



Nivolumab für das vorbehandelte metastasierte Analkarzinom

Blockade von Immuncheckpoints auch in Kombination mit Radiochemotherapie sinnvoll

Daniel Martin¹ · Claus Rödel¹ · Emmanouil Fokas¹

Online publiziert: 1. Februar 2018
© Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2018

Hintergrund und Ziel der Arbeit Ein Großteil der Patienten mit Analkarzinom kann durch eine definitive Radiochemotherapie geheilt werden. Allerdings kommt es bei bis zu 25 % der Patienten zu Fernmetastasen, für die es keine Standardtherapie gibt. Die meisten Analkarzinome werden durch eine Infektion mit dem humanen Papillomavirus (HPV) ausgelöst. HPV-Infektionen lösen eine immunogene Reaktion aus und sorgen für die Infiltration des Tumors mit Lymphozyten. Die Hochregulierung des PD-L1 („programmed death ligand“ 1) auf Tumorzellen hemmt allerdings über Bindung an den PD-1 („programmed death receptor“ 1) die Aktivität dieser tumorinfiltrierenden Lymphozyten. Bei Nivolumab handelt es sich um einen humanisierten monoklonalen Antikörper gegen PD-1, der diese Interaktion hemmen und somit die tumorizide Wirkung der T-Lymphozyten fördern soll. Dieser Antikörper wird bereits bei mehreren soliden Tumoren, wie den Kopf-Hals-Tumoren oder den malignen Melanomen, erfolgreich in der Monotherapie eingesetzt. Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine Phase-II-Studie bei chemotherapeutisch vorbehandelten Patienten mit Metastasen des Analkarzinoms.

Patienten und Methoden Es handelt sich um eine einarmige, multizentrische Phase-II-Studie, die an 10 akademischen Zentren in den USA durchgeführt wurde. Eingeschlossen waren Patienten mit behandlungsrefraktären metastasierten Analkarzinomen. Die Behandlung mit Nivolumab erfolgte alle 2 Wochen. Primärer Endpunkt war das

Tumoransprechen nach den RECIST-Kriterien („response evaluation criteria in solid tumors“, Version 1.1).

Ergebnisse Von 39 für die Studie gescreenten Patienten konnten 37 eingeschlossen werden. Von diesen zeigten 9 (24 %) ein objektives Ansprechen, darunter 2 Patienten mit kompletter Remission. Die Verträglichkeit der Behandlung war gut. Nur 2 Patienten benötigten eine Steroidtherapie, jeweils für Grad-2-Pneumonitis und Autoimmun-Hypothyreose. Höhergradige Nebenwirkungen (Grad 3) traten als Anämie ($n=2$), Fatigue ($n=1$), Hautausschlag ($n=1$) und Hypothyreose ($n=1$) auf.

Schlussfolgerung der Autoren Nivolumab ist in der Therapie des metastasierten Analkarzinoms effektiv und gut verträglich.

Kommentar

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um die erste Studie, die einen Immuncheckpoint-Inhibitor bei Patienten mit Analkarzinomen testete. Bei eingeschränkten Therapiemöglichkeiten für metastasierte Patienten war es naheliegend, dieses Kollektiv zu untersuchen. Die objektive Ansprechraten von 24 % liegt zwischen der in der Literatur für das maligne Melanom und für Kopf-Hals-Tumoren beschriebenen Raten [1, 2].

Interessanterweise wurden auch 2 HIV-positive Patienten in diese Studie eingeschlossen, bei denen es zu keinen Grad-3/4-Ereignissen kam. Die Autoren schließen, dass eine Immuntherapie unter engmaschigem Monitoring bei HIV-Patienten möglich ist. Weiterhin konnte kein Unterschied im Immunmikromilieu von HIV-positiven versus HIV-negativen Patienten mit Analkarzinom beobachtet werden [3], so dass auch aus dieser Hinsicht kein Argument besteht, HIV-positive Patienten von dieser Art der Therapie auszuschließen.

Originalpublikation Morris VK, Salem ME, Nimeiri H et al (2017) Nivolumab for previously treated unresectable metastatic anal cancer (NCI9673): a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 18:446–453

✉ Daniel Martin, MD
daniel.martin@kgu.de

¹ Klinik für Strahlentherapie und Onkologie, Goethe Universität Frankfurt, Theodor-Stern-Kai 7, 60590 Frankfurt, Deutschland

Von einigen Patienten konnten Gewebeproben vor Beginn der Behandlung mit Nivolumab identifiziert werden. Die Autoren konnten zeigen, dass Patienten mit einem Tumoransprechen eine höhere Dichte an CD8-positiven T-Lymphozyten, eine stärkere Expression von PD-1/PD-L1 sowie des Aktivitätsmarkers Granzyme B aufwiesen. Ähnliche Ergebnisse konnten für Patienten in der Primärsituation gezeigt werden, die eine Standard-Radiochemotherapie erhielten [4, 5]. Dieses prädiktive Muster konnte auch bei Patienten mit malignen Melanomen identifiziert werden [6]. Im Gegensatz zum malignen Melanom [7] scheint dagegen eine hohe Mutationslast beim Analkarzinom eine untergeordnete Rolle für das Therapieansprechen und die Immunogenität zu spielen, da in der vorliegenden Arbeit nur eine geringe Mutationsrate nachgewiesen wurde. Vielmehr scheint bei dieser Tumorentität, ähnlich wie bei HPV-positiven Kopf-Hals-Tumoren oder bei Zervixkarzinomen, die starke Immuninfiltration durch die HPV-Infektion induziert zu werden [8–11].

Fazit

Die Immuncheckpoint-Inhibition ist eine sichere und wirksame Therapieoption bei Patienten mit metastasiertem Analkarzinom. Aufgrund der hohen Immunogenität des Analkarzinoms und der potenziell immunaktivierenden Wirkung einer Radiochemotherapie scheint es sinnvoll, die Blockade von Immuncheckpoints auch in Kombination mit der Radiochemotherapie in der Primärsituation in Studien zu untersuchen [12].

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

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

Literatur

1. Hamid O, Robert C, Daud A et al (2013) Safety and tumor responses with lambrolizumab (anti-PD-1) in melanoma. *N Engl J Med* 369:134–144. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1305133>
2. Ferris RL, Blumenschein G, Fayette J et al (2016) Nivolumab for recurrent squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 375:1856–1867. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1602252>
3. Yanik EL, Kaunitz GJ, Cottrell TR et al (2017) Association of HIV status with local immune response to anal squamous cell carcinoma: implications for immunotherapy. *Jama Oncol*. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.0115>
4. 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* 6:e1288331. <https://doi.org/10.1080/2162402X.2017.1288331>
5. Hu W-H, Miyai K, Cajas-Monson LC et al (2015) Tumor-infiltrating CD8(+) T lymphocytes associated with clinical outcome in anal squamous cell carcinoma. *J Surg Oncol* 112:421–426. <https://doi.org/10.1002/jso.23998>
6. Tumei PC, Harview CL, Yearley JH et al (2014) PD-1 blockade induces responses by inhibiting adaptive immune resistance. *Nature* 515:568–571. <https://doi.org/10.1038/nature13954>
7. Snyder A, Makarov V, Merghoub T et al (2014) Genetic basis for clinical response to CTLA-4 blockade in melanoma. *N Engl J Med* 371:2189–2199. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1406498>
8. Martin D, Rödel F, Balermipas P et al (2017) The immune microenvironment and HPV in anal cancer: rationale to complement chemoradiation with immunotherapy. *Biochim Biophys Acta* 1868:221–230. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2017.05.001>
9. Badoual C, Hans S, Merillon N et al (2013) PD-1-expressing tumor-infiltrating T cells are a favorable prognostic biomarker in HPV-associated head and neck cancer. *Cancer Res* 73:128–138. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-12-2606>
10. Liu C, Lu J, Tian H et al (2017) Increased expression of PD-L1 by the human papillomavirus 16 E7 oncoprotein inhibits anticancer immunity. *Mol Med Rep* 15:1063–1070. <https://doi.org/10.3892/mmr.2017.6102>
11. Partlová S, Bouček J, Kloudová K et al (2015) Distinct patterns of intratumoral immune cell infiltrates in patients with HPV-associated compared to non-virally induced head and neck squamous cell carcinoma. *Oncoimmunology*. <https://doi.org/10.4161/21624011.2014.965570>
12. Sharabi AB, Lim M, DeWeese TL, Drake CG (2015) Radiation and checkpoint blockade immunotherapy: radiosensitisation and potential mechanisms of synergy. *Lancet Oncol* 16:e498–e509. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00007-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00007-8)



Komplikationen statt Überlebensvorteil und lokale Rezidivfreiheit nach früher radikaler Zystektomie bei muskelinvasivem Harnblasenkarzinom im Vergleich zur multimodalen Erhaltungstherapie

Irenäus A. Adamietz¹

Online publiziert: 2. Februar 2018
© Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2018

Hintergrund Aus historischer Sicht stellte für die Urologen die radikale Zystektomie (RC) den Hauptpfeiler der Behandlung des muskelinvasiven Blasenkarzinoms dar. Die organerhaltende kombinierte Therapie (MMT) aus maximaler transurethraler Tumorsektion und anschließender Radiochemotherapie wird auch heute noch nur Patienten mit erhöhtem chirurgischem Risiko angeboten. Die Anfang 2017 von Urologen initiierte und im *Red Journal* publizierte Metaanalyse [6], in der eine hohe Wirksamkeit der Radiotherapie beim lokalisierten muskelinvasiven Harnblasenkarzinom gezeigt wurde, bewegte die ASTRO dazu, die Radiochemotherapie, gefolgt von der Rest-Tumorentfernung, als Behandlung der ersten Wahl zu betrachten.

Patientengut und Methoden Sieben Datenbanken (PubMed, Scopus, EMBASE, Proquest, CINAHL und ClinicalTrials.gov) wurden auf randomisierte, kontrollierte sowie prospektive und retrospektive Studien durchsucht, in denen die RC mit der MMT direkt verglichen wurde. Der Zeitraum umfasste alle Einträge von den Anfängen der Datenbanken bis März 2016. Im Rahmen der Metaanalysen wurden Risikoquotienten (Hazard Ratios, HR) für Gesamtüberleben (OS), erkrankungsspezifisches Überleben (DSS) sowie progressionsfreies Überleben (PFS) bei einem Konfidenzintervall (KI) von 95 % berechnet.

Originalpublikation Vashistha V, Wang H, Mazzone A et al (2017) Radical cystectomy compared to combined modality treatment for muscle-invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 97(5):1002–1020. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2016.11.056>

✉ Prof. Dr. med. Irenäus A. Adamietz
Irenaeus.Adamietz@rub.de

¹ Klinik für Strahlentherapie und Radio-Onkologie, Ruhr-Universität Bochum, Hölkeskampring 40, Herne, Deutschland

Ergebnisse Die Datenbankrecherche ergab 19 Studien mit insgesamt 12.380 Probanden. In 8 Studien, die für eine Metaanalyse in Frage kamen ($n=9554$), fand sich kein Unterschied des OS nach 5 Jahren (HR 0,96, begünstigt MMT, 95 %-KI 0,72–1,29; $p=0,778$) oder nach 10 Jahren (HR 1,02, begünstigt Zystektomie, 95 %-KI 0,73–1,42; $p=0,905$). Es konnte auch kein Unterschied des DSS nach 5 Jahren (HR 0,83, begünstigt Strahlung, 95 %-KI 0,54–1,28; $p=0,390$) oder 10 Jahren (HR 1,17, begünstigt Zystektomie, 95 %-KI 0,89–1,55; $p=0,264$) eruiert werden. Das PFS nach 10 Jahren zeigte ebenfalls keine Differenz (HR 0,85, begünstigt MMT, 95 %-KI 0,43–1,67; $p=0,639$). Aber die Zystektomie-Arme hatten höhere Raten an frühen schweren Komplikationen, während leichte Komplikationen bei beiden Behandlungsverfahren vergleichbar waren.

Schlussfolgerung der Autoren Patienten mit einem muskelinvasiven Harnblasenkarzinom haben nach einer frühen RC gegenüber Patienten, die einer multimodalen strahlenbasierten Blasenerhaltungstherapie unterzogen wurden, weder Überlebensvorteile noch bessere Chancen auf eine lokale Rezidivfreiheit, dagegen eine höhere Rate an schweren Komplikationen im perioperativen Zeitraum. Geringe Komplikationen sind bei beiden Modalitäten vergleichbar. Eine unverzügliche Salvage-Chirurgie der Rezidive nach Versagen der multimodalen, organerhaltenden Strahlentherapie kann die Ergebnisse entscheidend verbessern.

Kommentar

Die Anfang 2017 von Urologen initiierte und im *Red Journal* publizierte Metaanalyse [6], in der eine hohe Wirksamkeit der Radiotherapie beim lokalisierten muskelinvasiven Harnblasenkarzinom gezeigt wurde, bewegte die ASTRO dazu, die Radiochemotherapie gefolgt von der Tumorentfernung als Behandlung der ersten Wahl zu propagieren.

Obwohl bisher aus naheliegenden Gründen keine abgeschlossenen, prospektiven Studien zum Vergleich der multimodalen Therapie mit der RC vorliegen, gilt als gesichert, dass die multimodale Therapie der alleinigen Radiotherapie hinsichtlich der onkologischen Ergebnisse signifikant überlegen ist [3]. Eine Randomisierung von Zystektomie gegen Organerhalt durch multimodale Therapieansätze in prospektiven Studien konnte nie untersucht werden, weil die infrage kommenden Patienten bei antezipierter Gleichwertigkeit der beiden Therapieoptionen sich immer für den Organerhalt und gegen die Radikaloperation entschieden hätten. So wird in nationalen und internationalen Leitlinien immer noch die RC als Therapie der Wahl bei der Behandlung des muskelinvasiven Harnblasenkarzinoms empfohlen. Diese Intervention ist jedoch mit einem relativ hohen Komplikationsrisiko, speziell bei älteren und komorbiden Patienten belastet. Jüngere Patienten befürchten darüber hinaus vor allem postoperative Einschränkungen der Lebensqualität durch Störungen der Sexualität, der Kontinenz und des Körperbildes infolge der möglicherweise notwendigen Anlage eines Urostomas. Demzufolge steigt die Nachfrage nach organerhaltenden Therapieoptionen. Hier steht, neben der partiellen Zystektomie, die multimodale Therapie (MMT) im Vordergrund [1, 2, 4, 5].

Im Rahmen der MMT erfolgt zunächst eine möglichst komplette transurethrale Tumorsektion (TUR-B), an die sich 2–4 Wochen später die kombinierte Radiochemotherapie anschließt [1–5, 7]. Als strahlensensibilisierende Chemotherapeutika kommen vorwiegend 5-Fluorouracil, Cisplatin oder eine Kombination aus Mitomycin C und 5-Fluorouracil zum Einsatz [2]. Eine weitere TUR-B schließt sich 6–12 Wochen nach Abschluss der Radiochemotherapie als Restaging an [5]. Hier kann bei etwa einem Drittel der Patienten noch ein Residualtumor nachgewiesen werden. Diesen Patienten wird eine frühzeitige Salvage-Zystektomie empfohlen [4].

Mittels MMT können tumorspezifische 5-Jahres-Überlebensraten von 50–82 % erreicht werden [2–5]. Als Prädiktoren für eine ungünstige Prognose nach MMT konnten ein lokal fortgeschrittenes und/oder multifokales Tumorstadium, ein begleitendes Carcinoma in situ sowie eine tumorassoziierte Harnstauung identifiziert werden [4]. Rezidive können durch transurethrale Resektion, eventuell mit nachfolgender Instillationstherapie beherrscht werden. Die Rate an sekundär notwendigen Salvage-Zystektomien liegt zwischen 10 und 30 %. Dabei scheint sich die Komplikationsrate nicht wesentlich von der einer primären Zystektomie zu unterscheiden. Die chronischen Nebenwirkungen nach MMT sind selten und betreffen den Harntrakt sowie den Gastrointestinaltrakt. Die Rate an chronischen Grad-3/4-Toxizitäten wird für den Harntrakt mit 5–6 % und für den Gastrointestinaltrakt mit 2–3 % angegeben [2, 4, 5, 7].

Fazit

Zusammenfassend lassen sich mittels der interdisziplinär konsentierten MMT also durchaus akzeptable onkologische und funktionelle Ergebnisse erzielen, sodass sie eine sinnvolle Therapiealternative für eine RC darstellt [4]. Auch wenn die Metaanalyse Mängel aufweist und die Autoren weitere prospektive Studien fordern, sind die gegenwärtig verfügbaren Daten so belastbar, dass den betroffenen Patienten neben der urologischen auch die strahlentherapeutische Beratung angeboten werden muss. Dabei darf jedoch nicht vergessen werden, dass eine erfolgreiche multimodale Therapie eine enge interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen Urologen, Pathologen, Radioonkologen und u. U. auch Internisten voraussetzt. Diese ist umso wichtiger, da Patienten mit einem Harnblasenkarzinom primär die Urologen kontaktieren und gerade hier gilt es, Verlustängste und die „Strahlenphobie“ abzubauen.

Irenäus A. Adamietz, Ruhr-Universität Bochum

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

Literatur

1. Kaufman DS, Winter KA, Shipley WU, Heney NM, Chetner MP, Souhami L, Zlotecki RA, Sause WT, True LD (2000) The initial results in muscle-invasive bladder cancer of RTOG 95-06: phase I/II trial of transurethral surgery plus radiation therapy with concurrent cisplatin and 5-fluorouracil followed by selective bladder preservation or cystectomy depending on the initial response. *Oncologist* 5(6):471–476
2. Kempkensteffen C (2017) Organerhaltende Therapieoptionen des muskelinvasiven Harnblasenkarzinoms. *Klinikarzt* 46:444–448
3. Krause FS, Walter B, Ott OJ, Häberle L, Weiss C, Rödel C, Wullich B, Sauer R (2011) 15-year survival rates after transurethral resection and radiochemotherapy or radiation in bladder cancer treatment. *Anticancer Res* 31(3):985–990
4. Ploussard G, Daneshmand S, Efstathiou JA, Herr HW, James ND, Rödel CM, Shariat SF, Shipley WU, Sternberg CN, Thalmann GN, Kassouf W (2014) Critical analysis of bladder sparing with trimodal therapy in muscle-invasive bladder cancer: a systematic review. *Eur Urol* 66(1):120–137. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2014.02.038>
5. Rödel C, Grabenbauer GG, Kühn R, Papadopoulos T, Dunst J, Meyer M, Schrott KM, Sauer R (2002) Combined-modality treatment and selective organ preservation in invasive bladder cancer: long-term results. *J Clin Oncol* 20(14):3061–3071
6. Vashistha V, Wang H, Mazzone A, Liss MA, Svatek RS, Schleicher M, Kaushik D (2017) Radical cystectomy compared to combined modality treatment for muscle-invasive bladder cancer: a systematic review and Meta-analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 97(5):1002–1020. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2016.11.056>
7. Weiss C, Wittlinger M, Engehausen DG, Krause FS, Ott OJ, Dunst J, Sauer R, Rödel C (2008) Management of superficial recurrences in an irradiated bladder after combined-modality organ-preserving therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 70(5):1502–1506



Kombination aus perkutaner Strahlentherapie, Brachytherapie und Androgendeprievation gleichwertige Alternative zur radikalen Prostatektomie beim Prostatakarzinom

Constantinos Zamboglou¹ · Anca Ligia Grosu¹

Online publiziert: 5. Februar 2018
© Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2018

Ziel der Arbeit Die retrospektive Analyse aus dem Fox Chase Cancer Center in Los Angeles/Kalifornien [1] vergleicht die Ergebnisse von Patienten mit einem Prostatakarzinom (PCa) und einem Gleason-Score 9 und 10 nach primärer radikaler Prostatektomie (RP) plus perkutaner Strahlentherapie (EBRT) gegenüber einer Kombination von EBRT und Brachytherapie (BT) ohne RP.

Patienten und Methode In die multizentrische, retrospektive Analyse wurden 487 Patienten mit bioptisch gesichertem PCa mit einem Gleason-Score von 9 und 10 eingeschlossen. Eine RP erhielten 170 Patienten, eine EBRT ± Androgendeprievation (ADT) 230 Patienten und eine EBRT + BT ± ADT 87 Patienten. Von den 87 Patienten in der BT-Gruppe erhielten 84 eine High-dose-rate (HDR)-BT mit 24 Gy (¹⁹²Ir) in 6 Fraktionen und 3 Patienten eine Low-dose-rate (LDR)-BT mit 108 Gy (¹²⁵I). In der EBRT-Gruppe wurde eine mediane Äquivalenzdosis ($EQD2_{\alpha/\beta=1,5\text{ Gy}}$) von 76,4 Gy (Spanne 65–80 Gy) appliziert, in der EBRT + BT-Gruppe eine solche ($EQD2_{\alpha/\beta=1,5\text{ Gy}}$) von 88,7 Gy (Spanne 81,9–98,9 Gy). Mithilfe von Kaplan-Meier-Analysen (nicht adjustiert) und multivariaten Cox-Regressionsanalysen (adjustiert auf klinische Parameter) wurden nach 5 und 10 Jahren die Raten an biochemischen Rezidiven (BR), fernmetastasenfreiem Überleben (FFÜ), PCa-spezifischem Überleben (PSÜ) und Gesamtüberleben (OS) bestimmt und verglichen.

Originalpublikation Kishan AU, Shaikh T, Wang PC et al (2017) Clinical outcomes for patients with gleason score 9–10 prostate adenocarcinoma treated with radiotherapy or radical prostatectomy: a multi-institutional comparative analysis. Eur Urol 71:766–773

✉ Prof. Dr. med. Anca Ligia Grosu
anca.grosu@uniklinik-freiburg.de

¹ Department of Radiation Oncology Medical Center and Medical Faculty, University of Freiburg, Germany German Cancer Consortium (DKTK) Partner Site Freiburg, Freiburg, Deutschland

Ergebnisse Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 4,6 Jahre (Interquartilsabstand [IGR] 2,9–7,4 Jahre). Patienten in den EBRT- und EBRT + BT-Gruppen waren signifikant älter (69,9, 69,1 und 61,9 Jahre für EBRT, EBRT + BT und RP), hatten einen signifikant höheren Ausgangswert für das prostataspezifische Antigen (PSA: 18,7, 16,7 und 11,5 ng/ml für EBRT, EBRT + BT und RP) und signifikant höhere T-Stadien als die Patienten in der RP-Gruppe ($p < 0,05$). Die Rate der Patienten, die eine ADT erhielten, war in der EBRT-Gruppe 93,9 % und in der EBRT + BT-Gruppe 86,2 %. Die Dauer der ADT war in der EBRT-Gruppe signifikant länger als in der EBRT + BT-Gruppe (24 Monate vs. 8 Monate im Median; $p < 0,05$), wogegen keine signifikanten Unterschiede in der Bestrahlungshäufigkeit der Beckenlymphknoten zwischen den beiden Gruppen bestanden (76,1 % vs. 78,2 %; $p > 0,5$). In der RP-, EBRT- und EBRT + BT-Gruppe erhielten 49 %, 0,87 % bzw. 1,2 % eine lokale Salvage-Therapie und 30,6 %, 19,6 % und 16,1 % eine systemische Salvage-Therapie ($p < 0,0001$). In der RP-Gruppe wurden 55 % der Patienten entweder adjuvant oder im Rezidivfall bestrahlt. Nach 5 und 10 Jahren war das Überleben ohne Fernmetastasen (FFÜ) in der EBRT + BT-Gruppe signifikant besser (94,6 % bzw. 89,8 %) als in der EBRT-Gruppe (78,7 % bzw. 66,7 %; $p = 0,0005$) bzw. der RP-Gruppe (79,1 % und 61,5 %; $p < 0,0001$). Ebenso war die Rate an BR nach 5 und 10 Jahren in der EBRT + BT-Gruppe signifikant niedriger (17,1 % und 30 %) als in der EBRT-Gruppe (28,2 % und 39,7 %; $p < 0,0001$) oder der RP-Gruppe (73,6 % und 83,8 %; $p < 0,0001$). Die 5- und 10-Jahres-Überlebensraten beim PSÜ und OS waren in allen Gruppen gleich ($p > 0,1$).

Schlussfolgerung der Autoren Die RP und die Strahlentherapie erzielen bei Patienten mit einem Gleason-Score von 9 und 10 dieselben Ergebnisse bezüglich des PSÜ und OS. Eine lokale Dosisescalation mittels BT in der EBRT + BT ± ADT-Gruppe verbessert die systemische Kontrolle (BR und FFÜ) im Vergleich zur alleinigen EBRT ± ADT oder RP.

Kommentar

Interessanterweise fanden Kishan et al. [1] keinen Unterschied im PSÜ und OS bei den drei untersuchten Therapiekonzepten. Diese Beobachtung ist deckungsgleich mit den Ergebnissen der multizentrischen Phase-III-Studie ASCENDE-RT [2], in der kein Unterschied im OS zwischen EBRT und EBRT+LDR-BT bei Patienten mit Intermediate- und High-risk-PCa beschrieben wurde. Dagegen beschrieb die Mehrzahl der vorausgegangenen Arbeiten einen Vorteil im OS und PSÜ durch Prostatektomie im Vergleich mit einer EBRT-basierten Primärtherapie [3, 4]. Eine mögliche Erklärung dafür ist ein Selektionsvorteil in den jeweiligen RP-Gruppen. So waren auch bei Kishan et al. [1] die Patienten in der RP-Gruppe signifikant jünger. Des Weiteren erhielten zahlreiche Patienten eine niedrigere Bestrahlungsdosis und über eine kürzere Zeit die ADT [3, 4] als in der vorgestellten Arbeit. Johnson et al. [5] untersuchten retrospektiv das OS nach EBRT oder EBRT+LDR BT bei über 25.000 Patienten mit Intermediate- und High-risk-PCa. Die Patienten in der BT-Gruppe hatten dabei ein signifikant längeres OS nach 7 Jahren von 82 % bzw. 73 % ($p < 0,001$; EBRT+LDR BT vs. EBRT). Um einen möglichen Einfluss von Alter und Komorbiditäten auszuschließen, führten die Autoren eine weitere Analyse durch, in welche nur Patienten < 65 Jahre und ohne Komorbiditäten einbezogen wurden. Auch hier hatten die Patienten in der EBRT+BT-Gruppe einen signifikanten Vorteil im 7-Jahres-OS (90 % vs. 85 %; $p < 0,001$).

Die nächste interessante Beobachtung in der hier vorgestellten Arbeit von Kishan et al. [1] ist, dass in der EBRT+BT-Gruppe eine bessere systemische Kontrolle als in den EBRT- und RP-Gruppen erreicht wurde. Hierzu ist erwähnenswert, dass die EBRT-Gruppe im Median über eine längere Zeit ADT erhalten hatte als die EBRT+BT-Gruppe und dass es zwischen den zwei Gruppen keine Unterschiede in der Häufigkeit von Bestrahlungen der pelvinen Lymphabflusswege gab. Diese Beobachtung unterstützt die These, dass bei Patienten mit einem PCa die lokale Kontrolle einen Einfluss auf den systemischen Verlauf der Erkrankung hat [6, 7]. Und der signifikante Unterschied im FFÜ zwischen den EBRT+BT- und RP-Gruppen sowie die große Zahl von Patienten mit systemischer Salvage-Therapie in der RP-Gruppe könnte durch die ADT oder die zusätzliche Bestrahlung der pelvinen Lymphknotenstationen im Becken bei den bestrahlten Gruppen erklärt werden.

Zuletzt sollen wesentliche Schwachpunkte in der hier vorgestellten Arbeit angesprochen werden, welche die korrekte Interpretation der Daten erschweren. Zunächst ist es der retrospektive Charakter der Arbeit, weil die verglichenen therapeutischen Ansätze nicht einheitlich und kontrolliert durchgeführt wurden. Ein weiterer Schwachpunkt ist das relativ kurze Follow-up von im Median lediglich 4,6 Jahren. Insbesondere in der EBRT-Gruppe erhielten die

Patienten im Median für 24 Monate lang eine ADT. Somit besteht der Verdacht, dass hier das Auftreten von Fernmetastasen nur verzögert anstatt verhindert wurde. Dies könnte erst in einem längeren Nachbeobachtungszeitraum sichtbar werden. Es wäre sicherlich auch interessant gewesen, die Früh- und Spättoxizität in den einzelnen Behandlungsgruppen zu vergleichen, insbesondere da in der ASCENDE-RT-Studie eine signifikant höhere genitourinale Spättoxizität nach EBRT+LDR-BT im Vergleich zur alleinigen EBRT beobachtet wurde [8] und in der Arbeit von Kishan et al. [1] hauptsächlich HDR-BT eingesetzt wurde. Und schließlich ist die verordnete Dosis und Fraktionierung in der EBRT+HDR-BT-Gruppe zu kritisieren. Es hätte nach Martinez et al. [7] bei der kombinierten EBRT und HDR-BT eine EQD_{2, $\alpha/\beta = 1,1$ Gy} ≥ 100 Gy sein müssen.

Fazit

Die hier vorgestellte Studie von Kishan et al. [1] setzt die Reihe der kürzlich publizierten Arbeiten zu den Therapieoptionen für Patienten mit einem primärem High-risk-PCa fort und bietet weitere Evidenz, dass die Kombination aus EBRT, BT und ADT eine therapeutische Alternative zur radikalen Prostatektomie darstellt. Sie schneidet in allen wichtigen onkologischen Endpunkten (PSÜ und OS) gleich oder sogar besser ab. Weitere prospektive Studien oder weitere retrospektive Arbeiten mit einem größeren Patientengut und einer längeren Nachbeobachtungszeit wären sicherlich vorteilhaft, um die hier ventilerte Fragestellung abschließend beantworten zu können.

Constantinos Zamboglou und Anca Ligia Grosu,
Freiburg

Interessenkonflikt C. Zamboglou und A. L. Grosu geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Kishan AU, Shaikh T, Wang PC, Reiter RE, Said J, Raghavan G et al (2017) Clinical outcomes for patients with Gleason score 9–10 prostate adenocarcinoma treated with radiotherapy or radical prostatectomy: a multi-institutional comparative analysis. *Eur Urol* 71:766–773
2. Morris WJ, Tyldesley S, Rodda S, Halperin R, Pai H, McKenzie M et al (2017) Androgen suppression combined with elective nodal and dose escalated radiation therapy (the ASCENDE-RT trial): an analysis of survival endpoints for a randomized trial comparing a low-dose-rate Brachytherapy boost to a dose-escalated external beam boost for high- and intermediate-risk prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 98:275–285
3. Zelefsky MJ, Eastham JA, Cronin AM, Fuks Z, Zhang Z, Yamada Y et al (2010) Metastasis after radical prostatectomy or external beam radiotherapy for patients with clinically localized prostate cancer:

- a comparison of clinical cohorts adjusted for case mix. *J Clin Oncol* 28:1508–1513
4. Wallis CJD, Saskin R, Choo R, Herschorn S, Kodama RT, Satkunasivam R et al (2016) Surgery versus radiotherapy for clinically-localized prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 70:21–30
 5. Johnson SB, Lester-Coll NH, Kelly JR, Kann BH, Yu JB, Nath SK (2017) Brachytherapy boost utilization and survival in unfavorable-risk prostate cancer. *Eur Urol* 72:738–744
 6. Zelefsky MJ, Reuter VE, Fuks Z, Scardino P, Shippy A (2008) Influence of local tumor control on distant metastases and cancer related mortality after external beam radiotherapy for prostate cancer. *J Urol* 179:1368–1373 (discussion 73)
 7. Martinez AA, Gonzalez J, Ye H, Ghilezan M, Shetty S, Kernen K et al (2011) Dose escalation improves cancer-related events at 10 years for intermediate- and high-risk prostate cancer patients treated with Hypofractionated high-dose-rate boost and external beam radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 79:363–370
 8. Rodda S, Tyldesley S, Morris WJ, Keyes M, Halperin R, Pai H et al (2017) ASCENDE-RT: an analysis of treatment-related morbidity for a randomized trial comparing a low-dose-rate brachytherapy boost with a dose-escalated external beam boost for high- and intermediate-risk prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 98:286–295