

Die beste multimodale Therapie beim lokal fortgeschrittenen Nasopharynxkarzinom

Ein Update der MAC-NPC-Daten

Martina Becker-Schiebe¹ · Hans Christiansen²

Online publiziert: 15. August 2017
© Springer-Verlag GmbH Deutschland 2017

Zielsetzung Bisherige Daten zum Stellenwert der adjuvanten (AC) oder Induktionstherapie (IC) zusätzlich zur kombinierten Radiochemotherapie (RCT) des lokal fortgeschrittenen Nasopharynxkarzinoms (NPC) bleiben widersprüchlich. Mit Hilfe individueller Patientendaten aus der MAC-NPC-Analyse (Meta-Analysis of Chemotherapy in Nasopharynx Carcinoma) wurden verschiedene Behandlungsalgorithmen verglichen.

Methodik Alle verfügbaren Daten aus 20 randomisierten Studien mit über 5000 Patienten zur Radiotherapie (RT) mit und ohne Chemotherapie (CT) beim nichtmetastasierten NPC wurden berücksichtigt. Sieben Behandlungsalgorithmen wurden definiert: RT allein, IC gefolgt von RT (IC-RT), RT gefolgt von AC (RT-AC), IC gefolgt von RT und anschließender AC (IC-RT-AC), simultane RCT, IC gefolgt von RCT (IC-RCT) und RCT gefolgt von AC (RCT-AC). Die Daten wurden nach vorab spezifizierten, statistischen Protokollen für Netzwerk-Metaanalysen und basierend auf den individuellen Patientendaten ausgewertet. Mit Hilfe des

P-Scores erfolgte eine Rangordnung bezüglich der effektivsten Therapie.

Ergebnisse Verglichen mit einer alleinigen RT waren die drei besten Therapiealgorithmen für das Gesamtüberleben (OS) die RCT-AC, RCT alleine und IC-RCT mit einer Hazard Ratio (HR) von jeweils 0,65 (95 %-Konfidenzintervall [95 %-KI] 0,56–0,75), 0,77 (95 %-KI 0,64–0,92), und 0,81 (95 %-KI 0,63–1,04) bei einem medianen Nachbeobachtungszeitraum von 7,4 Jahren (Spanne 6,2–11,9 Jahre). Der Benefit der adjuvanten Systemtherapie nach RCT vs. RCT alleine zeigte sich sowohl für das OS als auch für alle weiteren untersuchten Endpunkte wie das progressionsfreie Überleben (PFS), die lokoregionäre Kontrolle (LC) und die Kontrolle der Fernmetastasierung (DC), mit einer HR von jeweils 0,85 (95 %-KI 0,68–1,05), 0,81 (95 %-KI 0,66–0,98), 0,70 (95 %-KI 0,48–1,02) und 0,87 (95 %-KI 0,61–1,25). Die IC-RCT war die effektivste Behandlung zur Reduktion der Fernmetastasierung und erreichte für das PFS einen *P*-Wert von 79 % hinter der kombinierten RCT-AC (*P* = 94 %). Unter den kombinierten Therapien lag die RCT für keinen Endpunkt auf Rang 1. Die HR lag hier im Vergleich zur IC-RCT für OS bei 0,95 (95 %-KI 0,72–1,25), für PFS bei 1,13 (95 %-KI 0,88–1,46), für LC bei 1,05 (95 %-KI 0,70–1,59) und für DC bei 1,55 (95 %-KI 0,94–2,56). Therapieregime mit intensivierter CT waren mit einer höheren Akuttoxizität behaftet.

Originalpublikation Ribassin-Majed L, Marguet S, Pignon JP et al (2017) What is the best treatment of locally advanced nasopharyngeal carcinoma? An individual patient data network meta-analysis. *J Clin Oncol* 35:498–505

✉ Prof. Dr. Martina Becker-Schiebe
m.schiebe@klinikum-braunschweig.de

✉ Prof. Dr. Hans Christiansen
Christiansen.Hans@mh-hannover.de

¹ Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie, Cellier Str. 38, 38114 Braunschweig, Deutschland

² Strahlentherapie und Spezielle Onkologie, Medizinische Hochschule Hannover, Carl-Neuberg-Str. 1, 30625 Hannover, Deutschland

Schlussfolgerung der Autoren Die AC nach einer simultanen RCT erreichte den höchsten Überlebensvorteil mit einer Verbesserung der Therapieergebnisse für alle untersuchten Endpunkte. Durch eine neoadjuvante CT plus RCT wurde die Rate an Fernmetastasen am effektivsten gesenkt.

Kommentar

In der Behandlung des lokal fortgeschrittenen NPC hat sich die platinbasierte RCT als Standard etabliert [1, 2]. Das 2015 publizierte Update der Ergebnisse der Meta-Analyse-of-Chemotherapy-(MAC-NPC-)Arbeitsgruppe zum Stellenwert der additiven Chemotherapie belegte erneut die Radiochemosensibilität dieses Tumors mit einem signifikanten Überlebensvorteil bei simultanem Vorgehen [2]. Trotz einer signifikanten Verbesserung der lokalen Kontrollraten durch die konkomitante Chemotherapie und moderne intensitätsmodulierte Techniken kommt es in bis zu 20 % der Patienten zu einer Fernmetastasierung nach 5 Jahren [3]. Die hier vorgelegte Untersuchung sollte daher vor allem die Frage prüfen, inwieweit eine neoadjuvante oder adjuvante Intensivierung der Systemtherapie eine Verbesserung des OS erreichen kann. Die 2015 publizierte MAC-NPC sowie auch weitere randomisierte Studien mit dem Studiendesign (RCT vs. RCT+AC; [2, 4]) deuteten zwar auf einen prognostischen Benefit durch eine konsolidierende Chemotherapie hin, ohne jedoch einen signifikanten Überlebensgewinn aufzeigen zu können.

Methodisch ist für die hier vorgelegte Metaanalyse hervorzuheben, dass aus individuellen Patientendaten von über 20 randomisierten Studien, in die mehr als 5000 Patienten in einem Netzwerk dokumentiert wurden, statistisch aufwändig eine Rangordnung und Direktvergleiche für die möglichen Therapialgorithmen der kombinierten Radiotherapie ± Chemotherapie ± additive Chemotherapie erstellt wurden. Die Stärke dieser Metaanalyse liegt – im Gegensatz zu Metaanalysen aus aggregiert publizierten Studienergebnissen – in den individuell dokumentierten Patientendaten, die im Follow-up aktualisiert und auch hinsichtlich der Endpunkte Progressionsfreiheit, lokale Kontrolle und Fernmetastasierung aufgearbeitet wurden. Kritisch anzumerken ist, dass zwar Sensitivitätsanalysen durchgeführt wurden, die Behandlungsregime ohne Cisplatin ausschlossen, dass aber die Gesamtdosis der applizierten Systemtherapie nicht evaluiert wurde. Der prognostisch signifikante Effekt der kumulativen Cisplatinosis blieb hier somit unberücksichtigt.

Entsprechend der bereits 2015 publizierten Daten [1] wird auch in dieser Metaanalyse bei einer Nachbeobachtung von im Median 7,4 Jahren statistisch valide eine Verbesserung des OS durch die Kombination der primären RT mit einer simultanen Chemotherapie beim NPC belegt. Im direkten Rangvergleich erreicht die RCT-AC den höchsten *P*-Wert mit 96 % (*P* = Wahrscheinlichkeit für die effektivste Therapie), gefolgt von der RCT und IC-RCT mit 70 % und 63 %. Mit einem Überlebensgewinn nach 5 Jahren von maximal 12 % entspricht dies auch den bereits 2013 publizierten Ergebnissen einer randomisierten Phase-III-Studie an 115 NPC-Patienten mit einem 5-Jahres-OS von 73,2 % vs. 60,2 % (RCT vs. RT; [5]).

Die Kernaussage der hier vorgelegten Metaanalyse ist, dass die simultane RCT mit einer nachfolgenden AC im Ranking für alle untersuchten Endpunkte immer vor der RCT ohne Adjuvans liegt. Ein statistisch signifikanter Unterschied im direkten Vergleich ließ sich allerdings nur für das PFS und die LC sichern. Im Gegensatz hierzu ergaben die zuletzt publizierten Metaanalysen der chinesischen NPC-Arbeitsgruppe unter Einschluss von 11 randomisierten Studien keinen Prognosevorteil für eine Intensivierung der (neo-)adjuvanten Systemtherapie [6, 7]. Diese Metaanalyse wurde allerdings wegen ihrer statistischen Schwächen kritisiert. Der randomisierte Vergleich der RCT vs. RCT-AC in den NPC-9901- und NPC-9902-Trials ergab einen Benefit im Gesamtüberleben für die RCT-AC, ohne jedoch statistische Signifikanz zu erreichen. Die multivariate Analyse unterstrich erneut, dass die kumulative Cisplatinosis einen entscheidenden Einfluss auf die LC und das lokalrezidivfreie Überleben hat, wohingegen die adjuvante Systemtherapie vor allem die Rate an Fernmetastasen reduziert [8]. In mehreren NPC-Arbeitsgruppen wird daher eine „individualisierte“ Therapiestrategie empfohlen, welche die adjuvante Systemtherapie nach RCT vor allem bei N3-Patienten mit hohem Fernmetastasierungsrisiko favorisiert und eine RCT alleine nur bei T3/4N0-Patienten empfiehlt [9].

Entsprechend war auch in der hier vorgelegten Arbeit die neoadjuvant intensivierete Systemtherapie plus RCT das beste Therapieregime zur Reduktion von Fernmetastasen mit einem *P*-Wert von 95 %. Im direkten Vergleich erreicht der Benefit durch eine IC-RCT gegenüber der alleinigen RCT keine statistische Signifikanz und bestätigt somit die Ergebnisse einer jüngst publizierten, randomisierten Studie an 180 Patienten. Die IC mit Gemcitabin/Carboplatin/Paclitaxel [10] vor der RCT reduzierte zwar die Fernmetastasierung, konnte das OS aber nicht signifikant verlängern. Die neoadjuvant behandelten Patienten erlitten hierbei signifikant häufiger Grad-3- und Grad-4-Leuko- und Thrombopenien. Dass die Intensivierung der Systemtherapie mit einer höheren Akuttoxizität einhergeht, wird durch die vorgelegte Metaanalyse ebenfalls bestätigt und sollte bei der Indikationsstellung für eine konsolidierende Systemtherapie immer berücksichtigt werden. Prädiktive Biomarker für eine Individualisierung der RCT hinsichtlich adjuvanter Chemotherapieprotokolle, wie z. B. die Konzentration der Epstein-Barr-Virus-DNA im Plasma, werden derzeit durch die NRG-Oncology-Studiengruppe getestet (NCT02135042).

Im Rahmen der pädiatrischen Onkologie (Protokolle der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie) sind zudem herausragende Ergebnisse mit einer additiven Interferon-(IFN-)Therapie nach IC gefolgt von einer RCT mit einem OS von >90 % erreicht worden [11]. Auch erste vielversprechende Ergebnisse zur Behandlung erwachsener Patienten mit einem solchen Behandlungsregime liegen vor

[12]. Im Rahmen eines nächsten Behandlungsprotokolls, welches derzeit unter der Führung von Prof. Kontny (Aachen) entwickelt wird, soll in einer Registerstudie erstmals auch der Einschluss erwachsener Patienten möglich sein.

Fazit

- Die kombinierte, cisplatinbasierte RCT im Rahmen der Primärtherapie des fortgeschrittenen NPC ist in allen prognoserelevanten Endpunkten einer alleinigen RT überlegen und stellt bei kurativer Intention nach wie vor die Standardtherapie dar.
- Die hier vorgelegte Metaanalyse belegt zudem einen signifikanten prognostischen Benefit durch eine zusätzliche Chemotherapie beim PFS. Sie sollte daher insbesondere bei lokal und nodal fortgeschrittenen Tumorstadien als Adjuvans erwogen werden.
- Der Stellenwert einer IC vor der RCT insbesondere für Patienten mit hohem Fernmetastasierungsrisiko kann anhand der hier diskutierten Daten nicht abschließend geklärt werden und wird vermutlich weiterhin Gegenstand von Studien sein, ebenso der Stellenwert einer additiven IFN-Therapie.

Martina Becker-Schiebe, Braunschweig und Hans Christiansen, Hannover

Interessenkonflikt M. Becker-Schiebe und H. Christiansen geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Baujat B, Audry H, Bourhis J et al (2006) Chemotherapy in locally advanced nasopharyngeal carcinoma: an individual patient data meta-analysis of eight randomized trials and 1753 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 64:47–56
2. Blanchard P, Lee A, Marguet S et al (2015) Chemotherapy and radiotherapy in nasopharyngeal carcinoma: an update of the MAC-NPC meta-analysis. *Lancet Oncol* 16:645–655
3. Lee AWM, Ng WT, Chan LLK et al (2014) Evolution of treatment for nasopharyngeal cancer – success and setback in the intensity-modulated radiotherapy era. *Radiother Oncol* 110:377–384
4. Kwong DL, Sham JS, Au GK et al (2004) Concurrent and adjuvant chemotherapy for nasopharyngeal carcinoma: a factorial study. *J Clin Oncol* 22:2643–2653
5. Wu X, Huang PY, Peng PJ et al (2013) Long-term follow-up of a phase III study comparing radiotherapy with or without weekly oxaliplatin for locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma. *Ann Oncol* 24(8):2131–2136
6. Chen YP, Wang ZX, Chen L et al (2015) A Bayesian network meta-analysis comparing concurrent chemoradiotherapy followed by adjuvant chemotherapy, concurrent chemoradiotherapy alone and radiotherapy alone in patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma. *Ann Oncol* 26:205–211
7. Yu H, Gu D, He X et al (2016) The role of induction and adjuvant chemotherapy in combination with concurrent chemoradiotherapy for nasopharyngeal cancer: a Bayesian network meta-analysis of published randomized controlled trials. *Onco Targets Ther* 9:159–170
8. Lee AWM, Tung SY, Ngan RKC et al (2011) Factors contributing to the efficacy of concurrent-adjuvant chemotherapy for locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: combined analyses of NPC-9901 and NPC-9902 Trials. *Eur J Cancer* 47:656–666
9. Wee JTS, Song Y, Poh S et al (2016) Nasopharyngeal carcinoma—some closing remarks Chinese. *Clin Oncol* 5:29
10. Tan T, Lim W-T, Fong K-W et al (2015) Concurrent chemo-radiation with or without induction gemcitabine, carboplatin, and paclitaxel: a randomized, phase 2/3 trial in locally advanced nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 91:952–960
11. Kontny U, Franzen S, Behrends U et al (2016) Diagnosis and treatment of Nasopharyngeal carcinoma in children and adolescents – recommendations of the GPOH-NPC study group. *Klin Padiatr* 228:105–112
12. Wolff HA, Rödel RM, Gunawan B et al (2010) Nasopharyngeal carcinoma in adults: treatment results after long-term follow-up with special reference to adjuvant interferon-beta in undifferentiated carcinomas. *J Cancer Res Clin Oncol* 136:89–97

Können 12- statt 4-wöchentliche Zoledronsäuregaben skelettale Ereignisse bei Patienten mit Knochenmetastasen reduzieren?

Dirk Rades¹

Online publiziert: 22. August 2017
© Springer-Verlag GmbH Deutschland 2017

Ziel der Arbeit In einer randomisierten Open-label-Studie wurde die Nichtunterlegenheit der Gabe von 4 mg Zoledronsäure alle 12 Wochen für 2 Jahre (Arm A) gegenüber der Standardapplikation von 4 mg Zoledronsäure alle 4 Wochen für 2 Jahre (Arm B) hinsichtlich der Rate an skelettalen Ereignissen (Frakturen, Rückenmarkskompression, Strahlentherapie oder Operation ossärer Metastasen) binnen 2 Jahren überprüft.

Patientengut Eingeschlossen wurden 1822 Patienten mit Mammakarzinom ($n = 855$), Prostatakarzinom ($n = 689$) oder multiplem Myelom ($n = 278$) mit mindestens einer Knochenmetastase aus 269 US-amerikanischen Zentren im Zeitraum von Mai 2009 bis April 2012. Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 1:1 (Arm A zu Arm B), dementsprechend mit 911 Patienten in jedem Arm. Stratifiziert wurde nach Art des Primärtumors, Serumkreatinin, vorherigen skelettalen Ereignissen und vorheriger Gabe oraler Bisphosphonate. Zusätzlich wurde bei 553 der 1822 Patienten (269 in Arm A, 284 in Arm B) alle 12 Wochen das C-terminale Telopeptid als Marker für den Knochenumbau bestimmt. Die Patienten wurden bis April 2014 nachverfolgt. Primärer Endpunkt war die Rate skelettaler Ereignisse 2 Jahre nach Randomisierung. Als Nichtunterlegenheitsgrenze war eine Differenz von absolut 7 % definiert. Sekundäre Endpunkte waren skelettale Ereignisse bei den einzel-

nen Primärtumoren, Schmerz, Allgemeinzustand, Kieferosteonekrose, Niereninsuffizienz, skelettale Ereignisse pro Jahr und Suppression des Knochenumbaus.

Ergebnisse Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 425 Tage (1,2 Jahre). Die Raten skelettaler Ereignisse nach 2 Jahren betragen 28,6 % ($n = 253$) in Arm A und 29,5 % ($n = 260$) in Arm B ($p < 0,001$ für Nichtunterlegenheit). Die häufigsten skelettalen Ereignisse waren Bestrahlungen von Knochenmetastasen (163 vs. 185 Patienten), gefolgt von Frakturen (79 vs. 62 Patienten), Operationen von Knochenmetastasen (42 vs. 22 Patienten) und Rückenmarkskompressionen (30 vs. 23 Patienten). Die Subgruppenanalysen für die einzelnen Primärtumoren ergaben keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Auftretens skelettaler Ereignisse binnen 2 Jahren. Ebenfalls wurden keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich Schmerzintensität und Allgemeinzustand während der gesamten Studie beobachtet. Zu einer Kieferosteonekrose kam es bei 9 Patienten (1,0 %) in Arm A und 18 Patienten (2,0 %) in Arm B ($p = 0,08$). Eine Niereninsuffizienz vom Grad 3 oder 4 (CTCAE 3.0) entwickelten 4 Patienten (0,5 %) in Arm A und 10 Patienten (1,2 %) in Arm B ($p = 0,10$). Die mittlere Zahl skelettaler Ereignisse pro Jahr betrug 0,4 in beiden Gruppen. Die Werte für das C-terminale Telopeptid waren zu jedem Untersuchungszeitpunkt höher in Arm A als in Arm B, entsprechend einem stärker ausgeprägten Knochenumbau. Zu Verzögerungen der Applikation von Zoledronsäure kam es signifikant häufiger in Arm B (62 vs. 37 %; $p < 0,001$).

Schlussfolgerung der Autoren Die Gabe von 4 mg Zoledronsäure alle 12 Wochen führte gegenüber der Standardapplikation alle 4 Wochen nicht zu einer erhöhten Rate an skelettalen Ereignissen nach 2 Jahren. Die Applikation nur

Originalpublikation Himelstein AL, Foster JC, Khatcheressian JL et al (2017) Effect of longer-interval vs standard dosing of zoledronic acid on skeletal events in patients with bone metastases. A randomized clinical trial. JAMA 317:48–58

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

¹ Lehrstuhl für Strahlentherapie, Universität zu Lübeck, Ratzeburger Allee 160, 23538 Lübeck, Deutschland

alle 12 Wochen kann eine akzeptable Behandlungsoption darstellen.

Kommentar

Die Arbeit von Himelstein et al. widmet sich einem wichtigen Thema: dem Stellenwert der Behandlung mit Bisphosphonaten, namentlich Zoledronsäure, zur Reduktion skelettaler Ereignisse bei Patienten mit Knochenmetastasen [1]. Bereits vor 15 Jahren wurde die Wirksamkeit von Zoledronsäure in einer plazebokontrollierten randomisierten Studie nachgewiesen [2, 3]. Saad et al. verglichen bei Patienten mit einem hormonrefraktären Prostatakarzinom 4 mg Zoledronsäure ($n = 214$), 8 mg Zoledronsäure ($n = 221$) und Plazebo ($n = 208$; [2]). Die Applikationen erfolgten alle 3 Wochen über einen Zeitraum von insgesamt 15 Monaten. Die Raten an skelettalen Ereignissen nach 15 Monaten betrugen 33 %, 39 % und 44 %. Der Unterschied zwischen 4 mg Zoledronsäure und Plazebo war signifikant ($p = 0,021$), der Unterschied zwischen 8 mg Zoledronsäure und Plazebo nicht ($p = 0,22$). In einer nachfolgenden Publikation ($n = 122$) wurden 4 mg Zoledronsäure und Plazebo bei den Patienten verglichen, die für 24 Monate nachbeobachtet wurden. Die Raten skelettaler Ereignisse betrugen 38 % in der Verum- und 49 % in der Plazebogruppe ($p = 0,28$; [3]). Die Zeiten bis zum ersten Ereignis waren 488 bzw. 321 Tage ($p = 0,009$). In der SCORE-1-Studie, in der verschiedene Fraktionierungsregime bei der Strahlentherapie der metastatisch bedingten Rückenmarkskompression (MBRK) bei 265 Patienten aus Deutschland und den Niederlanden prospektiv verglichen wurden, hatten Patienten mit einer zusätzlichen Bisphosphonattherapie eine bessere lokale Kontrolle der MBRK nach einem Jahr (d. h. kein In-field-Rezidiv) als Patienten ohne Zusatzbehandlung (79 vs. 68 %; $p = 0,068$; [4]).

In einer nachfolgenden Matched-pair-Analyse von 294 Patienten, die ebenfalls aufgrund einer MBRK bestrahlt worden waren, erfolgte eine Behandlung mit 4 mg Zoledronsäure alle 4 Wochen [5]. Es wurden 98 Patienten, die Zoledronsäure erhielten, mit 198 Patienten ohne Zoledronsäure hinsichtlich zehn möglicher Prognosefaktoren im Verhältnis 1:2 gematcht. Die Raten für die lokale Kontrolle der MBRK nach einem Jahr betrugen 90 % mit und 81 % ohne Zoledronsäure ($p = 0,042$). Bei je 87 % bzw. 75 % der Patienten waren nach einem Jahr weder In- noch Out-field-Rezidive zu verzeichnen ($p = 0,016$). Das Intervall zwischen den Bisphosphonatgaben (4 mg Zoledronsäure) in einer randomisierten Studie von Patienten mit einem ossär metastasierten Prostatakarzinom betrug ebenfalls 4 Wochen und wird vielerorts mittlerweile als Standardintervall betrachtet [6]. So repräsentiert die Applikation von 4 mg

Zoledronsäure alle 4 Wochen auch den Standardarm in der Studie von Himelstein et al. [1].

Unter der Behandlung mit Zoledronsäure kann es zu relevanten Nebenwirkungen wie einer Schädigung der Nieren oder einer Kieferosteonekrose kommen. Insofern ist die Frage, ob man das Intervall zwischen zwei Applikationen von 4 auf 12 Wochen ausdehnen kann, ohne dabei einen signifikanten Wirkungsverlust zu riskieren, berechtigt. In der Studie von Himelstein et al. war die Gabe alle 12 Wochen der Standardapplikation alle 4 Wochen hinsichtlich der Vermeidung skelettaler Ereignisse binnen 2 Jahren nicht unterlegen. Lediglich der Knochenumbau war bei der Applikation alle 12 Wochen stärker ausgeprägt, offenbar ohne klinische Relevanz. Die Autoren geben an, dass es auch keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich der Toxizität gab. Bei genauerem Hinsehen fällt allerdings auf, dass die Rate an Kieferosteonekrosen bei der Applikation alle 4 Wochen doppelt so hoch war wie bei Applikation alle 12 Wochen und der p -Wert zumindest einen Trend zeigt ($p = 0,08$). Eine Niereninsuffizienz Grad 3 oder 4 war etwa 2,5-mal häufiger bei der Applikation von Zoledronsäure alle 4 Wochen; auch hier zeigte sich ein Trend ($p = 0,10$). Die Applikation alle 12 Wochen ist also mit weniger Nebenwirkungen assoziiert. Hinzu kommt, dass die Patienten nur 1/3 der Infusionen und der dazu notwendigen Arztbesuche benötigen. Diese Ergebnisse sprechen für die Applikation nur alle 12 Wochen.

Allerdings führen die Autoren die Limitationen ihrer Studie an [1]. Die Drop-out-Rate (Anteil der Patienten, deren Nachbeobachtungszeit weniger als 24 Monate betrug) lag bei 53 %, wodurch die Aussagekraft der Studie beeinträchtigt wird. Andere Limitationen wie das Open-label-Design oder die Tatsache, dass es sich um eine Nichtunterlegenheitsstudie handelt, fallen da eher weniger ins Gewicht. Angesichts der trotz der Drop-out-Rate immer noch hohen Patientenzahl von 851 und des geringen Unterschieds zwischen beiden Gruppen hinsichtlich der Rate an skelettalen Ereignissen von absolut 0,9 % (statt der erlaubten 7 %) besitzt die Studie dennoch eine ernstzunehmende Aussagekraft.

Eine weitere Frage ist, ob Zoledronsäure die am besten geeignete Substanz zur Vermeidung skelettaler Ereignisse ist oder dies eher auf den anti-RANKL-Antikörper Denosumab zutrifft. In drei randomisierten Studien war Denosumab der Zoledronsäure hinsichtlich der Verzögerung der Zeit bis zum ersten skelettalen Ereignis überlegen [7–9]. Bei Patientinnen mit einem Mammakarzinom ($n = 2046$) betrug die Hazard Ratio 0,82 ($p = 0,01$; [7]), bei Patienten mit einem Prostatakarzinom ($n = 1901$) 0,82 ($p = 0,008$; [8]) und bei Patienten mit anderen Tumoren ($n = 1776$) 0,84 ($p = 0,06$; [9]). Hinsichtlich des Auftretens einer Kieferosteonekrose zeigte sich in keiner der drei Studien ein signifikanter Unterschied. Dennoch wurde bei Patientinnen mit einem

metastasierten Mammakarzinom von einem Expertengremium der American Society of Clinical Oncology Denosumab gegenüber Zoledronsäure und Pamidronsäure nicht als signifikant überlegen bewertet [10]. Angesichts der Ergebnisse der drei großen randomisierten Studien hat die Anwendung von Denosumab in den letzten Jahren deutlich zugenommen [7–9]. Auch bei der Gabe von Denosumab wäre eine Verlängerung des Intervalls zwischen zwei Applikationen von 4 auf 12 Wochen ein interessanter Ansatz. Diese Option wird gegenwärtig in einer randomisierten Schweizer Studie untersucht [11].

Fazit

- Bei Patienten mit Knochenmetastasen führt die Gabe von Zoledronsäure alle 12 Wochen statt alle 4 Wochen nach 2 Jahren nicht zu einer signifikant höheren Rate an skelettalen Ereignissen.
- Die Gabe von Zoledronsäure nur alle 12 Wochen ist tendenziell mit weniger Kieferosteonekrosen und Grad-3/4-Nephrotoxizität assoziiert.
- Die Gabe von Zoledronsäure nur alle 12 Wochen stellt somit eine mögliche Alternative zur Senkung der Rate an skelettalen Ereignissen bei Patienten mit Knochenmetastasen dar.
- Angesichts der Limitationen der Studie von Himmelstein et al., insbesondere der hohen Drop-out-Rate von 53 %, sind weitere randomisierte Studien erforderlich, um den Stellenwert dieser Alternative abschließend beurteilen zu können.
- Eine weitere Option zur Senkung der Rate skelettaler Ereignisse ist die Gabe von Denosumab alle 4 Wochen. Auch hier stellt sich die Frage nach einer Verlängerung des Intervalls zwischen zwei Gaben auf 12 Wochen. Dieser Ansatz wird gegenwärtig in einer randomisierten Studie geprüft.

Dirk Rades, Lübeck

Interessenkonflikt D. Rades gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Himmelstein AL, Foster JC, Khatcheressian JL et al (2017) Effect of longer-interval vs standard dosing of zoledronic acid on skeletal events in patients with bone metastases. A randomized clinical trial. *JAMA* 317:48–58
2. Saad F, Gleason DM, Murray R et al (2002) A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 94:1458–1468
3. Saad F, Gleason DM, Murray R et al (2004) Long-term efficacy of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 96:879–882
4. Rades D, Lange M, Veninga T et al (2011) Final results of a prospective study comparing the local control of short-course and long-course radiotherapy for metastatic spinal cord compression. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 79:524–530
5. Rades D, Hakim SG, Bajrovic A et al (2012) Impact of zoledronic acid on control of metastatic spinal cord compression. *Strahlenther Onkol* 188:910–916
6. Smith MR, Halabi S, Ryan CJ et al (2014) Randomized controlled trial of early zoledronic acid in men with castration-sensitive prostate cancer and bone metastases: results of CALGB 90202 (alliance). *J Clin Oncol* 32:1143–1150
7. Stopeck AT, Lipton A, Body JJ et al (2010) Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study. *J Clin Oncol* 28:5132–5139
8. Fizazi K, Carducci M, Smith M et al (2011) Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *Lancet* 377:813–822
9. Henry DH, Costa L, Goldwasser F et al (2011) Randomized, double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma. *J Clin Oncol* 29:1125–1132
10. Van Poznak CH, Temin S, Yee GC et al (2011) American Society of Clinical Oncology executive summary of the clinical practice guideline update on the role of bone-modifying agents in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 29:1221–1227
11. Prevention of symptomatic skeletal events with denosumab administered every 4 weeks vs every 12 weeks. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02051218?term=denosumab+metastatic&rank=2>. Accessed July 19, 2016.

Optimaler Resektionsrand für die brusterhaltende Operation und Ganzbrustbestrahlung beim duktalem Carcinoma in situ

Ergebnisse der gemeinsamen ASTRO-, ASCO- und SSO-Konsensusleitlinie

Rainer Souchon¹

Online publiziert: 10. August 2017
© Springer-Verlag GmbH Deutschland 2017

Hintergrund Beim alleinigen duktalem Carcinoma in situ (DCIS) wird die optimale Breite des tumorfreien Schnitts bei brusterhaltender Operation mit nachfolgender Ganzbrustbestrahlung (WBRT) der verbleibenden Brust kontrovers diskutiert.

Methodik Als Evidenzgrundlage für einen Konsens verwandte ein multidisziplinär besetztes Konsensuspanel eine Metaanalyse zur Breite des Resektionsrands und dem Auftreten eines ipsilateralen In-Brust-Tumorrückfalls (IBTR). Basis hierfür waren ein systematisches Review von 20 Studien, in die Daten von 7883 Patientinnen eingeschlossen waren, sowie weitere Arbeiten.

Ergebnisse Tumorfreie Resektionsränder halbieren das Risiko eines IBTR gegenüber einem positivem Randsaum (definiert als Tusche am DCIS; „ink on DCIS“). Ein Abstand von 2 mm minimiert das Risiko eines IBTR im Vergleich zu schmalen Randsäumen. Gegenüber einer 2 mm breiten Randzone mindern breitere Resektionsränder nicht signifikant das IBTR-Risiko. Negative Resektionsareale <2 mm begründen allein keine Indikation zur Mastektomie. Bekannte Einflussfaktoren für ein IBTR sollten bei der Entscheidung über eine eventuelle Reexzision bedacht werden.

Originalpublikation Morrow M, Van Zee KJ, Solin LJ et al (2016) Society of Surgical Oncology-, American Society for Radiation Oncology-, American Society of Clinical Oncology-consensus guideline on margins for breast-conserving surgery with whole-breast irradiation in ductal carcinoma in situ. *J Clin Oncol* 34:4040–4046

✉ Prof. Dr. Rainer Souchon
r.souchon@t-online.de

¹ Paul-Lincke-Ufer 8b, 10999 Berlin, Deutschland

Schlussfolgerung der Autoren Die Einhaltung eines 2 mm breiten Abstands als Standard für einen ausreichenden Sicherheitssaum beim DCIS mit nachfolgender WBRT ist verbunden mit einer geringen IBTR-Rate und ermöglicht weniger Reexzisionen, verbessert die Kosmetik und mindert die Gesundheitskosten. Nach klinischen Kriterien sollte die Erfordernis weiterer chirurgischer Maßnahmen bei Patientinnen mit Resektionsrändern von <2 mm beurteilt werden.

Kommentar

Im November 2015 bearbeitete ein interdisziplinär besetztes Expertenpanel anhand aktueller Studienergebnisse die weiterhin umstrittene klinische Frage nach der adäquaten Breite des Resektionssaums zur bestmöglichen Minimierung des IBTR-Risikos bei einem unter Brusterhalt zu therapierenden alleinigen DCIS [1]. Die Ergebnisse liegen in Form einer Konsensusleitlinie der Society of Surgical Oncology (SSO), der American Society for Radiation Oncology (ASTRO) und der American Society of Clinical Oncology (ASCO) vor. An der Erarbeitung der Leitlinie waren des Weiteren Vertreter der American Society of Breast Surgeons (ASBS) und des College of American Pathology (CAP) beteiligt.

Wesentliche Grundlage bei der Ausarbeitung der Leitlinie bildete eine nahezu zeitgleich veröffentlichte, im Oktober 2014 vorgenommene „Study-level“-Metaanalyse, bei der 20 klinische Studien ausgewertet wurden [2]. Klinische Daten, wie der mikroskopische Resektionsstatus, die Distanz zum tumorfreien Bereich und das Auftreten eines IBTR, wurden miteinander korreliert. Die Konsensusleitlinie basiert auf Befunden und Verläufen von knapp 8000 Patientinnen mit alleinigem DCIS [1]. Beachtenswert – nicht

nur für Radioonkologen – ist in der aktuellen Metaanalyse die Berücksichtigung der nach DCIS-Exstirpation erfolgten WBRT [2]. Damit unterscheidet sie sich gegenüber vorangegangenen Studien, in denen eine WBRT nur bei einem Teil der Patientinnen vorgenommen und nicht regelhaft gesondert ausgewertet wurde [3].

Bestätigung liefern die Leitlinien bezüglich des bekannten Benefits einer WBRT im Rahmen des brusterhaltenden Therapiekonzepts im Hinblick auf die signifikante Reduktion der IBRT-Raten (auch bei vermeintlichen „Low-risk“-Subgruppen) im Vergleich zur alleinigen Exzision, und zwar unabhängig von der Breite des Resektionssaums. Weiterhin unklar bleibt die „optimale“ Breite des Sicherheitsabstands; laut Konsens sollte er jedoch mindestens 2 mm betragen. Ist er <2 mm, sollte nach klinischen Aspekten das weitere Vorgehen festgelegt werden. Ein in einem positiven Schnittrand begründetes erhöhtes IBRT-Risiko kann durch eine WBRT allerdings nicht ausreichend kompensiert werden. In diesen Fällen ist individuell über eine Reexzision mit dem Ziel einer R0-Resektion zu entscheiden.

Bei einer WBRT sollten Technik, Fraktionierung oder Boost nicht von der Breite des tumorfreien Saums abhängig gemacht werden. Aufgrund unzureichender Evidenz bleibt unklar, welcher Sicherheitsabstand bei einer akzelerierten Teilbrust-RT (APBI, „accelerated partial breast irradiation“) adäquat wäre.

Die Aussagekraft der Leitlinie ist begrenzt, weil es sich um eine retrospektive Auswertung von abgeschlossenen Studien handelt – worauf auch die Autoren hinweisen – und eine Metaanalyse von Studien zur Exzision allein fehlt.

Fazit

- Die auf den in der aktuellen Metaanalyse [3] retrospektiv ausgewerteten Studien basierenden konsentierten Empfehlungen repräsentieren die bestverfügbare Evidenz, da derzeit keine prospektiven randomisierten Studien zur

Frage nach der optimalen Breite des Sicherheitssaums zur größtmöglichen Minimierung der IBTR-Rate existieren bzw. geplant sind.

- Die amerikanische Konsensusleitlinie bestätigt die bisherigen Empfehlungen zum multimodalen brusterhaltenden Therapiekonzept beim alleinigen DCIS und entspricht somit auch weitestgehend den deutschen Therapieempfehlungen [4–7].
- Eine APBI als Alternative zur WBRT wird wegen fehlender Evidenz nicht empfohlen.

Rainer Souchon, Berlin

Interessenkonflikt R. Souchon gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Morrow M, Van Zee KJ, Solin LJ et al (2016) Society of Surgical Oncology – American Society for Radiation Oncology-American Society of Clinical Oncology Consensus Guideline on margins for breast-conserving surgery with whole-breast irradiation in ductal carcinoma in situ. *J Clin Oncol* 34:4040–4046
2. Marinovich ML, Azizi L, Macaskill P et al (2016) The association of surgical margins and local recurrence in women with ductal carcinoma in situ treated with breast-conserving therapy: a meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 23:3811–3821
3. Houssami N, Macaskill P, Marinovich ML et al (2014) The association of surgical margins and local recurrence in women with early-stage invasive breast cancer treated with breast-conserving therapy: a meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 21:717–730
4. Souchon R, Sautter-Bihl ML, Sedlmayer F et al (2014) Breast Cancer Expert Panel of the German Society of Radiation Oncology (DEGRO). DEGRO practical guidelines: radiotherapy of breast cancer II: radiotherapy of non-invasive neoplasia of the breast. *Strahlenther Onkol* 190:8–16
5. Krug D, Souchon R (2016) Verzicht auf die adjuvante Radiotherapie beim duktalem Carcinoma in situ. *Strahlenther Onkol* 192:349–351
6. Krug D, Souchon R (2015) Radiotherapy of ductal carcinoma in situ. *Breast Care (Basel)* 10:259–264
7. http://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/2017-03/AGO_deutsch/PDF_Gesamtdatei_deutsch/Alle_aktuellen_Empfehlungen_2017.pdf. Zugegriffen: 18.05.2017