüberleben ($p = 0,02$). Neurologische Nebenwirkungen vom Grad 1/2 traten bei 13 % ($n = 8$) Patienten auf, andere Grad-1/2-Nebenwirkungen bei 27 % ($n = 18$) sowie andere Grad-3-Nebenwirkungen bei weiteren 5 % ($n = 3$) der Patienten.

Schlussfolgerung der Autoren Die Raten für die lokale Kontrolle waren den Ergebnissen nach definitiver SBRT vergleichbar. Die Kombination aus Operation und nachfolgender SBRT kann Patienten mit Wirbelkörpermetastasen die Chance auf eine anhaltende lokale Tumorkontrolle bei minimaler Toxizität bieten.

Kommentar

Die Arbeit von Tao et al. widmet sich einem wichtigen Thema: dem Stellenwert der postoperativen SBRT bei der Behandlung von Wirbelkörpermetastasen [1]. Daten von zwei Phase-I/II-Studien wurden in einer Sekundäranalyse zusammengefasst [2, 3]. Die Autoren propagieren die Operation mit nachfolgender SBRT als sehr effektive Therapie mit minimaler Toxizität. Die adäquate Interpretation dieser Schlussfolgerung bedarf einer näheren Betrachtung.

In der Einleitung verweisen die Autoren auf die hohen lokalen Kontrollraten von bis zu 90 % nach definitiver SBRT, die deutlich besser seien als nach konventionell fraktionierter Bestrahlung (CRT; [3–6]). Dieser Vergleich ist problematisch, da in den SBRT-Studien lediglich unkomplizierte Wirbelkörpermetastasen ohne Rückenmarkskompression („malignant spinal cord compression“, MSCC) vorlagen. Auch in der hier kommentierten Arbeit hatten 60 Patienten (91 %) bereits vor der Operation keine neurologischen Defizite und alle 66 Patienten waren gehfähig. Hingegen hatten die Patienten in den von Tao et al. zitierten Arbeiten mit konventionell fraktionierter Bestrahlung („conformal radiotherapy“, CRT) eine MSCC, also neurologische Defizite, und somit eine schlechtere Prognose als Patienten mit unkomplizierten Metastasen [5, 6].

Um den Stellenwert der postoperativen SBRT und mögliche Vorteile gegenüber einer CRT beurteilen zu können, muss der Vergleich anhand von Patienten mit unkomplizierten Wirbelkörpermetastasen erfolgen. Adäquate Studien sind hier allerdings nicht verfügbar, denn diese Patienten werden üblicherweise in Studien mit unkomplizierten Knochenmetastasen aller Lokalisationen oder in Studien mit Wirbelkörperbefall mit/ohne MSCC eingeschlossen. Man ist also derzeit auf Studien ohne Operation angewiesen.

In der randomisierten Studie von Rief et al. erhielten 60 Patienten mit unkomplizierten Wirbelkörpermetastasen eine definitive CRT, zumeist mit 10-mal 3 Gy ($n = 52$; [7]). Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 10 Monaten (Spanne 2–35 Monate) betrug die lokale Kontrolle 92 % und war somit mit der Rate nach 10 Monaten von 91 % nach SBRT mit 1-mal 16–24 Gy in der Studie von Garg et al. vergleichbar [3].

Insofern stellt sich die Frage, ob Patienten mit unkomplizierten Wirbelkörpermetastasen tatsächlich von einer SBRT gegenüber einer CRT profitieren. Um dies zu beantworten, müssen auch therapieassoziierte Nebenwirkungen berücksichtigt werden. Tao et al. beschrieben in ihrer Studie die Nebenwirkungen nach postoperativer SBRT als minimal [1]. In der Studie von Garg et al. [3] mit definitiver oder postoperativer SBRT, aus der die 16 operierten Patienten in die aktuelle Arbeit von Tao et al. aufgenommen wurden, kam es bei 2 von 61 Patienten (3 %) zu schwerwiegenden SBRT-bedingten neurologischen Ausfällen. Bei 13 Patienten (21 %) wurden bildgebend Wirbelkörperfrakturen im weiteren Verlauf nachgewiesen. In einer weiteren Studie betrug die Frakturrate nach IG-IMRT mit 1-mal 18–24 Gy sogar 39 % [8]. In diesen beiden Studien lag die EQD2 („equivalent dose in 2 Gy fractions“) für die Schädigung von Knochengewebe ($\alpha/\beta = 2,5$ Gy) bei 66–141 Gy bzw. 82–141 Gy. In einer aktuellen Übersichtsarbeit von 38 Studien betrug die Rate von Wirbelkörperfrakturen 14 % [9]. Erstaunlicherweise wird in der Arbeit von Tao et al. nicht auf das Risiko von Wirbelkörperfrakturen eingegangen, ob-

wohl 18 Läsionen (26 %) mit 1-mal 16–24 Gy bestrahlt wurden [1]. Die anderen 51 Läsionen (74 %) erhielten eine fraktionierte SBRT mit 3-mal 9 Gy ($n = 42$) oder 5-mal 6 Gy ($n = 9$). Die EQD2 für die Schädigung von Knochen bei 3-mal 9 Gy betrug 69 Gy und lag damit ebenfalls oberhalb der Toleranzdosis für die Wirbelkörper. Im Gegenzug betrug die EQD2 von 3-mal 9 Gy und 5-mal 6 Gy für die Tumorzellvernichtung ($\alpha/\beta = 10$ Gy) 42,75 Gy bzw. 40,0 Gy und entsprachen somit Dosen, die man problemlos und ohne relevantes Risiko für das gesunde Gewebe mit einer CRT erreichen kann. Dieser Aspekt wird durch klinische Daten bestätigt. Die Rate für die lokale Kontrolle von 92 % nach 10 Monaten in der Studie von Rief et al. ist mit der Rate von 85 % nach 1 Jahr in der aktuellen Studie von Tao et al. in etwa vergleichbar, und das, obwohl in der Studie von Rief et al. keine zusätzliche Operation erfolgte [1, 7]. Allerdings war der Anteil wenig strahlensensibler Tumore mit 8 % bei Rief et al. deutlich geringer als in der Serie von Tao et al. (73 %).

Es ist möglich, dass Patienten mit Wirbelkörpermetastasen eines wenig strahlensensiblen Tumors nach der Operation von einer SBRT gegenüber einer CRT profitieren. In Studien zur alleinigen SBRT von schmerzhaften Wirbelkörpermetastasen eines Nierenzellkarzinoms bzw. Melanoms wurden Ansprechraten von 89 % bzw. 96 % beobachtet [10, 11]. In einer retrospektiven Studie von 110 Patienten mit schmerzhaften Wirbelkörpermetastasen eines Nierenzellkarzinoms waren die Ansprechraten nach CRT und SBRT nicht signifikant unterschiedlich (68 % vs. 62 %; [12]). Allerdings hielt der analgetische Effekt nach SBRT länger an (4,8 vs. 1,7 Monate; $p = 0,095$). Um einen möglichen Vorteil der SBRT bei der Therapie unkomplizierter Wirbelkörpermetastasen eines wenig strahlensensiblen Tumors zu beweisen, sind randomisierte Studien erforderlich. Dies gilt sowohl für die definitive als auch für die postoperative SBRT. Dabei sind die Toleranzdosen von Rückenmark und Wirbelkörpern unbedingt zu beachten.

Fazit

- Von Tao et al. wird eine hohe Rate an lokaler Tumorkontrolle mit vergleichsweise geringer Toxizität erreicht. Allerdings ist die Aussagekraft dieser Arbeit angesichts der geringen Fallzahl und unterschiedlicher Dosis-Fraktionierungs-Konzepte eingeschränkt.
- Ein adäquater Vergleich mit Ergebnissen nach CRT ist aktuell nicht möglich, da es an Daten zur postoperativen CRT von unkomplizierten Wirbelkörpermetastasen mangelt.

- Beim Vergleich von SBRT mit CRT sind auch die Nebenwirkungen zu bedenken, denn nach SBRT kommt es in etwa 14 % der Fälle zu Wirbelkörperfrakturen.
- Es bleibt unklar, ob Patienten nach Operation von unkomplizierten Wirbelkörpermetastasen von einer SBRT gegenüber einer CRT profitieren können. Bei wenig strahlensensiblen Tumoren ist dies denkbar.
- Der Stellenwert der SBRT gegenüber der CRT ist bei der definitiven und postoperativen Behandlung von unkomplizierten Wirbelkörpermetastasen dringend in prospektiven, nach Möglichkeit randomisierten Studien zu klären.

Dirk Rades, Lübeck

Literatur

1. Tao R, Bishop AJ, Brownlee Z et al (2016) Stereotactic body radiation therapy for spinal metastases in the postoperative setting: A secondary analysis of mature phase 1–2 trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 95:1405–1413
2. Chang EL, Shiu AS, Mendel E et al (2007) Phase I/II study of stereotactic body radiotherapy for spinal metastasis and its pattern of failure. *J Neurosurg Spine* 7:151–160
3. Garg AK, Shiu AS, Yang J et al (2012) Phase 1/2 trial of single-session stereotactic body radiotherapy for previously unirradiated spinal metastases. *Cancer* 118:5069–5077
4. Garg AK, Wang XS, Shiu AS et al (2011) Prospective evaluation of spinal reirradiation by using stereotactic body radiation therapy: The University of Texas MD Anderson Cancer Center experience. *Cancer* 117:3509–3516
5. Sundaresan N, Scher H, DiGiacinto GV et al (1986) Surgical treatment of spinal cord compression in kidney cancer. *J Clin Oncol* 4:1851–1856
6. Maranzano E, Latini P (1995) Effectiveness of radiation therapy without surgery in metastatic spinal cord compression: final results from a prospective trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 32:959–967
7. Rief H, Bruckner T, Schlampp I et al (2016) Resistance training concomitant to radiotherapy of spinal bone metastases – survival and prognostic factors of a randomized trial. *Radiat Oncol* 11:97
8. Rose PS, Laufer I, Boland PJ et al (2009) Risk of fracture after single fraction image-guided intensity-modulated radiation therapy to spinal metastases. *J Clin Oncol* 27:5075–5079
9. Chang JH, Shin JH, Yamada YJ et al (2016) Stereotactic body radiotherapy for spinal metastases: what are the risks and how do we minimize them? *Spine (Phila Pa 1976)* 41(Suppl 20):S238–S245
10. Gerszten PC, Burton SA, Quinn AE et al (2005) Radiosurgery for the treatment of spinal melanoma metastases. *Stereotact Funct Neurosurg* 83:213–221
11. Gerszten PC, Burton SA, Ozhasoglu C et al (2005) Stereotactic radiosurgery for spinal metastases from renal cell carcinoma. *J Neurosurg Spine* 3:288–295
12. Hunter GK, Balagamwala EH, Koyfman SA et al (2012) The efficacy of external beam radiotherapy and stereotactic body radiotherapy for painful spinal metastases from renal cell carcinoma. *Pract Radiat Oncol* 2:e95–e100

Inklusion von Oxaliplatin in die multimodale Behandlung des lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinoms

Claus Rödel¹ · Emmanouil Fokas¹

Online publiziert: 12. Dezember 2016
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016

Hintergrund und Ziele Die Bedeutung einer Kombinationschemotherapie (RCT) unter Einschluss von Oxaliplatin ist bei der multimodalen Behandlung des Rektumkarzinoms unklar und wird kontrovers diskutiert. Die FORWARC-Studie aus China testete drei multimodale Regime in einer randomisierten Phase-III-Studie. Erste Ergebnisse zu sekundären Endpunkten wie Akuttoxizität, Compliance, pCR-Rate und Downstaging liegen jetzt vor [1].

Patienten und Methoden Einschlusskriterien für die Studie waren Patienten im Alter zwischen 18 und 75 Jahren mit einem ECOG-Performance-Status <2 und einem lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinom bis 12 cm ab Anokutanlinie. Als Tumorstadium musste auf Grundlage einer pelvinen Magnetresonanztomographie (MRT) oder einer Computertomographie (CT) plus endorektalem Ultraschall eine cT3–4-Kategorie und/oder cN1–2 vorliegen. Die Patienten erhielten entweder eine neoadjuvante Radiotherapie (RT) mit 46–50,4 Gy mit einer Einzeldosis von 1,8–2 Gy simultan zum 2. bis 4. von insgesamt 5 Zyklen 5-Fluorouracil (5-FU) und Folinsäure nach dem sog. De-Gramont-Regime (400 mg/m² Folinsäure, 400 mg/m² 5-FU-Bolus, 2400 mg/m² 5-FU als 48-stündige Dauerinfusion), gefolgt von Operation und 7 adjuvanten Zyklen nach De-Gramont,

oder eine identische neoadjuvante RT, kombiniert mit 5 Zyklen eines modifizierten FOLFOX6-Schemas (De-Gramont-Regime plus 85 mg/m² Oxaliplatin an Tag 1 jedes Zyklus), gefolgt von Operation und 7 adjuvanten Zyklen mFOLFOX6 oder eine alleinige neoadjuvante Chemotherapie nach dem mFOLFOX6-Schema (4–6 Zyklen) ohne RT, gefolgt von Operation und 6–8 adjuvanten Zyklen mFOLFOX6. Als primärer Endpunkt der Studie diente das krankheitsfreie Überleben. Als Ereignis war definiert eine R2-Resektion, ein lokoregionäres oder systemisches Rezidiv oder Tod. Bei einer Fallzahl von 165 Patienten pro Therapiearm, einer Power von 81 % und einem zweiseitigen *p*-Wert von 2,5 % sollte eine Steigerung des krankheitsfreien Überlebens nach 3 Jahren von 60 % im Standard-Arm auf 75 % in den beiden Armen mit Oxaliplatin nachgewiesen werden.

Ergebnisse Zwischen Juni 2010 und Februar 2015 wurden 495 Patienten rekrutiert; von 475 Patienten waren die Daten auswertbar. Die Rate an pathologisch bestätigter kompletter Remission (pCR) als sekundärer Endpunkt lag im Standardarm (Radiotherapie mit 5-FU/Folinsäure) bei 14 %, im RCT-Arm mit Oxaliplatin bei 27,5 % (Hazard Ratio [HR] 0,43; *p* = 0,005) und im alleinigen mFOLFOX6-Arm ohne Radiotherapie bei 6,6 %. Eine Downstaging zum TNM-Stadium 0–I gelang in 37,1 % bzw. 56,4 % und 35,5 % der Patienten. Die RCT mit mFOLFOX6 zeigte die höchste Akuttoxizität vom Grad 3–4 (z. B. Leukopenie in 19 % vs. 13 % im 5-FU/Folinsäure-RCT-Arm und 6 % im mFOLFOX6-Arm). Die Compliance war jedoch in beiden RCT-Armen hoch (volle Radiotherapiedosis: 86 und 90 %; volle Chemotherapie in 88 und 95 % für die RCT ohne und mit Oxaliplatin).

Originalpublikation 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

✉ Prof. Dr. med. Claus Rödel, M.D.
claus.roedel@kgu.de

¹ Klinik für Strahlentherapie, Universität Frankfurt,
Theodor-Stern-Kai 7, 60590 Frankfurt/Main, Deutschland

Schlussfolgerung der Autoren Die neoadjuvante RCT unter Einschluss von Oxaliplatin führt zu einer signifikant höheren pCR-Rate als die Standard-RCT mit 5-FU/Folinsäure oder die Chemotherapie mit mFOLFOX6 allein. Letztere hatte die geringste Akuttoxizität und die wenigsten postoperativen Komplikationen, wobei das Downstaging ähnlich wie nach der Standard-RCT war.

Kommentar

Mittlerweile liegen sieben randomisierte Studien zur Inklusion von Oxaliplatin in das präoperative, multimodale Behandlungskonzept beim Rektumkarzinom vor: ACCORD12/0405, STAR-01, NSAPB R-04, PETACC-6, CAO/ARO/AIO-04, JIAO 2015 und die hier besprochene FORWARC-Studie [1–7]. Diese Studien unterscheiden sich wesentlich bei den gewählten Therapieregimen, z. B. bei der Applikationsweise und Dosis von Fluorouracil und Oxaliplatin, bei den primären Endpunkten und Hypothesen (pCR-Rate, lokale Kontrolle, krankheitsfreies Überleben) sowie bei den darauf beruhenden Fallzahlen, den Nachbeobachtungszeiten und natürlich auch bei den Ergebnissen einschließlich der Schlussfolgerungen. Nur in der CAO/ARO/AIO-04- und der FORWARC-Studie konnte bei der RCT mit Oxaliplatin eine signifikante Verbesserung bei den frühen Effektivitätspunkten, z. B. der pCR-Rate, festgestellt werden. Diese übertrug sich bislang nur in der deutschen Studie in ein signifikant besseres krankheitsfreies Überleben. Langzeitdaten zur FORWARC-Studie liegen zu diesem primären Endpunkt zwar noch nicht vor, doch kam es in den 5 anderen Einzelstudien zu keiner signifikanten Verbesserung der frühen oder späten onkologischen Endpunkte, außer dass die Inklusion von Oxaliplatin die Akuttoxizität deutlich erhöhte.

Wie sind diese Diskrepanzen zu deuten? Ein wesentlicher Punkt ist die Durchführbarkeit (Compliance) der einzelnen Behandlungsbausteine im Rahmen der multimodalen Therapie des Rektumkarzinoms. Auffallend ist, dass in den Studien, bei denen die Hinzunahme von Oxaliplatin keine Dosiskompromittierung hinsichtlich der Radiotherapie oder der simultanen Chemotherapie erforderlich machte (CAO/ARO/AIO-04, FORWARC), die erwartete effektivere systemische Wirkung auch eintrat. Wurden die Dosierungen und Applikationsmodi der Einzelschritte aber nicht ausreichend aufeinander abgestimmt, mussten Therapieunterbrechungen oder gar -abbrüche sowie Dosiskompromisse in Kauf genommen werden. Und dies führt immer zur Entwicklung tumorbiologischer Resistenzmechanismen, was gerade den Radioonkologen und auch den medizinischen Onkologen sehr wohl vertraut ist. Dem sollte durch eine sorgfältig geplante Dosisfindung in Phase-I/II-

Studien einschließlich einer Optimierung der supportiven Begleittherapie entgegengewirkt werden.

Interessanterweise gibt es inzwischen eine auf den sieben hier erwähnten Studien beruhende Metaanalyse mit insgesamt 5415 Patienten, die eine signifikant höhere pCR-Rate (gepoolte HR 1,24; $p = 0,03$), eine signifikante Reduzierung der Fernmetastasierung (HR 0,79; $p = 0,007$) und ein marginal signifikant verbessertes krankheitsfreies Überleben (HR 0,89; $p = 0,05$) durch die Hinzunahme von Oxaliplatin in das präoperative Behandlungskonzept bestätigt. Allerdings auch mit signifikant erhöhter Akuttoxizität vom Grad 3–4 [8].

Fazit

- Die präoperative RCT mit infusionalem oder oralem 5-Fluorouracil ist gut etabliert und gegenwärtig „Standard“. Daran ändert sich auch nichts unter Berücksichtigung der sieben randomisierten Studien, die zusätzlich Oxaliplatin inkludierten und dadurch in der Metaanalyse zusammen eine höhere pCR-Rate, eine Reduktion der Fernmetastasierung und ein marginal besseres krankheitsfreies Überleben erreichten.
- Die RCT mit Oxaliplatin setzt eine sorgfältige Dosisfindung der therapeutischen Einzelschritte in Phase-I/II-Studien voraus, einschließlich einer hohen Expertise in der supportiven Begleittherapie, und ist dann eine zusätzliche gewinnversprechende Option bei der neoadjuvanten Behandlung des Rektumkarzinoms.

Claus Rödel und Emmanouil Fokas, Frankfurt/Main

Interessenkonflikt C. Rödel und E. Fokas geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. 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
2. Aschele C, Cionini L, Lonardi S et al (2011) Primary tumor response to preoperative chemoradiation with or without oxaliplatin in locally advanced rectal cancer: pathologic results of the STAR-01 randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 29:2773–2780
3. Gérard JP, Azria D, Gourgou-Bourgade S et al (2012) Clinical outcome of the ACCORD12/0405 PRODIGE 2 randomized trial in rectal cancer. *J Clin Oncol* 30:4558–4565
4. Schmoll HJ, Haustermans K, Rice TJ et al (2014) Preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy with capecitabine and oxaliplatin versus capecitabine alone in locally advanced rectal cancer: disease-free survival at interim analysis. *Proc Am Soc Clin Oncol* 32:abstract 3501

5. Allegra CJ, Yothers G, O'Connell MJ et al (2015) Neoadjuvant 5-FU or capecitabine plus radiation with or without oxaliplatin in rectal cancer patients: A phase III randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst* 107(11):d1v248
6. 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
7. Jiao D, Zhang R, Gong Z et al (2015) Fluorouracil-based preoperative chemoradiotherapy with or without oxaliplatin for stage II/III rectal cancer: a 3-year follow-up study. *J Cancer Res* 27:588–596
8. Yang YJ, Cao L, Li ZW et al (2016) Fluorouracil-based neoadjuvant chemoradiotherapy with or without oxaliplatin for treatment of locally advanced rectal cancer: An updated systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. doi:[10.18632/oncotarget](https://doi.org/10.18632/oncotarget)