

Kein Nachweis einer Ergebnisverbesserung der Salvage-Radiotherapie beim asymptomatischen biochemischen Prostatakarzinom rezidiv nach Prostatektomie durch additive Androgensuppression

Helena Garcia Schüler¹ · Matthias Guckenberger¹

Online publiziert: 30. November 2016
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016

Ziel der Arbeit Die hier vorliegende Studie untersuchte, ob die Hinzunahme einer kurzzeitigen Androgensuppression zur Salvage-Radiotherapie bei Männern mit steigendem PSA nach radikaler Prostatektomie das progressionsfreie Überleben verbessern kann [1].

Patienten und Methode In die prospektive randomisierte Studie wurden Patienten mit einem Adenokarzinom der Prostata eingeschlossen, die nach radikaler Prostatektomie ein asymptomatisches biochemisches Rezidiv aufwiesen und ursprünglich ein Tumorstadium pT2–4a (Blasenhals) mit pN0 oder pNx hatten. Alle Patienten zeigten einen postoperativen Nadir $<0,1 \mu\text{g/l}$ für mindestens 6 Monate, gefolgt von einem PSA-Anstieg auf 0,2 bis maximal $2 \mu\text{g/l}$, ohne dass ein klinisches oder bildgebendes Korrelat vorhanden war. Es erfolgte eine 1:1-Randomisation in Radiotherapie allein (RT) versus Radiotherapie mit 2 Gaben Goserlin (RT+G), und zwar 10,8 mg s. c. als Drei-Monats-Depot. Die RT erfolgte CT-basiert bis 66 Gy in 33 Fraktionen. Die Samenblasenregion wurde nur bei pT3b bis 50 Gy bestrahlt. Das pelvine Lymphabflussgebiet erhielt 46 Gy, wenn keine Lymphknotendisektion erfolgt war und das Risiko eines Lymphknotenbefalls mit $>15 \%$ (nach Partin) eingeschätzt wurde. Die Nachsorge erfolgte 5 Jahre lang

mit PSA-Kontrollen alle 6 Monate. Die Lebensqualität wurde bei der Randomisierung sowie 1 und 5 Jahre nach der Therapie erhoben. Primärer Endpunkt war das progressionsfreie Überleben (PFS). Sekundäre Endpunkte waren das Gesamtüberleben, die akute und späte Toxizität, das Zeitintervall bis zum Erreichen des PSA-Nadir, das metastasenfreie Überleben sowie die Lebensqualität, gemessen mit QLQ-C30 und QLQ-PR25.

Ergebnisse Zwischen 2006 und 2010 wurden 743 Patienten aus 43 Zentren rekrutiert, 374 in den RT-Arm und 369 in den RT+G-Arm. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 64 Monate. Bei 94 % der Patienten lag der initiale PSA-Wert bei $<1 \mu\text{g/l}$ und bei 80 % $<0,5 \mu\text{g/l}$. Einen Gleason-Score von <8 hatten 89 % der Patienten. Bei 16 % der Patienten erfolgte eine Beckenbestrahlung. Die Radiotherapie wurde bei 96 % der Patienten 3D-konformal und bei 4 % mit IMRT appliziert, mit median 66 Gy in 7 Wochen. Das 5-Jahres-PFS differierte signifikant mit 62 % im RT-Arm vs. 80 % im RT+G-Arm ($p < 0,0001$). Ebenso differierte die mediane Zeit bis zum Rezidiv mit 22 vs. 32 Monaten ($p = 0,0001$). Von den Progressionen traten 83 % lokal auf. Das mediane Überleben betrug 58 Monate in der Gesamtkohorte, das 5-Jahres-Überleben war mit 95 % vs. 96 % aber nicht unterschiedlich ($p = 0,18$). In der multivariaten Analyse waren der PSA-Wert vor RT, der Resektionsstatus, die PSA-Verdopplungszeit und ein Samenblasenbefall signifikant mit dem PFS korreliert. Die urogenitale und die gastrointestinale Toxizität unterschieden sich zwischen den beiden Armen nicht. Im RT+G-Arm traten die Nebenwirkungen der Androgensuppression (vorrangig Hitzewallungen und Schwitzen) in Erscheinung sowie Einschränkungen in der Sexualfunktion. Die Compliance der Lebensqualitätserhebung lag nach 1 bzw. 5 Jahren bei 55 %

Originalpublikation Carrie C et al (2016) Salvage radiotherapy with or without short-term hormone therapy for rising prostate-specific antigen concentration after radical prostatectomy (GETUG-AFU 16): a randomised, multicentre, open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol* 17(6):747–756

✉ Prof. Dr. Matthias Guckenberger
Matthias.Guckenberger@usz.ch

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

bzw. 22 %; es wurden keine offensichtlichen Unterschiede beobachtet.

Schlussfolgerung der Autoren Die Kombinationstherapie aus Salvage-Strahlentherapie und kurzzeitiger Androgensuppression stellt vor allem bei Hochrisiko-Patienten eine überlegene Therapieoption dar.

Kommentar

Nach radikaler Prostatektomie entwickeln innerhalb von 5 Jahren 30–70 % der Patienten mit Prostatakarzinom ein biochemisches Rezidiv. Diese Situation ist folglich häufig, und trotzdem ist die Salvage-Radiotherapie der Prostata- loge bis heute die einzige etablierte Therapieoption, ohne dass es eindeutige Kriterien für eine Behandlungsindividua- lisierung gäbe. Die aktuelle Studie [1] untersucht nun die hochrelevante Frage, ob nämlich durch eine kurzzeitige An- drogensuppression die bisher bekannten Ergebnisse der Sal- vage-Radiotherapie weiter verbessert werden können. Wir interpretieren nachfolgend die Ergebnisse der Studie. Es lohnt sich, den Einfluss der Androgensuppression auf die einzelnen Studienendpunkte im Detail anzusehen.

Der primäre Endpunkt der Studie war das *progressionsfreie Überleben*, das signifikant und um einen klinisch relevanten Betrag von 62 % nach 5 Jahren auf 80 % verbessert wurde. Hier muss allerdings berücksichtigt werden, dass lediglich 11/743 Patienten am Prostatakarzinom verstorben sind. Des Weiteren wiesen zum Zeitpunkt des ersten Rezidivs lediglich 32/743 Patienten eine Fernmetastasier- ung auf. Bei 83 % der Rezidive handelte es sich um ein reines Lokalrezidiv. Dieser primäre und wichtige Endpunkt der Studie wurde folglich dominiert von einer offensichtlich insuffizienten lokalen Radiotherapie. In der Primärsituation wissen wir um den Wert der Intensivierung der Radiothera- pie bis auf Bestrahlungsdosen von mindestens 74 Gy [2, 3]. Ähnliche Daten gibt es auch für die Salvage-Therapie [4, 5]. Man kann also die Hypothese vertreten, dass zwei bis drei zusätzliche Bestrahlungsfraktionen von je 2 Gy einen ähnlichen Effekt gehabt haben könnten, wie die beschrie- bene kurzzeitige Androgensuppression. Die ersten Ergeb- nisse der SAKK-16-00-Studie zeigen ja bereits, dass 70 Gy auch in der Salvage-Situation gut vertragen werden [6]. Die Langzeitergebnisse dieser Studie werden dann die hier an- geschnittene wichtige Frage beantworten. Einschränkend ist aber auch aus der Primärsituation bekannt, dass eine hohe Bestrahlungsdosis vermutlich den Vorteil einer antihormo- nellen Therapie nicht vollständig kompensieren kann [7].

Die Autoren der GETUG-AFU-16-Studie schlussfolgern nun, dass insbesondere *Patienten mit einem hohen Risiko- profil* von einer Androgensuppression profitieren könnten. Patienten mit einem hohen Ausgangs-PSA, mit Samenbla-

seninvasion, positivem Resektionsstatus sowie kurzer PSA- Verdopplungszeit hatten tatsächlich ein hohes Risiko für eine Krankheitsprogression. Obwohl es schlüssig erscheint, dass insbesondere solche Patienten mit einem hohen Risi- ko für eine systemische Krankheitsprogression von einer Androgensuppression profitieren, so konnte gerade dies die aktuelle Studie nicht zeigen. In der Subgruppenanalyse wa- ren diesbezüglich die Unterschiede klein und die Subgrup- pe der High-Risk-Patienten hatte sogar nur einen kleineren „Vorteil“ durch die Androgensuppression.

Auch im *Gesamtüberleben* zeigten sich – wie zu erwar- ten war – bisher keinerlei Vorteile durch die Androgensup- pression: Bei einem 5-Jahres-Überleben von 95 % im RT- Arm wären auch eine sehr lange Nachbeobachtungszeit und eine riesige Fallzahl notwendig, um einen kleinen Vorteil für die Androgensuppression nachweisen zu können.

Wie zu erwarten, wurden keine schweren *Toxizitäten* der Androgensuppression beobachtet, dennoch erlitten >50 % der Patienten eine Grad-1- oder Grad-2-Toxizität, überwie- gend Hitzewallungen, Schweißausbrüche sowie Hypertone. Ob dies bezüglich der Lebensqualität relevant war, bleibt in der aktuellen Publikation der Studienergebnisse leider unbeantwortet: Die Lebensqualität wurde nämlich erst frühestens ein Jahr nach der Randomisierung erhoben, zu einem Zeitpunkt also, an dem die Nebenwirkungen der Androgensuppression vermutlich schon längst wieder ab- geklungen waren.

Trotz der wenig überzeugenden Ergebnisse ist dennoch die Begründung der Studie weiterhin aktuell, dass nämlich etwa 50 % der Patienten trotz Salvage-Radiotherapie einen Progress der Erkrankung erleiden und dass die Fernmetasta- sierung letztendlich das Überleben limitiert. Folglich fügt sich diese Studie in eine Reihe von Arbeiten ein, die eine In- tensivierung der systemischen Therapie im Krankheitsver- lauf des Prostatakarzinoms früh untersuchten. Die RTOG- 9601-Studie widmete sich dem Stellenwert einer zweijäh- rigen Bicalutamid-Therapie zusätzlich zur Salvage-Radio- therapie mit 64,8 Gy [8]. Das Patientenkollektiv hatte ein höheres Risikoprofil als das in der GETUG-AFU-16-Studie mit den Tumorstadien von pT3 oder pT2 und R1-Resekti- on, der PSA-Wert durfte maximal 4 µg/l betragen und die Patienten mussten keinen PSA-Nadir nach Prostatektomie erreicht haben. Bisher nur als Abstract publiziert, wurde nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 12,6 Jah- ren in beiden Armen ein 10-Jahres-Überleben von 82 % bzw. 78 % ($p = 0,036$) sowie eine Reduktion der tumor- bedingten Todesfälle von 7,5 % auf 2,3 % berichtet ($p < 0,001$).

Die TOAD-Studie verglich die sofortige mit einer min- destens um zwei Jahre verzögerten Androgendeprivation. Ein PSA-Rezidiv nach vorheriger kurativ intendierter Pros- tatektomie oder Radiotherapie hatten 61/293 Patienten [9]. Bezüglich des primären Endpunkts konnte nach einer

medianen Nachbeobachtungszeit von 5 Jahren kein Unterschied im Gesamtüberleben gesehen werden. Im Langzeitverlauf schienen sich nach 5 Jahren aber die Kaplan-Meier-Kurven zu trennen und es deutete sich ein potentieller Vorteil der frühen Androgendeprivation an. Karzinombedingte Komplikationen wurden nicht durch die frühe Androgendeprivation beeinflusst und bei 41 % der Patienten im Arm der verzögerten Androgendeprivation musste während der Studiendauer keine systemische Therapie eingeleitet werden.

In der STAMPEDE-Studie wurde bei Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen High-Risk-Prostatakarzinom und bei metastasierten oder rezidivierten Tumorstadien ein Überlebensvorteil durch die Hinzunahme von Docetaxel zur Langzeit-Antihormontherapie gezeigt [10]. Dabei hatten nur relativ wenige Patienten ($n = 165$) einen Rezidivtumor, so dass auch sie von der intensivierten Therapie profitiert haben könnten. Zuverlässige statistische Aussagen sind verständlicherweise nicht möglich. Aber auch in diesem Subkollektiv deutete sich längerfristig ein Vorteil durch die kombinierte systemische Therapie an, der ähnlich zum Gesamtkollektiv erscheint.

Fazit

Bisher kann für Patienten mit einem klinisch asymptomatischen biochemischen Rezidiv nach Prostatektomie (PSA möglichst $<0,5 \mu\text{g/l}$) auch in der hier kommentierten Studie nicht überzeugend nachgewiesen werden, dass eine additive systemische Therapie zur lokalen Radiotherapie die Heilungsergebnisse verbessert. Es bleibt eine Herausforderung auch an die Radioonkologie, jede Behandlung an das individuelle Risikoprofil unserer Patienten anzupassen – und das bei der oben beschriebenen unsicheren Datenlage! Möglicherweise wird uns künftig dabei eine sensitivere Bildgebung weiterhelfen, z. B. das ^{68}Ga -PSMA-PET (Positronenemissionstomographie mit $^{68}\text{Gallium}$ markiertem prostataspezifischen Membranantigen). Eiber et al. [11] konnten damit bei $>55\%$ der Patienten, die ein biochemisches Rezidiv mit PSA-Werten von nur $0,2$ – $0,5 \mu\text{g/l}$ aufwiesen, einen Rezidivfokus auffinden, und dies war in 35% der Fälle ein Lokalrezidiv.

Helena Garcia Schüller und Matthias Guckenberger, Zürich

Interessenkonflikt H. Garcia Schüller und M. Guckenberger geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Referenzen

1. Carrie C et al (2016) Salvage radiotherapy with or without short-term hormone therapy for rising prostate-specific antigen concentration after radical prostatectomy (GETUG-AFU 16): a randomised, multicentre, open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol* 17(6):747–756
2. Dearnaley DP et al (2014) Escalated-dose versus control-dose conformal radiotherapy for prostate cancer: long-term results from the MRC RT01 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 15(4):464–473
3. Kalbasi A et al (2015) Dose-escalated irradiation and overall survival in men with nonmetastatic prostate cancer. *JAMA Oncol* 1(7):897
4. Goenka A et al (2011) Improved toxicity profile following high-dose postprostatectomy salvage radiation therapy with intensity-modulated radiation therapy. *Eur Urol* 60(6):1142–1148
5. Ost P et al (2011) High-dose salvage intensity-modulated radiotherapy with or without androgen deprivation after radical prostatectomy for rising or persisting prostate-specific antigen: 5-year results. *Eur Urol* 60(4):842–849
6. Ghadjjar P et al (2015) Acute toxicity and quality of life after dose-intensified salvage radiation therapy for biochemically recurrent prostate cancer after prostatectomy: first results of the randomized trial SAKK 09/10. *J Clin Oncol* 33(35):4158–4166
7. Zapatero A et al (2015) High-dose radiotherapy with short-term or long-term androgen deprivation in localised prostate cancer (DART01/05 GICOR): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 16(3):320–327
8. Shipley WU et al (2016) Report of NRG Oncology/RTOG 9601, A phase 3 trial in prostate cancer: Anti-Androgen Therapy (AAT) with Bicalutamide during and after Radiation Therapy (RT) in patients following Radical Prostatectomy (RP) with pT2-3pN0 disease and an elevated PSA. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 94(1):3
9. Duchesne GM et al (2016) Timing of androgen-deprivation therapy in patients with prostate cancer with a rising PSA (TROG 03.06 and VCOG PR 01–03 [TOAD]): a randomised, multicentre, non-blinded, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 17(6):727–737
10. James ND et al (2016) Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *Lancet* 387(10024):1163–1177
11. Eiber M et al (2015) Evaluation of hybrid (6)(8)Ga-PSMA Ligand PET/CT in 248 patients with biochemical recurrence after radical prostatectomy. *J Nucl Med* 56(5):668–674

Ist die postoperative Strahlentherapie beim lokalisierten Ewing-Sarkom mit Standardrisiko notwendig?

Primäre Tumorgröße entscheidet über adjuvante Strahlentherapie nach Induktionschemotherapie und Operation

Irenäus A. Adamietz¹

Online publiziert: 29. November 2016
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016

Hintergrund und Ziele Eine niedrige 5-Jahres-Überlebensrate eines lokalisierten Ewing-Sarkoms (ES) nach einem Rezidiv (nur 25 %) fordert eine Optimierung der lokalen Behandlung. Die Rolle der Chirurgie ist klar definiert. Sie wird bei akzeptabler Morbidität als lokale Therapiemaßnahme bevorzugt. Die Rolle einer postoperativen Strahlentherapie (PORT) beim lokalisierten ES ist hingegen unklar. Aus diesem Grund wurde der Effekt von PORT auf die lokale Kontrolle bei Patienten mit einem lokalisierten ES und gleichzeitig guter histologischer Response auf die Induktionschemotherapie (<10 % der Tumorzellen) retrospektiv evaluiert.

Patienten und Methode Die Verläufe von Patienten, die an der EE99-R1-Studie (EURO-E.W.I.N.G.-99-Studie) teilgenommen und eine Induktionschemotherapie (es wurden zwei Chemotherapieschemata miteinander verglichen), eine Operation sowie eine postoperative Bestrahlung absolviert hatten, wurden analysiert. Die kumulative Inzidenz der Lokalrezidive wurde unter Anwendung der Methode konkurrierender Risikowahrscheinlichkeiten berechnet. Die Effekte der postoperativen Radiotherapie wurden in verschiedenen multivariaten Modellen bestimmt. Als Kofaktoren wurden das Durchführungsland, Alter, Tumorlokalisierung und

Größe, Qualität der Resektion und das histologische Ansprechen auf die Chemotherapie verwendet. Berücksichtigt wurde auch die Heterogenität der PORT in Abhängigkeit von den patienten- und tumorassoziierten Parametern.

Ergebnisse Von den 599 Patienten, die zwischen 1999 und 2009 an der EE99-R1-Studie teilgenommen hatten, erhielten 142 (24 %) eine postoperative Bestrahlung (mediane Strahlendosis 45 Gy). Innerhalb eines medianen Follow-up von 6,2 Jahren entwickelten 67 Patienten ein lokales Rezidiv (bei 28 Patienten fanden sich zeitgleich Fernmetastasen). Die errechnete 8-Jahres-Inzidenz des Lokalrezidivs betrug 11,9 %. Drei Jahre nach Entwicklung eines lokalen Rezidivs (31 %) bei isoliertem Geschehen betrug das Gesamtüberleben 21 %. Die Suche nach möglichen Einflussfaktoren zeigte eine statistisch signifikante Reduktion der Lokalrezidive bei Patienten nach Chirurgie und Nachbestrahlung, verglichen mit der alleinigen Chirurgie (Hazard Ratio [HR] 0,43; 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,21–0,88; $p = 0,02$). Der Vorteil durch PORT war besonders deutlich für große Tumoren (>200 ml zum Zeitpunkt der Diagnose), nach inkompletter Resektion sowie bei Patienten mit 100%iger Tumornekrose nach systemischer Therapie. Beobachtet wurde auch ein nichtsignifikanter Trend zur Verbesserung des krankheitsfreien-, ereignisfreien- und des Gesamtüberlebens bei den Patienten, die eine postoperative Strahlentherapie erhalten hatten.

Schlussfolgerung der Autoren Die Strahlentherapie verbessert die lokale Tumorkontrolle. Die postoperative Bestrahlung ist notwendig im Falle einer unvollständigen Resektion des Tumors trotz Induktionschemotherapie. Vorgesprochen werden weitere Studien zur Bestimmung der Vor- und Nachteile dieser Strategie.

Originalpublikation Foulon S, Brennan B, Gaspar N, Dirksen U et al (2016) Can postoperative radiotherapy be omitted in localised standard-risk Ewing sarcoma? An observational study of the Euro-E.W.I.N.G group. *Eur J Cancer* 61:128–136. doi:10.1016/j.ejca.2016.03.075

✉ Prof. Dr. Irenäus A. Adamietz
irenaeus.adamietz@rub.de

¹ Klinik für Strahlentherapie und Radio-Onkologie, Marien Hospital Herne – Universitätsklinikum der Ruhr-Universität Bochum, Hölkeskampring 40, 44625 Herne, Deutschland

Kommentar

Das Ewing-Sarkom ist das zweithäufigste Knochenmalignom im Kindes- und das dritthäufigste im Erwachsenenalter. Die Behandlung richtet sich nach dem Risikoprofil und beginnt mit einer Induktionschemotherapie, die zur Tumorreduktion führt und signifikant das Risiko von Fernmetastasen reduziert. Als Zytostatika kommen Vincristin, Ifosfamid, Doxorubicin und Etoposid zur Anwendung [3]. Die anschließende Operation wird aufgrund der Komplexität (Knochendefekte werden durch Rekonstruktionsplastiken versorgt) meistens in einem Sarkomzentrum durchgeführt. Eine radikale Tumorentfernung ist für die Prognose sehr wichtig. Die anschließende Chemotherapie erfolgt ebenfalls risikoadaptiert (drei Risikogruppen). Die Indikationen zur Strahlentherapie nach der Induktionschemotherapie und Operation sind nicht klar definiert und die vorhandenen Daten widersprüchlich. Die Entscheidung zur Strahlentherapie wird bei meist jungen Patienten in Anbetracht potenzieller Risiken, speziell der Späteffekte, kritisch betrachtet. Die Hoffnung, dass diese Fragestellungen im Rahmen einer prospektiven Studie geklärt werden könnten, ist illusorisch.

Im Gegensatz zu bisherigen klinischen Studien, die die lokale Kontrolle nach Anwendung aller Therapiemaßnahmen insgesamt und somit nicht differenziert genug bewerteten, beschäftigt sich die publizierte Analyse mit einer in Bezug auf das Überlebensrisiko und die durchgeführte Therapie relativ homogenen Subpopulation von Patienten [2]. Die Reduktion der Rezidivwahrscheinlichkeit nach PORT bei einem nachgewiesenen Tumorrest konnte, wie erwartet, bestätigt werden [1]. Der stark signifikante Vorteil durch die postoperative Bestrahlung bei Patienten, die als komplette Responder (100 % Tumornekrose) nach Induktionschemotherapie dokumentiert wurden, ist dagegen unerwartet. Offensichtlich unterschätzen die histologischen Untersuchungen mit der aktuell angewandten Methodik den Anteil der verbleibenden vitalen Tumorzellen in den resezierten Gewebeproben, speziell in großen Tumoren. Statistisch ließ sich der Unterschied für Sarkomvolumina >200 ml errechnen [2].

Der entscheidende Hinweis der vorliegenden Analyse liegt deshalb darin, dass mit zunehmender primärer Sarkomgröße die Wahrscheinlichkeit des Überlebens von vitalen klonogenen Zellpopulationen nach der Induktionschemotherapie zunimmt. Möglicherweise erhalten die Tumorge-

webeanteile in großen Tumoren während der Induktionschemotherapie eine unzureichende Menge der Zytostatika, die einen schwächeren zytotoxischen Effekt haben. Aus diesem Grund kann vermutet werden, dass die Reduktion des Risikos eines Lokalrezidivs nach PORT dadurch bedingt ist, dass dabei das gesamte befallene Volumen mit homogener und somit wirksamer Dosis behandelt wird. Folglich sollte im Falle eines Verdachts auf Tumorresiduen und bei größeren Tumoren, auch nach vorheriger Chemotherapie, eine Nachbestrahlung durchgeführt werden. Die Vorteile einer postoperativen Strahlenbehandlung nach R1- oder R2-Situation sind allgemein akzeptiert [4]. Auch wenn die publizierte Studie vorwiegend Tumoren im Kindesalter betrifft, decken sich die Beobachtungen mit Erfahrungen bei Sarkomen erwachsener Menschen. Auch dort spielen die Größe des Tumors und ein tatsächlicher bzw. potenzieller Tumorverbleib die prognostisch wichtigste Rolle.

Irenäus A. Adamietz, Bochum

Interessenkonflikt I.A. Adamietz gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Albergo JJ, Gaston CL, Laitinen M, Darbyshire A, Jeys LM, Sumathi V, Parry M, Peake D, Carter SR, Tillman R, Abudu AT, Grimer RJ (2016) Ewing's sarcoma: only patients with 100 % of necrosis after chemotherapy should be classified as having a good response. *Bone Jt J* 98(8):1138–1144. doi:[10.1302/0301-620X.98B8.37346](https://doi.org/10.1302/0301-620X.98B8.37346)
2. Foulon S, Brennan B, Gaspar N, Dirksen U, Jeys L, Cassoni A, Claude L, Seddon B, Marec-Berard P, Whelan J, Paulussen M, Streitbuenger A, Oberlin O, Juergens H, Grimer R, Le Deley MC (2016) Can postoperative radiotherapy be omitted in localised standard-risk Ewing sarcoma? An observational study of the Euro-E.W.I.N.G group. *Eur J Cancer* 61:128–136. doi:[10.1016/j.ejca.2016.03.075](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2016.03.075)
3. Le Deley MC, Paulussen M, Lewis I, Brennan B, Ranft A, Whelan J, Le Teuff G, Michon J, Ladenstein R, Marec-Bérard P, van den Berg H, Hjorth L, Wheatley K, Judson I, Juergens H, Craft A, Oberlin O, Dirksen U (2014) Cyclophosphamide compared with ifosfamide in consolidation treatment of standard-risk Ewing sarcoma: results of the randomized noninferiority Euro-EWING99-R1 trial. *J Clin Oncol* 32(23):2440–2448. doi:[10.1200/JCO.2013.54.4833](https://doi.org/10.1200/JCO.2013.54.4833)
4. Werier J, Yao X, Caudrelier JM, Di Primio G, Ghert M, Gupta AA, Kandel R, Verma S (2016) A systematic review of optimal treatment strategies for localized Ewing's sarcoma of bone after neo-adjuvant chemotherapy. *Surg Oncol* 25(1):16–23. doi:[10.1016/j.suronc.2015.11.002](https://doi.org/10.1016/j.suronc.2015.11.002)

Zeitintervall zwischen neoadjuvanter Radiochemotherapie und Operation beim Rektumkarzinom

Kein Einfluss auf die pathologische Komplettremissionsrate?

Cihan Gani¹ · Daniel Zips¹

Online publiziert: 30. November 2016
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016

Hintergrund Eine pathologische Komplettremission (pCR) nach neoadjuvanter Radiochemotherapie (RCT) geht beim Rektumkarzinom mit einer exzellenten Prognose einher. Ziel der Studie war es, den Einfluss des Intervalls zwischen dem Ende der RCT und der Operation auf die pCR-Rate zu untersuchen.

Methoden Die GRECCAR-6 war eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte „Open-label“-Studie. Eingeschlossen wurden Patienten mit einem cT3/T4- oder cTxN+-Tumor des mittleren oder unteren Rektumdrittels, behandelt mit 45–50 Gy und Fluorouracil oder Capecitabine. Randomisiert wurde zwischen Operation nach 7 oder nach 11 Wochen. Primärer Endpunkt war die pCR-Rate.

Ergebnisse In weniger als 3 Jahren wurden 265 Patienten aus 24 Zentren rekrutiert. Es zeigte sich hinsichtlich des primären Endpunkts kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen: pCR nach 7 Wochen 15 %, nach 11 Wochen 17,4 % ($p = 0,5983$). Die postoperative Morbidität im 11-Wochen-Arm war signifikant höher (44,5 % vs. 32 %; $p = 0,04$), bedingt durch internistische Komplikationen (32,8 % vs. 19,2 %; $p = 0,01$). Die Qualität der mesorektalen Resektion (TME) war im

11-Wochen-Arm ebenfalls signifikant schlechter („perfekte TME“: 78,7 % vs. 90 %; $p = 0,02$).

Schlussfolgerung der Autoren Die Verlängerung des Intervalls bis zur Operation auf 11 Wochen nach Abschluss der Radiochemotherapie führte nicht zu einer Erhöhung der pCR-Rate. Ein längeres Intervall könnte mit einer höheren Morbidität und einer schwierigeren Operation einhergehen.

Kommentar

Die Ergebnisse der GRECCAR-6-Studie dürften die meisten Leser überrascht haben, bestand doch in Fachkreisen wenig Zweifel daran, dass eine Verlängerung des Intervalls zwischen der neoadjuvanten RCT und der Operation über die üblichen 6–8 Wochen hinaus zu einer höheren pCR-Rate führt. Erwartet wurde eine Erhöhung der pCR-Rate von 12 % nach 7 Wochen auf 26 % nach 11 Wochen. Tatsächlich war die pCR-Rate aber nicht signifikant unterschiedlich [1].

Warum diese große Diskrepanz zwischen Hypothese und Realität? Sicherlich spielt eine Rolle, dass wie auch von den Autoren geschildert, die pCR-Rate im 7-Wochen-Arm bereits höher war, als angenommen und Protokollverstöße – im Sinne einer späteren Operation als vorgegeben – auch im 7-Wochen-Arm häufiger waren als im 11-Wochen-Arm. Unter dem Strich bleibt jedoch, dass man den Intervalleffekt in den letzten Jahren möglicherweise überschätzt hat. Zwar existieren mehrere retrospektive Analysen, die teils deutliche Anstiege der pCR-Rate auf über 30 % ergaben und auch die Grundlage für die Fallzahlberechnung in der GRECCAR-6 bildeten. Jedoch legen vor allem Studien mit größeren Patientenzahlen und auch Metaanalysen, die leider zum Zeitpunkt des Studienbeginns noch nicht publiziert

Originalpublikation Lefevre JH, Mineur L, Kotti S et al (2016) Effect of interval (7 or 11 weeks) between neoadjuvant radiochemotherapy and surgery on complete pathologic response in rectal cancer: a multicenter, randomized controlled trial (GRECCAR-6). *J Clin Oncol*. doi:[10.1200/JCO.2016.67.6049](https://doi.org/10.1200/JCO.2016.67.6049)

✉ Dr. med. Cihan Gani
cihan.gani@med.uni-tuebingen.de

¹ Universitätsklinik für Radioonkologie,
Hoppe-Seyler-Str. 3, 72076 Tübingen, Deutschland

waren, einen deutlich geringeren Effekt von unter 10 % nahe [2, 3].

Die in der Studie berichtete erhöhte postoperative Morbidität im 11-Wochen-Arm ist wohl durch nicht näher beschriebene Nebenwirkungen im Bereich der Harnwege bedingt und auch angesichts der geringen Fallzahlen wahrscheinlich nicht relevant. Kritisch ist hingegen die signifikant schlechtere Qualität der TME im 11-Wochen-Arm, welche nachgewiesenermaßen mit einer sowohl lokal als auch distant erhöhten Rezidivrate einhergeht [4] – eine ausschließliche Herausforderung für die Chirurgen und nicht der RCT anzulasten.

Die Resultate der GRECCAR-6-Studie kommen zu einer Zeit, in der aktuell Therapiestrategien zur Erhöhung der pCR-Rate evaluiert werden, die möglichst vielen Rektumkarzinompatienten eine organerhaltende Therapie („wait and see“) ermöglichen sollen. Zu diesen Strategien zählen eine Dosisescalation der Strahlentherapie (wohl weniger geeignet), modifizierte Chemotherapieregime, die Kombination aus RCT und Hyperthermie und eben die Verlängerung des Intervalls zwischen Bestrahlungsende und Operationszeitpunkt [5–7].

Ist letztere Option nun vom Tisch? Paradoxerweise nicht, sie bleibt weiterhin am vielversprechendsten, allerdings in modifizierter Form: In den USA wurde von Garcia-Aguilar et al. prospektiv und multizentrisch untersucht, ob sich die pCR-Rate nach RCT erhöhen lässt, wenn man das Intervall bis zur Operation nicht nur verlängert, sondern mit einer Systemtherapie ausfüllt (im konkreten Fall mit mFOLFOX6; [8]). Mit dieser Strategie, die auch als totale neoadjuvante Therapie (TNT) bezeichnet wird, konnte eine pCR-Rate von 38 % erreicht werden. Und trotz einer leicht vermehrten Fibrose im Beckenbereich empfanden die Chirurgen die lokale Situation nicht als besonders schwierig bei der Operation. Daten zur TME-Qualität, welche in Anbetracht der GRECCAR-6-Ergebnisse höchst relevant wären, sind leider nicht publiziert.

Der TNT-Ansatz wird zurzeit auch im Rahmen der deutschen CAO/ARO/AIO-12-Studie untersucht und erscheint nach heutiger Datenlage der vielversprechendste, um einer möglichst großen Zahl von Patienten einen Organerhalt zu ermöglichen.

Fazit

Die alleinige Verlängerung des Intervalls zwischen Bestrahlung und Operation bringt wohl keinen Vorteil und birgt sogar mögliche Nachteile, vor allem durch stärkere Fibrose im Operationsfeld. Die GRECCAR-6-Studie zeigt aber einmal wieder, wie dringend die Notwendigkeit der Validierung retrospektiver Daten mit prospektiven Studien ist, auch wenn jene noch so überzeugend scheinen. Andere Strategien zur pCR-Rate, wie z. B. die TNT, sind aktuell in Prüfung und werden in den nächsten Jahren wohl häufiger zum Einsatz kommen.

Cihan Gani und Daniel Zips, Tübingen

Förderung Cihan Gani erhält eine Förderung im Rahmen des „Clinician Scientist Programm“ der Medizinischen Fakultät Tübingen (Fördernummer: 363-0-0).

Interessenkonflikt C. Gani und D. Zips geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Lefevre JH et al (2016) Effect of interval (7 or 11 weeks) between neoadjuvant radiochemotherapy and surgery on complete pathologic response in rectal cancer: a multicenter, randomized, controlled trial (GRECCAR-6). *J Clin Oncol*. doi:[10.1200/jco.2016.67.6049](https://doi.org/10.1200/jco.2016.67.6049)
2. Kwak YK et al (2016) Timely tumor response analysis after preoperative chemoradiotherapy and curative surgery in locally advanced rectal cancer: A multi-institutional study for optimal surgical timing in rectal cancer. *Radiother Oncol* 119:512–518
3. Sloothaak DA et al (2013) Optimal time interval between neoadjuvant chemoradiotherapy and surgery for rectal cancer. *Br J Surg* 100(7):933–939
4. Nagtegaal ID et al (2002) Macroscopic evaluation of rectal cancer resection specimen: clinical significance of the pathologist in quality control. *J Clin Oncol* 20(7):1729–1734
5. Schroeder C et al (2012) Pathological complete response and sphincter-sparing surgery after neoadjuvant radiochemotherapy with regional hyperthermia for locally advanced rectal cancer compared with radiochemotherapy alone. *Int J Hyperthermia* 28(8):707–714
6. Rodel C 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(8):979–989
7. Burbach JP et al (2015) Randomized controlled trial for preoperative dose-escalation BOOST in locally advanced rectal cancer (RECTAL BOOST study): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 16:58
8. Garcia-Aguilar J et al (2015) Effect of adding mFOLFOX6 after neoadjuvant chemoradiation in locally advanced rectal cancer: a multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 16(8):957–966

Bei Kopf-Hals-Karzinomen korreliert die Anzahl der bei Neck-Dissektion entnommenen Lymphknoten mit der Prognose

Marlen Haderlein¹ · Rainer Fietkau¹

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

Hintergrund und Ziele Die Zahl der bei einer Neck-Dissektion (ND) entnommenen Lymphknoten (LK) bei Patienten mit Plattenepithelkarzinomen der Kopf-Hals-Region variiert stark zwischen den verschiedenen Behandlungszentren [1]. In vorangegangenen Untersuchungen mit kleineren Fallzahlen wurde ein Zusammenhang zwischen der Anzahl der entnommenen LK und dem Gesamt- (OS) bzw. krankheitsspezifischen Überleben (DFS) gefunden [2–4]. Ziel der hier kommentierten Arbeit war es, den Zusammenhang zwischen entnommener Lymphknotenanzahl und Letalität in einer großen, nationalen Kohorte retrospektiv zu validieren, und zwar unabhängig vom Behandlungszentrum.

Patienten und Methode In diese retrospektive Kohortenstudie wurden Patienten mit Plattenepithelkarzinomen der Kopf-Hals-Region (Mundhöhle, Oro-/Hypopharynx und Larynx) aus der National Cancer Database (NCDB) aufgenommen, die im Zeitraum von 2004 bis 2013 eine ND mit mindestens zwei entnommenen LK erhalten hatten. Mittels eines multivariablen Cox-Proportional-Hazard-Regression-Modells wurde die Letalitätswahrscheinlichkeit für Patienten mit ≥ 18 und < 18 entnommenen LK ermittelt.

Ergebnisse Von den insgesamt 63.978 Patienten wurden 45.113 Patienten ≥ 18 LK und 18.865 < 18 LK entnom-

men. Die Patientengruppe mit < 18 entnommenen LK wies im Vergleich mit der Gruppe ≥ 18 LK ein 18 % höheres Letalitätsrisiko auf (Hazard Ratio [HR] 1,18; 95 %-Konfidenzintervall [KI] 1,13–1,22), obwohl die Patienten in der Gruppe mit < 18 LK günstigere tumorrelevante Prognosefaktoren aufwiesen (weniger T3/4-Tumoren, weniger pN+, weniger LK mit extrakapsulärem Wachstum). Bei Stratifizierung nach klinischem LK-Status zeigte sich auch nach Entnahme von < 18 LK ein schlechteres OS im Vergleich zur Gruppe mit ≥ 18 LK (cN0: HR 1,24; 95 %-KI 1,17–1,32; cN+: HR 1,12; 95 %-KI 1,05–1,19).

Schlussfolgerung der Autoren Bei Patienten mit Kopf-Hals-Karzinomen korreliert die Anzahl der bei ND entnommenen LK mit der Gesamtletalität. Deshalb ist die Anzahl der entnommenen LK ein Qualitätsparameter zur Beurteilung der ND bei Patienten mit Plattenepithelkarzinomen der Kopf-Hals-Region, denn sowohl Patienten mit cN0 als auch solche mit cN+ und ≥ 18 entnommenen LK zeigen einen Überlebensvorteil.

Kommentar

Die retrospektive Kohortenanalyse zeigt an einem großen Patientenkollektiv den Einfluss der Anzahl entnommener LK bei der ND auf das OS, unabhängig vom N-Stadium und dem behandelnden Zentrum. Da es sich um eine Datenanalyse aus einer Datenbank handelt, fehlen Angaben zum tumorspezifischen Überleben sowie zur Lokalisation der ND (ipsi-/bilateral) und verschiedenen anderen Prognosefaktoren (Pn1, HPV), die das Überleben deutlich beeinflussen. Deshalb verweisen die Autoren schon selbst auf die Probleme ihrer Auswertung; es handelt sich schließlich auch um

Originalpublikation Divi V, Chen MM, Nussenbaum B et al (2016) Lymph node count from neck dissection predicts mortality in head and neck cancer. *J Clin Oncol*. doi:[10.1200/JCO.2016.67.3863](https://doi.org/10.1200/JCO.2016.67.3863)

✉ Prof. Dr. med. Rainer Fietkau
rainer.fietkau@uk-erlangen.de

¹ Klinik für Strahlentherapie, Universitätsklinikum Erlangen, Universitätsstraße 27, 91054 Erlangen, Deutschland

eine nationale Datenbank, bei der die Datenqualität nicht unabhängig überprüft wurde. Bekanntermaßen hat ja eine ganze Reihe anderer Parameter als die hier untersuchte LK-Zahl ebenfalls einen unabhängigen prognostischen Effekt, z. B. Alter (HR 1,20–1,94), Komorbidität (HR 1,23–1,52), Geschlecht oder adjuvante Behandlung. Der größte Effekt liegt dabei sicher bei der Durchführung der Radiochemotherapie (RCT) mit einer HR von 1,44. Aus radioonkologischer Sicht hätte man sich gewünscht, mehr über die Interaktion dieser Faktoren mit der Zahl der entnommenen LK zu erfahren, vor allem welchen Einfluss Komorbiditäten und die RCT haben.

Ebrahimi et al. [2] erreichten nach Aussage ihrer ebenfalls retrospektiven Arbeit bei Patienten mit Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle ein besseres OS, aber auch DFS, wenn ≥ 18 LK entnommen wurden, und zwar sowohl bei pN0 als auch pN+. Dieselbe Arbeitsgruppe [3] konnte in einer multizentrischen retrospektiven Erhebung bei 1567 Patienten dieselben Ergebnisse reproduzieren: Die Anzahl der entnommenen LK blieb in Bezug auf das OS und DFS unabhängig vom behandelnden Zentrum als statistisch signifikanter Prognosefaktor bestehen.

Lemieux et al. [5] führten eine SEER-Datenbankanalyse bei 4341 Patienten mit Mundhöhlenkarzinomen (pN0) durch. Auch hier korrelierte die Anzahl der entnommenen LK signifikant mit dem OS. Die Patienten der RTOG-9501- und RTOG-0234-Studie (insgesamt 572 Patienten) wurden in einer gemeinsamen Analyse [4] ebenfalls bezüglich der Anzahl der entnommenen LK untersucht und nach Behandlungsarm stratifiziert. In diesem Patientenkollektiv (98 % der Patienten mit pN+) konnte ebenfalls ein schlechteres OS bei Patienten mit einem „Cut-off“-Wert von < 18 entnommenen LK gezeigt werden, unabhängig vom p16-Status und der Art der ND (ipsi-/bilateral). Patienten mit < 18 LK hatten mehr regionale Rezidive, jedoch blieb die Rate an Fernmetastasen unbeeinflusst.

Fazit

Unter Berücksichtigung aller zitierten Studien scheint die Anzahl entnommener LK bei der ND bei Patienten mit Plattenepithelkarzinomen der Kopf-Hals-Region tatsächlich ein unabhängiger Prognosefaktor zu sein. Es liegt nahe, diesen als chirurgischen Qualitätsmarker zu verstehen und einzufordern. Zunächst sollten aber prospektive Studien auch den Einfluss der weiteren, oben genannten Prognosefaktoren im Zusammenhang mit der entfernten LK-Anzahl untersuchen, vor allem den Effekt der adjuvanten oder neoadjuvanten lokalen bzw. systemischen Therapiemaßnahmen. Dabei wäre auch der häufig angeführte „Cut-off“-Wert von 18 LK kritisch zu hinterfragen.

Marlen Haderlein und Rainer Fietkau, Erlangen

Interessenkonflikt M. Haderlein und R. Fietkau geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Agrama MT, Reiter D, Topham AK, Keane WM (2001) Node counts in neck dissection: are they useful in outcomes research? *Otolaryngology* 124:433–435
2. Ebrahimi A, Zhang WJ, Gao K, Clark JR (2011) Nodal yield and survival in oral squamous cancer: Defining the standard of care. *Cancer* 117:2917–2925
3. Ebrahimi A, Clark JR, Amit M et al (2014) Minimum nodal yield in oral squamous cell carcinoma: defining the standard of care in a multicenter international pooled validation study. *Ann Surg Oncol* 21:3049–3055
4. Divi V, Harris J, Harari PM et al (2016) Establishing quality indicators for neck dissection: Correlating the number of lymph nodes with oncologic outcomes (NRG Oncology RTOG 9501 and RTOG 0234). *Cancer* 122(22):3464–3471
5. Lemieux A, Kedarisetty S, Raju S, Orosco R, Coffey C (2016) Lymph node yield as a predictor of survival in pathologically node negative oral cavity carcinoma. *Otolaryngology* 154:465–472