

# Wie lange sollte bis zur Beurteilung des Therapieansprechens nach Radiochemotherapie des Analkarzinoms gewartet werden?

Daniel Martin<sup>1</sup> · Claus Rödel<sup>1</sup> · Emmanouil Fokas<sup>1</sup>

Online publiziert: 18. Mai 2017  
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2017

**Hintergrund und Ziel** Bisherige Leitlinien zur Therapie des Analkarzinoms sahen vor, dass 6–12 Wochen nach Beginn der Radiochemotherapie (RCT) die Beurteilung des Therapieansprechens erfolgen sollte. Bei unzureichender Regression des Tumors wäre die Salvage-Operation vorgesehen. Die vorliegende Post-hoc-Analyse der ACT-II-Studie untersuchte den optimalen Zeitpunkt zur Beurteilung des Therapieansprechens an einem großen, homogen behandelten Patientenkollektiv.

**Patienten und Methoden** Im Rahmen der ACT-II-/Phase-III-Studie wurden 940 Patienten an 59 Zentren mit einem neu diagnostizierten Plattenepithelkarzinom des Analkanals behandelt. Die Randomisierung erfolgte nach einem 2×2-Design: zunächst die Randomisierung der simultanen Chemotherapie auf die Arme Mitomycin C (12 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche an Tag 1) oder Cisplatin (60 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche an Tag 1 und Tag 29), zusätzlich zur Gabe von 5-Fluoruracil (5-FU; 1000 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche Tag 1–4, Tag 29–32) und der simultanen Radiotherapie (50,4 Gy in 28 Fraktionen). In einer zweiten Randomisierung erhielten die Patienten entweder eine konsolidierende Chemotherapie mit 5-FU/Cisplatin oder wurden nur nachbeobachtet. Primärer Endpunkt war

das komplette Therapieansprechen nach 26 Wochen, definiert als Abwesenheit von Primärtumor oder suspekten Lymphknoten bei der körperlichen Untersuchung sowie der Bildgebung mittels Abdomen-/Becken-CT. Sekundäre Endpunkte waren progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben. Die digitale rektale Untersuchung zur Evaluierung des Therapieansprechens erfolgte protokollgemäß an drei Zeitpunkten: 11, 18 und 26 Wochen nach Beginn der RCT.

**Ergebnisse** Von allen 940 Patienten ergab die erste rektale Untersuchung eine klinisch komplette Remission bei 492 Patienten (52 %), die zweite bei 665 (71 %) und die dritte bei 730 (78 %). In der Patientenkohorte, die zu allen drei Zeitpunkten erschienen sind (*n* = 691), zeigte sich eine komplette Remission bei 441 (64 %) in der ersten, bei 556 (80 %) in der zweiten und bei 590 (85 %) in der dritten Untersuchung. Insgesamt entwickelten 151 Patienten (72 %), die bei der ersten Untersuchung noch keine komplette Remission zeigten, im weiteren Verlauf eine vollständige Rückbildung des Tumors. Das 5-Jahres-Gesamtüberleben betrug bei den Patienten mit komplettem Tumoransprechen zu den Untersuchungen nach 11, 18 und 26 Wochen jeweils 83 %, 84 % und 87 %. War keine komplette Remission bei den drei Untersuchungsterminen eingetreten, reduzierte sich bei ihnen das 5-Jahres-Überleben auf 72 %, 59 %, und 46 %.

**Schlussfolgerung der Autoren** Die endgültige Beurteilung des Therapieansprechens nach RCT des Analkarzinoms kann erst nach 26 Wochen erfolgen.

**Originalpublikation** Glynne-Jones R, Sebag-Montefiore D, Meadows HM et al (2017) Best time to assess complete clinical response after chemoradiotherapy in squamous cell carcinoma of the anus (ACT II): a post-hoc analysis of randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol*. doi:[10.1016/S1470-2045\(17\)30071-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30071-2)

✉ Prof. Dr. med. Emmanouil Fokas, MD DPhil  
emmanouil.fokas@kgu.de

<sup>1</sup> Klinik für Strahlentherapie und Onkologie, Goethe Universität Frankfurt, Theodor-Stern-Kai 7, 60590 Frankfurt/Main, Deutschland

## Kommentar

Die der vorliegenden Arbeit [1] zugrundeliegende ACT-II-Studie testete zunächst, ob die Gabe von Cisplatin statt Mitomycin C während der 5-FU-basierten RCT sowie in einer Konsolidierungstherapie die Rate an kompletten Remissionen verbessern kann. Das war nicht der Fall. Weder war Cisplatin dem Mitomycin C überlegen, noch konnte die Studie einen zusätzlichen Gewinn durch die „konsolidierende“ Chemotherapie nach Abschluss der simultanen RCT zeigen [2]. Im Vergleich zu anderen randomisierten Studien, welche den Beurteilungszeitpunkt auf 4 und 8 Wochen nach Therapieabschluss festlegten [3–5], erfolgte in der ACT-II-Studie die Beurteilung zu mehreren Zeitpunkten, was eine longitudinale Betrachtung ermöglichte.

Die Rate an kompletten Remissionen bei der ersten Untersuchung war vergleichbar mit den Ergebnissen der RTOG-8704-Studie [3], in welcher 4–6 Wochen nach Abschluss der RCT eine Routinebiopsie durchgeführt wurde. Bei Nichtansprechen erfolgte in dieser Studie die zusätzliche Boost-Applikation von  $5 \times 1,8$  Gy mit simultaner Gabe von Cisplatin ( $100 \text{ mg/m}^2$  Körperoberfläche) und 5-FU. Betrachtet man nun die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit, zeigt sich, dass eine Verbesserung der Ansprechrate vermutlich auch durch längeres Abwarten hätte erreicht werden können. Die Analyse der ACT-II-Studie liefert demnach wichtige Argumente für ein abwartendes Verhalten im Rahmen der Remissionsbeurteilung nach RCT. Ein vollständiges Therapieansprechen 26 Wochen nach Behandlungsbeginn zeigte sich zusätzlich als ein starker Prädiktor für das Gesamtüberleben. Die Autoren schlagen daher vor, dass eine Untersuchung zu diesem Zeitpunkt in zukünftigen randomisierten Studien als früher Surrogatparameter für spätere onkologische Endpunkte Verwendung finden sollte.

Offen bleibt allerdings, wie sich diese verzögerte Tumorrogression auf RCT biologisch erklären lässt. Die klassischen fünf „R“ der Radiobiologie (Repopulierung, Reoxygenierung, Reparatur, Redistribution und Radiosensitivität; [6]), welche klassischerweise zur Erklärung der akuten Strahlenwirkung verwendet werden, sind nur bedingt in der Lage, ein um Monate nach Therapieende verzögertes Ansprechen plausibel zu machen. Es besteht also ein Bedarf an weiterführenden molekularen Untersuchungen zur Strahlenbiologie des Analkarzinoms – sicher auch in Richtung des immunologischen Tumormikromilieus [7].

## Fazit

Patienten mit Analkarzinomen sollten nach abgeschlossener Radiochemotherapie engmaschig nachgesorgt werden, um das Therapieansprechen zuverlässig erkennen und auch die Prognose beurteilen zu können. Die Tumorremission ist endgültig erst 26 Wochen nach abgeschlossener RCT zu beurteilen. Das kann viele Patienten vor einer unnötigen abdominoperinealen Rektumexstirpation als „Salvage-Therapie“ mit ihren negativen Auswirkungen auf die Lebensqualität bewahren.

*Daniel Martin, Claus Rödel und Emmanouil Fokas, Frankfurt/Main*

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

## Literatur

- Glynn-Jones R, Sebag-Montefiore D, Meadows HM et al (2017) Best time to assess complete clinical response after chemoradiotherapy in squamous cell carcinoma of the anus (ACT II): a post-hoc analysis of randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol*. doi:[10.1016/S1470-2045\(17\)30071-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30071-2)
- James RD, Glynn-Jones R, Meadows HM et al (2013) Mitomycin or cisplatin chemoradiation with or without maintenance chemotherapy for treatment of squamous-cell carcinoma of the anus (ACT II): a randomised, phase 3, open-label, 2 × 2 factorial trial. *Lancet Oncol* 14:516–524. doi:[10.1016/S1470-2045\(13\)70086-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70086-X)
- Flam M, John M, Pajak TF et al (1996) Role of mitomycin in combination with fluorouracil and radiotherapy, and of salvage chemoradiation in the definitive nonsurgical treatment of epidermoid carcinoma of the anal canal: results of a phase III randomized intergroup study. *J Clin Oncol* 14:2527–2539
- UKCCCR Anal Cancer Trial Working Party et al (1996) Epidermoid anal cancer: results from the UKCCCR randomised trial of radiotherapy alone versus radiotherapy, 5-fluorouracil, and mitomycin. *Lancet* 348:1049–1054
- Bartelink H, Roelofs F, Eschwege F et al (1997) Concomitant radiotherapy and chemotherapy is superior to radiotherapy alone in the treatment of locally advanced anal cancer: results of a phase III randomized trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Radiotherapy and Gastrointestinal Cooperative Groups. *J Clin Oncol* 15:2040–2049
- Steel GG, McMillan TJ, Peacock JH (1989) The 5Rs of radiobiology. *Int J Radiat Biol* 56:1045–1048
- Balermipas P, Martin D, Wieland U et al (2017) Human papilloma virus load and PD-1/PD-L1, CD8 and FOXP3 in anal cancer patients treated with chemoradiotherapy: rationale for immunotherapy. *Oncoimmunology* 0:00–00. doi:[10.1080/2162402X.2017.1288331](https://doi.org/10.1080/2162402X.2017.1288331)

# Konsolidierende Lokalthherapie verbessert progressionsfreies Überleben von Patienten mit oligometastasiertem NSCLC

## Ergebnisse einer randomisierten Phase-II-Studie

Tobias Finazzi<sup>1</sup> · Matthias Guckenberger<sup>1</sup>

Online publiziert: 17. Mai 2017  
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2017

**Hintergrund** Gomez und Mitarbeiter untersuchten in einer prospektiv randomisierten, multizentrischen Phase-II-Studie den Nutzen einer konsolidierenden Lokalthherapie nach Erstlinientherapie bei Patienten mit oligometastasierten, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinomen (NSCLC).

**Patienten und Methode** In die multizentrische, randomisierte Phase-II-Studie wurden Patienten mit NSCLC im oligometastasierten Stadium IV ohne Progression nach Erstlinientherapie ( $\geq 4$  Zyklen platinhaltige Kombinationschemotherapie oder  $\geq 3$  Monate EGFR-/ALK-Inhibitoren bei EGFR-Mutation oder ALK-Rearrangement) eingeschlossen. Oligometastasierung wurde dabei definiert als Vorhandensein von  $\leq 3$  Fernmetastasen oder thorakaler Lymphknotenbefall mit maximal 2 Fernmetastasen nach Erstlinientherapie. Metastasen, welche unter Systemtherapie komplett regressiert waren, wurden nicht mitgezählt. Bei dringlicher Indikation für eine Lokalthherapie (z. B. ZNS-Metastasen oder Symptomatik) war diese vor Randomisierung erlaubt, wobei die behandelten Metastasen jedoch zu den drei erlaubten Befunden gezählt wurden. Die Patienten wurden schließlich in zwei Arme randomisiert: eine Gruppe erhielt eine konsolidierende Lokalthherapie (Radiotherapie, Radiochemotherapie oder Resektion aller Befunde inkl. residuelle

Primärtumoren) mit oder ohne anschließender Erhaltungstherapie, während die andere Gruppe lediglich eine Erhaltungstherapie durchlief. Die Erhaltungstherapie wurde dabei nach einer Liste an akzeptierten Schemata gewählt, wobei auch die engmaschige Nachsorge ohne aktive Therapie eine Option darstellte. Primärer Endpunkt der Studie war das progressionsfreie Überleben (PFS).

**Ergebnisse** Zwischen November 2012 und Januar 2016 wurden 74 Patienten in das Protokoll eingeschlossen, wobei die Studie nach der Randomisierung von 49 Patienten frühzeitig geschlossen wurde (nach Beschluss des Data Safety Monitoring Committee am MD Anderson Cancer Center). Es zeigte sich nämlich ein hoch signifikanter Vorteil für die Patientengruppe mit lokaler Konsolidierungstherapie, so dass eine Fortführung der Studie aus ethischen Gesichtspunkten als nicht vertretbar eingestuft wurde. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 12,4 Monaten ergab sich ein medianes PFS von 11,9 Monaten in der Gruppe mit konsolidierender Lokalthherapie, verglichen mit 3,9 Monaten in der Gruppe mit alleiniger Erhaltungstherapie (Hazard Ratio [HR] 0,35;  $p = 0,0054$ ). Die beobachteten Nebenwirkungen waren in beiden Armen vergleichbar, wobei bei insgesamt guter Verträglichkeit keine Grad-4-Toxizitäten oder therapieassoziierten Todesfälle auftraten. Das mediane Gesamtüberleben wurde in beiden Gruppen noch nicht erreicht.

**Schlussfolgerung der Autoren** Eine konsolidierende Lokalthherapie verbessert das PFS bei oligometastasierten Patienten mit NSCLC ohne Progress nach Erstlinientherapie. Die Lokalthherapie der Metastasen in diesem Kollektiv sollte in Phase-III-Studien untersucht werden.

**Originalpublikation** Gomez DR, Blumenschein GR, Jr., Lee JJ, et al. Local consolidative therapy versus maintenance therapy or observation for patients with oligometastatic non-small-cell lung cancer without progression after first-line systemic therapy: a multicentre, randomised, controlled, phase II study. *Lancet Oncol* 2016;17:1672–1682

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

<sup>1</sup> Klinik für Radio-Onkologie, Universitätsspital Zürich, Rämistr. 100, 8091 Zürich, Schweiz

## Kommentar

Gomez et al. liefern die erste, prospektiv randomisierte Studie zur konsolidierenden Lokaltherapie von Oligometastasen bei Patienten mit NSCLC [1]. Sie ist ein wichtiger Beitrag sowohl zur Weiterentwicklung therapeutischer Konzepte in diesem Kollektiv als auch zum grundsätzlichen Paradigma der Oligometastasierung.

Der beobachtete Vorteil von 8 Monaten im PFS ist beeindruckend. Zwar handelt es sich mit nur 49 randomisierten Patienten letztlich um ein kleines Patientengut, welches aber im Kontext der spärlichen, prospektiven Datenlage zur konsolidierenden Lokaltherapie in dieser häufigen klinischen Situation umso wichtiger ist [2–5]. Bemerkenswert ist hierbei, dass auch die Zeit bis zum Auftreten neuer Metastasen durch die Lokaltherapie verzögert wurde (11,9 vs. 5,7 Monate;  $p = 0,0497$ ). Dies kann als möglicher Hinweis auf den systemischen Effekt der Lokaltherapie sowie die Verhinderung der weiteren Krankheitsausbreitung im Stadium der Oligometastasierung gewertet werden [6].

Die Lokaltherapie beinhaltet in annähernd allen Fällen eine Radiotherapie (lediglich bei einem Patienten wurden alle Metastasen allein reseziert). In knapp der Hälfte der Fälle erfolgte diese als alleinige, hypofraktionierte Radiotherapie oder Radiochirurgie. Sicherlich ist ein etabliertes, sicheres und nichtinvasives Verfahren wie die stereotaktische Strahlentherapie für dieses Kollektiv besonders geeignet. Ein klarer Standard ist in dieser Situation jedoch weder für das Management von Metastasen noch für die Behandlung der Primärtumoren definiert. Deshalb muss die therapeutische Vorgehensweise für jeden Einzelfall interdisziplinär besprochen werden [7].

Um genügend Patienten für die Studie rekrutieren zu können, waren die Einschlusskriterien bewusst breit formuliert. Dies ist nachvollziehbar, ist jedoch auch ein Nachteil für die Aussagekraft der Studie. So fallen neben den unterschiedlichen klinischen Befunden auch die verschiedenen Erhaltungsstrategien sowie Unterschiede in der Diagnostik als mögliche Einflussfaktoren ins Auge; sie wurden aufgrund der kleinen Patientenzahl nicht weiter ausgewertet. Dies ist relevant, da prognostische Faktoren, wie synchrone vs. metachrone Metastasierung, N-Stadium und Histologie sowie die damit einhergehende Herausforderung der Patientenselektion beim oligometastasierten NSCLC bekannt sind [8]. Insbesondere ist auch das FDG-PET-Staging als Selektionsfaktor mit Einfluss auf das Outcome nach aggressiver Lokaltherapie in der oligometastasierten Situation belegt [9, 10]. In der aktuellen Studie waren verschiedene Methoden für das Staging und Re-Staging erlaubt. Dabei wird deren Einfluss auf das Ergebnis bei etwa gleichmäßiger Verteilung der Modalitäten (PET-CT bei 52 % im Arm mit Lokaltherapie vs. 58 % im Standardarm) von den Autoren jedoch als minimal eingeschätzt. Nennenswert ist, dass

im Arm ohne Lokaltherapie 83 % eine medikamentöse Erhaltungstherapie (am häufigsten mit Pemetrexed) erhielten gegenüber lediglich 20 % im Arm mit Lokaltherapie. Dies bekräftigt den Effekt der konsolidierenden Lokaltherapie.

Unklar bleibt indes, ob der Vorteil im PFS auch in einem längeren Gesamtüberleben erhalten bleibt. Immerhin zeigen überwiegend retrospektive Daten eine bemerkenswert gute Prognose oligometastasierter Patienten mit NSCLC nach aggressiver Lokaltherapie [8]. Ob jedoch die konsolidierende Lokaltherapie auch gegenüber einer Salvage-Strategie mit Einsatz erst bei lokalem Progress im Überleben vorteilhaft ist, bleibt abzuwarten. Zumindest aus dem Management von Hirnmetastasen lässt sich ablesen, dass eine frühzeitige, aggressive Lokaltherapie grundsätzlich einen positiven Einfluss auf das Gesamtüberleben haben kann [11].

## Fazit

Gomez et al. liefern mit ihrer Arbeit erstmals Daten aus einem randomisierten Vergleich zum Vorteil einer konsolidierenden Lokaltherapie beim oligometastasierten NSCLC, welche insbesondere im Kontext der rapiden klinischen Adaption der stereotaktischen Radiotherapie hier dringend notwendig waren [12]. Für den klinischen Alltag bedeutet dies eine Bestätigung der zunehmend aggressiveren Strategien in dieser Krankheitssituation, wie sie an vielen Kliniken bereits verfolgt werden.

*Tobias Finazzi und Matthias Guckenberger, Zürich*

**Interessenkonflikt** T. Finazzi und M. Guckenberger geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

## Literatur

1. Gomez DR, Blumenschein GR Jr., Lee JJ et al (2016) Local consolidative therapy versus maintenance therapy or observation for patients with oligometastatic non-small-cell lung cancer without progression after first-line systemic therapy: A multicentre, randomised, controlled, phase 2 study. *Lancet Oncol* 17:1672–1682
2. De Ruyscher D, Wanders R, van Baardwijk A et al (2012) Radical treatment of non-small-cell lung cancer patients with synchronous oligometastases: Long-term results of a prospective phase II trial (nct01282450). *J Thorac Oncol* 7:1547–1555
3. Downey RJ, Ng KK, Kris MG et al (2002) A phase II trial of chemotherapy and surgery for non-small cell lung cancer patients with a synchronous solitary metastasis. *Lung Cancer* 38:193–197
4. Iyengar P, Kavanagh BD, Wardak Z et al (2014) Phase II trial of stereotactic body radiation therapy combined with erlotinib for patients with limited but progressive metastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 32:3824–3830
5. Rusthoven CG, Yeh N, Gaspar LE (2015) Radiation therapy for oligometastatic non-small cell lung cancer: Theory and practice. *Cancer J* 21:404–412

6. Lussier YA, Khodarev NN, Regan K et al (2012) Oligo- and poly-metastatic progression in lung metastasis(es) patients is associated with specific micromas. *PLOS ONE* 7:e50141
7. Widder J, Klinkenberg TJ, Ubbels JF et al (2013) Pulmonary oligo-metastases: Metastasectomy or stereotactic ablative radiotherapy? *Radiother Oncol* 107:409–413
8. Ashworth AB, Senan S, Palma DA et al (2014) An individual patient data metaanalysis of outcomes and prognostic factors after treatment of oligometastatic non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer* 15:346–355
9. Rieber J, Abbassi-Senger N, Adebahr S et al (2016) Influence of institutional experience and technological advances on outcome of stereotactic body radiation therapy for oligometastatic lung disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. doi:[10.1016/j.ijrobp.2016.09.026](https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2016.09.026)
10. Congedo MT, Cesario A, Lococo F et al (2012) Surgery for oligometastatic non-small cell lung cancer: Long-term results from a single center experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 144:444–452
11. Andrews DW, Scott CB, Sperduto PW et al (2004) Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases: Phase III results of the rtog 9508 randomised trial. *Lancet* 363:1665–1672
12. Lewis SL, Porceddu S, Nakamura N et al (2015) Definitive stereotactic body radiotherapy (SBRT) for extracranial oligometastases: An international survey of >1000 radiation oncologists. *Am J Clin Oncol*. doi:[10.1097/coc.000000000000169](https://doi.org/10.1097/coc.000000000000169)

# Salvage-Radiotherapie mit antiandrogener Therapie nach Prostatektomie

## Signifikant verbesserte Überlebensparameter im Vergleich zur Radiotherapie allein

Gregor Goldner<sup>1</sup>

Online publiziert: 19. Mai 2017  
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2017

**Hintergrund** Im Rahmen einer doppelt verblindeten, plazebokontrollierten Studie, welche federführend im General Hospital Massachusetts durchgeführt wurde, wurde der Einfluss einer zusätzlichen antiandrogenen Therapie (Bicalutamid 150 mg) zur Salvage-Radiotherapie bei Prostatakarzinompatienten evaluiert. Primäres Endziel dieser randomisierten Studie [1] war das Gesamtüberleben; sekundäre Endpunkte waren unter anderem das krankheitsspezifische, das metastasenfremde und das progressionsfreie Überleben. Es wurde suspiziert, dass durch die zusätzliche hormonelle Therapie die Tumorprogression reduziert und somit die Todesrate um 28,5 % bei 230 nötigen Events verringert werden kann.

**Patienten und Methode** Es wurden Patienten mit Karzinomen pT2 pN0 R+ bzw. pT3 pN0 nach radikaler Prostatektomie (RPE) und Lymphadenektomie eingeschlossen. Die Patienten durften frühestens 8 Wochen nach RPE ein nachweislich erhöhtes prostataspezifisches Antigen (PSA) haben, sodass sowohl PSA-Persister nach Operation aber auch Patienten mit biochemischem Rezidiv Kandidaten für die Studie waren (PSA vor Beginn der Radiotherapie 0,2–4,0 ng/ml). Alle Patienten mussten in der Computertomographie (CT) des Abdomens und im Knochenscan metastasenfremd sein. Ausschlusskriterien waren eine vorangegangene Radio-, Chemo- oder Hormontherapie (mit

Ausnahme einer kurzzeitigen Hormontherapie von 2–6 Monaten vor Operation; dies betraf 6 % der Patienten). Die Stratifizierung erfolgte entsprechend des PSA-Werts vor Radiotherapie (0,2–1,5 ng/ml vs. 1,6–4,0 ng/ml), einer allfälligen Kurzzeit-Hormontherapie vor RPE (ja vs. nein) und dem PSA-Nadir nach RPE (<0,5 ng/ml vs. ≥0,5 ng/ml). Auf eine Stratifizierung hinsichtlich des Gleason-Scores wurde verzichtet, da kein zentrales pathologisches Review vorgesehen war. Alle Patienten erhielten eine alleinige 2-D- oder 3-D-geplante lokale Bestrahlung der Prostataloge mittels Photonen 6–10 MV bis zu einer Gesamtdosis von 64,8 Gy (36 Fraktionen zu je 1,8 Gy in 5 Fraktionen/Woche). Zu Beginn der Bestrahlung wurde den Patienten dann entweder Bicalutamid 150 mg einmal täglich für die Dauer von 24 Monaten oder ein Plazebo verabreicht.

**Ergebnisse** Zwischen 1998 und 2003 wurden 840 Patienten randomisiert. Der endgültigen Auswertung standen letztlich die Daten von 760 Patienten zur Verfügung: 384 Patienten im Bicalutamid-Arm und 376 im Plazebo-Arm. Das mediane Follow-up der lebenden Patienten lag bei 13 Jahren. Die Verteilung der tumorrelevanten Daten war in beiden Gruppen ausgeglichen. Der mediane PSA-Wert vor Radiotherapie lag bei 0,6 ng/ml; die Bestrahlung erfolgte im Mittel von ca. 2 Jahren nach Operation. Knapp 70 % der Patienten nahmen die Medikation für 2 Jahre wie vorgesehen ein. Das Gesamtüberleben lag nach 12 Jahren bei 76 % im Bicalutamid-Arm bzw. 71 % im Plazebo-Arm (Hazard Ratio [HR] 0,77; Konfidenzintervall [KI] 0,59–0,99;  $p = 0,04$ ). Die 12-Jahres-Rate der am Prostatakarzinom verstorbenen Patienten lag bei 6 % im Bicalutamid-Arm bzw. 13 % im Plazebo-Arm (HR 0,49; KI 0,32–0,74;  $p < 0,001$ ). Die 12-Jahres-Rate der mit Metastasen behafteten Patienten lag bei 14 % im Bicalutamid-Arm bzw. 23 % im Plazebo-Arm (HR 0,63; KI 0,46–0,87;

**Originalpublikation** Shipley WU, Seiferheld W, Lukka HR et al. Radiation with or without antiandrogen therapy in recurrent prostate cancer. *N Engl J Med* 2017;376:417–428

✉ Assoc. Prof. PD. Dr. Gregor Goldner  
GregorGoldner@akhwien.at

<sup>1</sup> Klinik für Radioonkologie, Medizinische Universität Wien, Währinger Gürtel 18–20, 1090 Wien, Österreich

$p = 0,005$ ) und die 12-Jahres-Rate der Patienten mit erneutem biochemischen Rezidiv bei 44 % im Bicalutamid-Arm bzw. 68 % im Placebo-Arm (HR 0,48; KI 0,40–0,58;  $p < 0,001$ ). In der multivariaten Analyse zum Gesamtüberleben zeigten sich ein PSA-Wert vor Radiotherapie mit  $>1,5$  ng/ml, ein Gleason-Score von 8–10 sowie ein Alter von  $>65$  Jahre und ein Karnofsky-Status von 80 bzw. 90 als signifikante prädiktive Faktoren. Den größten Benefit in einer Post-hoc-Subgruppenanalyse bezogen auf das Gesamtüberleben zeigten Patienten mit einem hohen PSA-Wert vor Radiotherapie ( $>1,5$  ng/ml) oder einem Gleason-Score von 7. Patienten mit Gleason-Score 8–10 zeigten hier keinen signifikanten Benefit (eventuell der geringen Anzahl an Patienten von 17 % geschuldet). Die nichttumorspezifische Todesrate war in den beiden Therapiearmen ohne signifikanten Unterschied. Hinsichtlich der Nebenwirkungen berichteten 70 % der Patienten im Bicalutamid-Arm gegenüber 11 % im Placebo-Arm über Gynäkomastie. Die Rate an schweren kardialen Nebenwirkungen (=Tod) zeigte keinen signifikanten Unterschied und die Rate an Lebertoxizität vom Grad  $\geq 2$  lag bei 2,4 % im Bicalutamid- vs. 1,1 % im Placebo-Arm.

**Schlussfolgerung der Autoren** Die Addition von Bicalutamid für die Dauer von 24 Monaten zur Salvage-Radiotherapie führt bei Prostatakarzinompatienten zu signifikant verbesserten Überlebensraten, signifikant niedrigeren Raten an Fernmetastasen und einer signifikanten Reduzierung der tumorspezifischen Todesraten.

## Kommentar

Shingley und seine Kollegen konnten mit der vorliegenden randomisierten Studie einen signifikanten Überlebensvorteil durch eine zusätzliche antiandrogene Therapie mit Bicalutamid 150 mg (2 Jahre) zur Salvage-Radiotherapie nachweisen. Ebenso konnte die GETUG-AUF-16-Studie einen Vorteil mit der Addition einer Kurzzeit-Hormontherapie zur Salvage-Radiotherapie belegen [2].

Folgende kritische Anmerkungen bzw. Nachfragen sind allerdings nötig:

- Eine hochdosierte antiandrogene Therapie wird in den aktuellen Studien meist durch einer LHRH-Therapie ersetzt. Es darf jedoch suszipiert werden, dass auch mit einer LHRH-Therapie ein ähnlicher Effekt wie mit Bicalutamid erreicht worden wäre.
- Alle Patienten erhielten in der hier besprochenen Studie von Shingley und Mitarbeitern nicht eine primäre, sondern eine Salvage-Radiotherapie. Im Vergleich zu den in unserem Land geltenden Leitlinien wird auch hier ein möglichst frühzeitiger Therapiebeginn bei steigenden

PSA-Werten empfohlen, und zwar am besten noch vor Erreichen von 0,5 ng/ml. Der mediane PSA-Wert lag in der Shingley-Studie bei 0,6 ng/ml, doch mehr als 40 % der Patienten hatten bereits vor Beginn der Strahlentherapie einen PSA-Wert von 0,7–4,0 ng/ml. Für diese Patientengruppe besteht – und das konnte die Auswertung belegen – ein besonders hohes Tumorrezidivrisiko. Die Frage, ob all diese Hochrisikopatienten nur ein lokales Rezidiv aufwiesen, muss offen bleiben, denn darüber wurde nicht berichtet. Die Radiotherapie erfolgte jedenfalls nur lokal auf die Prostataloge und das mit einer moderaten Dosis von nur 64,8 Gy. Es darf erinnert werden, dass die Studie schließlich schon vor 20 Jahren begonnen wurde. Auf eine Beckenbestrahlung wurde überhaupt verzichtet, da entsprechend dem Studienprotokoll alle Patienten neben der RPE auch eine Lymphadenektomie erhielten und dort ohne Tumorbefall (pN0) sein mussten. Ob die Lymphadenektomie standardisiert war – also immer eine extendierte Lymphadenektomie erfolgte – oder es sich lediglich um eine limitierte Lymphadenektomie handelte, wird in der Arbeit leider nicht berichtet.

- Mithilfe moderner Therapietechniken, wie der intensitätsmodulierten Strahlentherapie (IMRT) und der volumenmodulierten Arc-Therapie (VMAT), und unter Zuhilfenahme einer optimierten Bildgebung (Darstellung des prostataspezifischen Membranantigens PSMA mittels Positronenemissionstomographie PET = PSMA-PET) können heutzutage, v. a. bei klinisch manifestem Rezidiv, höhere Strahlendosen ( $>70$  Gy) verabreicht und die Zielvolumina entsprechend der diagnostischen Bildgebung individualisiert werden. Zusätzlich interessant ist, dass sich in der Subgruppenanalyse bei Patienten mit einem niedrigen PSA vor Beginn der Radiotherapie (hier definiert als  $<0,7$  ng/ml) kein Vorteil durch die Addition von Bicalutamid fand.

## Fazit

Die Addition von Bicalutamid für die Dauer von 24 Monaten zur Salvage-Radiotherapie führt bei Prostatakarzinompatienten zu signifikant verbesserten Überlebensraten, zu signifikant niedrigeren Raten an Fernmetastasen und zu einer Verminderung der tumorspezifischen Todesraten. Die wesentliche Frage allerdings, ob nun alle Patienten mit PSA-Rezidiv nach RPE zur Salvage-Strahlentherapie auch eine begleitende antiandrogene Hormontherapie erhalten sollen, kann unseres Erachtens aufgrund der vorliegenden Studie nicht eindeutig beantwortet werden.

Gregor Goldner, Wien

**Interessenkonflikt** G. Goldner gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

## Literatur

1. Shipley WU, Seiferheld W, Lukka HR et al (2017) Radiation with or without antiandrogen therapy in recurrent prostate cancer. *N Engl J Med* 376:417–428
2. Carrie C, Hasbini A, de Laroche G et al (2016) Salvage radiotherapy with or without short-term hormone therapy for rising prostate specific antigen concentration after radical prostatectomy (GETUG-AFU16): a randomized, multicentre, open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol* 17:747–756