



Lokale Radiotherapie für Patienten mit einem neu diagnostizierten, metastasierten Prostatakarzinom

Matthias Guckenberger¹

Online publiziert: 14. Februar 2019
© Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2019

Hintergrund Präklinische und retrospektive klinische Daten generierten die Hypothese, dass auch im metastasierten Stadium des Prostatakarzinoms eine lokale Therapie der Prostata das Überleben verbessern kann.

Methoden Im Rahmen der STAMPEDE-Studie wurde in randomisiertem Design untersucht, ob bei Patienten mit neu diagnostiziertem, metastasiertem Prostatakarzinom die lokale Strahlentherapie zusätzlich zur Standard-Systemtherapie (SoC) das Überleben im Vergleich zur alleinigen Systemtherapie verbessert (Randomisation 1:1). Initiale SoC war eine lebenslange Androgendeprivation; nach September 2015 war eine zusätzliche Chemotherapie mit Docetaxel als SoC erlaubt. Als lokale Radiotherapie der Prostata waren eine Gesamtdosis von 55 Gy in 20 Fraktionen über 4 Wochen als auch eine Gesamtdosis von 36 Gy in 6 Fraktionen über 6 Wochen erlaubt. Geplant waren zwei Subgruppenanalysen: (1) Fraktionierung der Bestrahlung und (2) Metastasenlast bei Diagnosestellung. Eine hohe Metastasenlast war analog zur CHAARTED-Studie definiert als vier oder mehr Knochenmetastasen, davon eine oder mehrere außerhalb der Wirbelsäule oder des Beckens oder Vorhandensein von viszerale Metastasen; alle anderen Konstellationen waren als niedrige Metastasenlast definiert.

Ergebnisse Zwischen Januar 2013 und September 2016 wurden 2061 Männer randomisiert. Der mediane PSA-Wert betrug 97 ng/ml, 18% der Patienten erhielten Docetaxel zusätzlich zur Androgendeprivation und 52% der Patienten wurden mit täglicher Fraktionierung behandelt.

Originalpublikation Parker CC, James ND, Brawley CD, Clarke NW (2018) Radiotherapy to the primary tumour for newly diagnosed, metastatic prostate cancer (STAMPEDE): a randomised controlled phase 3 trial. *The Lancet* 392:2353–2366

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

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

Die Metastasenlast war bei 54% der Patienten hoch, bei 40% niedrig und bei 6% unbekannt. Im Gesamtkollektiv verbesserte die lokale Radiotherapie das rezidivfreie Überleben (RFS) hochsignifikant (HR 0,76; $p < 0,0001$) ohne dabei Einfluss auf das Gesamtüberleben zu haben (HR 0,92; $p = 0,266$). In der geplanten Subgruppenanalyse der Patienten mit niedriger Metastasenlast verbesserte die lokale Radiotherapie das 3-Jahres-Überleben signifikant von 73 auf 81% (HR 0,68; $p = 0,007$). Nebenwirkungen vom Grad 3 oder 4 wurden bei 5% der Patienten während der Radiotherapie und bei 4% nach der Radiotherapie beobachtet, ohne dass Unterschiede zwischen den Fraktionierungen auftraten.

Schlussfolgerung der Autoren Im Gesamtkollektiv der Patienten mit neu diagnostiziertem und bereits metastasiertem Prostatakarzinom verbesserte die lokale Radiotherapie der Prostata das Gesamtüberleben nicht. Bei Patienten mit niedriger Metastasenlast erzielte die lokale Radiotherapie eine signifikante Überlebensverlängerung und ist hier als eine Standardtherapie anzusehen.

Kommentar

Nachdem wir beim Nierenzellkarzinom erst kürzlich gelernt haben, dass die zusätzliche Nephrektomie keinen Überlebensvorteil im Vergleich zur alleinigen Sunitinib-Therapie [1] erzielt, zeigt die STAMPEDE-Studie einen hoch signifikanten und klinisch relevanten Überlebensvorteil durch die Bestrahlung der Prostata, wenn die Metastasenlast bei Primärdiagnose als niedrig eingeschätzt wird. Einige Fragen sind dabei noch offen und sollen adressiert werden:

1. Ist die Evidenz der STAMPEDE Studie ausreichend, um die klinische Praxis ändern zu können oder müssen?

Obwohl tatsächlich „nur“ eine positive randomisierte Studie vorliegt, so gibt es doch eine breite und insbesondere konsistente Evidenzbasis für eine lokale Therapie der Prostata in der metastasierten Situation. Präklinische Daten

stützen die Hypothese, dass der Primärtumor in der Prostata eine relevante Rolle im Prozess der Metastasierung einnimmt [2]. Ebenso zeigen phylogenetische Analysen von Patienten, die am metastasierten Prostatakarzinom verstarben, die Rolle des Primärtumors als Quelle für eine fortschreitende Metastasierung [3]. Retrospektive populationsbasierte Studien auf Basis der SEER- und NCDB-Datenbanken zeigten übereinstimmend ein verbessertes krebspezifisches Überleben und Gesamtüberleben [4–7]. Selbstverständlich blieben aber die Kriterien der Patientenselektion für oder gegen eine lokale Therapie in diesen Studien unbekannt, was deren Interpretation einschränkt.

Erfreulicherweise sind wir aber heute in der glücklichen Lage, dass zwei randomisierte Studien diese Frage adressierten und auch konsistente Ergebnisse zeigten. Die STAMPEDE-Studie ist oben beschrieben und konnte ein hochsignifikant verbessertes 3-Jahres-Überleben von absolut 8% mit einem HR von 0,68 erzielen, wenn Patienten eine geringe Metastasenlast hatten [8]. Obwohl die zweite Studie formalstatistisch negativ bezüglich unserer Fragestellung war, so zeigte die HORRAD-Studie eigentlich identische Ergebnisse wie die STAMPEDE-Studie [9]. Auch in der HORRAD-Studie wurde randomisiert der Stellenwert der lokalen Radiotherapie der Prostata zusätzlich zur Androgendeprivation bei ossär-metastasiertem Prostatakarzinom mit einem PSA von mindestens 20 ng/ml untersucht: bei Vorhandensein von weniger als 5 Knochenmetastasen betrug die HR bezüglich Gesamtüberleben 0,68, identisch zur STAMPEDE-Studie. Es überrascht aber nicht, dass bei insgesamt nur 432 randomisierten Patienten keine statistische Signifikanz erreicht werden konnte.

Bei guter präklinischer Rationale und übereinstimmenden Daten aus populationsbasierten Analysen und zwei randomisierten Studien sollte die aktuelle Evidenzlage daher ausreichend sein, um einen neuen Therapiestandard zu propagieren. Schließlich noch eine Analogie zum Abschluss unserer Argumentation: Beim lokal fortgeschrittenen, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom ist eine Durvalumab-Erhaltungstherapie auf der Basis einer einzigen randomisierten Studie zugelassen worden, die eine Verbesserung des Gesamtüberlebens mit einer HR von ebenso 0,68 zeigte [10].

2. Wie sollen wir nun Patienten mit neu diagnostiziertem Prostatakarzinom für eine lokale Radiotherapie selektieren?

Auf den ersten Blick scheint die Frage einfach zu beantworten: Der Überlebensvorteil wurde in einer geplanten Subgruppenanalyse von Patienten mit niedriger Metastasenlast beobachtet, die definiert war mit maximal drei Knochenmetastasen, lokalisiert in der Wirbelsäule oder im Becken, sowie dem Fehlen von viszerale Metastasen. Hinzuweisen ist an dieser Stelle aber darauf, dass die Charakteristika der Patienten mit sog. niedriger Metastasenlast einer-

seits ein sehr hohes Risikoprofil zeigen, da >80% der Patienten ein Tumorstadium cT3–4 hatten und etwa 80% einen Gleason-Score von 8–10. Darüber hinaus erscheint uns die Metastasenlast nicht so niedrig, wenn fast 2/3 der Patienten Lymphknotenmetastasen aufwiesen und der mediane PSA-Wert etwa 50 ng/ml betrug (maximal sogar 1706 ng/ml). Eine retrospektive SEER-Analyse postuliert, dass sich der Vorteil einer lokalen Therapie der Prostata auf Patienten mit Knochenmetastasen und einem maximalen PSA-Wert von bis zu 60 ng/ml erstrecken würde [11]. Diese Diskrepanz zwischen niedriger Metastasenlast, definiert durch die Anzahl an Knochen- und viszerale Metastasen einerseits und dem hohen PSA-Wert andererseits, lässt sich vermutlich durch das Staging der STAMPEDE-Studie erklären. Denn das Ausmaß der Metastasierung wurde mittels Skelettszintigraphie, CT oder MRT bestimmt. Cholin-PET oder gar PSAMA-PET waren nicht verfügbar. Da der Stellenwert der PET zur Diagnose einer „niedrigen Metastasenlast“ unbekannt ist [12, 13], sollte die Indikation zur lokalen Therapie daher streng nach CT-, MRT- und Skelettszintigraphie-Kriterien gestellt werden.

Auch ältere Patienten und Patienten mit Komorbiditäten sollten konsequent für eine lokale Therapie vorgesehen werden, da sich die Überlebenskurven bereits nach nur 3 Jahren um absolut 8% unterscheiden.

3. Wie sollte die lokale Radiotherapie durchgeführt werden?

„Backbone“ der Therapie ist bei metastasierter Erkrankung eine Androgendeprivation. Lediglich 18% der Patienten wurden zusätzlich zur Androgendeprivation mit Docetaxel chemotherapiert und die STAMPEDE-Studie lässt keinen Schluss darüber zu, ob die Effektivität der lokalen Therapie durch eine Docetaxel-Therapie beeinflusst wird. Grundsätzlich kann allerdings eine Docetaxel-Therapie bei niedriger Metastasenlast auch kritisch bezüglich des Nutzen-Toxizitäts-Profiles bewertet werden [14]. Auch Arbirateron zusätzlich zur Androgendeprivation ist eine Option in der Primärsituation [15], aber auch hier fehlen Daten zur Kombination mit lokaler Radiotherapie der Prostata. Aktuell kann folglich eine multimodale Therapie, bestehend aus Androgendeprivation und lokaler Bestrahlung, als guter Standard angesehen werden.

Bezüglich Dosierung und Fraktionierung der Bestrahlung waren die verwendeten Schemata aus der Primärtherapie unbekannt: 55 Gy in 20 Sitzungen über 4 Wochen sowie 36 Gy in 6 wöchentlichen Fraktionen. Beide Schemata zeichneten sich durch eine exzellente Verträglichkeit aus. Sowohl bezüglich des Gesamtüberlebens als auch bezüglich des RFS zeigt sich allerdings eine Tendenz zur Überlegenheit der täglichen Bestrahlung. Die Autoren schlagen in der Diskussion sogar vorsichtig vor, die „voll-dosierte“ Fraktionierung der CHHiP-Studie – 60 Gy in 20 Fraktionen – auch

in der metastasierten Situation zu verwenden. Ob möglicherweise eine lokale Behandlung der (Oligo-)Metastasen das Überleben gegenüber der Bestrahlung der Prostataregion allein weiter verbessern kann, ist aktuell unklar, bedarf aber sicherlich eines optimalen Stagings und der Überprüfung in entsprechenden Studien [16].

4. Wie verhält es sich mit der lokalen Chirurgie?

Dass die radikale Prostatektomie eine effektive Lokaltherapie für das noch nicht metastasierte Prostatakarzinom darstellt, ist unzweifelhaft. Und entsprechend wurden in den oben zitierten populationsbasierten Studien auch Patienten tatsächlich behandelt. Dennoch sprechen aber viele Gründe für die lokale perkutane Radiotherapie als Therapiestandard, der konsequent befolgt werden sollte. (1) In den retrospektiven, populationsbasierten Studien waren jeweils nur sehr (zu) wenige operierte Patienten enthalten: 375 Patienten in der aktuellsten SEER-Auswertung [11] sowie 294 Patienten in der aktuellsten NCDB-Analyse [5]. (2) Die Operation ist im Vergleich zur perkutanen Radiotherapie gerade im frühen Verlauf mit vermehrten urogenitalen Nebenwirkungen verbunden [17]. Im Hinblick auf das metastasierte Setting und die begrenzte Lebenserwartung ist das durchaus relevant. (3) Eine effektive Systemtherapie in Form der Androgendeprivation ist neben der lokalen Radiotherapie evident. Aktuelle Studien untersuchen eine weitere Intensivierung der Systemtherapie, z. B. mit Arbirateron (z. B. NCT01957436); die Wirksamkeit der Chirurgie in einem solchen multimodalen Konzept muss erst noch untersucht werden. (4) „Last but not least“ hat, wie oben angeführt, eine einzige große randomisierte Studie einen neuen Therapiestandard begründen können. In der STAMPEDE-Studie war die lokale Intervention eine perkutane Radiotherapie und das gilt es, im Konzept der evidenzbasierten Medizin zu berücksichtigen.

Fazit

Patienten mit einem neu diagnostizierten, bereits fern metastasierten Prostatakarzinom und relativ geringer Metastasenlast sollten multimodal neben einer Androgendeprivation mit einer lokalen Radiotherapie der Prostata behandelt werden.

Matthias Guckenberger, Zürich

Interessenkonflikt M. Guckenberger gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- Méjean A et al (2018) Sunitinib alone or after nephrectomy in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 379:417–427
- Kaplan RN et al (2005) VEGFR1-positive haematopoietic bone marrow progenitors initiate the pre-metastatic niche. *Nature* 438:820–827
- Gundem G et al (2015) The evolutionary history of lethal metastatic prostate cancer. *Nature* 520:353–357
- Culp SH, Schellhammer PF, Williams MB (2014) Might men diagnosed with metastatic prostate cancer benefit from definitive treatment of the primary tumor? A SEER-based study. *Eur Urol* 65:1058–1066
- Löppenberg B et al (2017) The impact of local treatment on overall survival in patients with metastatic prostate cancer on diagnosis: A national cancer data base analysis. *Eur Urol* 72:14–19
- Rusthoven CG et al (2016) Improved survival with prostate radiation in addition to androgen deprivation therapy for men with newly diagnosed metastatic prostate cancer. *J Clin Oncol* 34:2835–2842
- Leyh-Bannurah S-R et al (2017) Local therapy improves survival in metastatic prostate cancer. *Eur Urol* 72:118–124
- Parker CC et al (2018) Radiotherapy to the primary tumour for newly diagnosed, metastatic prostate cancer (STAMPEDE): A randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 392:2353–2366
- Boevé LMS et al (2018) Effect on survival of androgen deprivation therapy alone compared to androgen deprivation therapy combined with concurrent radiation therapy to the prostate in patients with primary Bone metastatic prostate cancer in a prospective Randomised clinical trial: Data from the HRRAD trial. *Eur Urol*. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2018.09.008>
- Antonia SJ et al (2018) Overall survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in stage III NSCLC. *N Engl J Med* 379:2342–2350
- Pompe RS et al (2018) Survival benefit of local versus no local treatment for metastatic prostate cancer—Impact of baseline PSA and metastatic substages. *Prostate* 78:753–757
- Wong HS et al (2018) Comparative study between ⁶⁸Ga-prostate-specific membrane antigen positron emission tomography and conventional imaging in the initial staging of prostate cancer. *J Med Imaging Radiat Oncol* 62:816–822
- Dyrberg E et al (2018) ⁶⁸Ga-PSMA-PET/CT in comparison with ¹⁸F-fluoride-PET/CT and whole-body MRI for the detection of bone metastases in patients with prostate cancer: a prospective diagnostic accuracy study. *Eur Radiol*. <https://doi.org/10.1007/s00330-018-5682-x>
- Gravis G et al (2018) Burden of metastatic castrate naive prostate cancer patients, to identify men more likely to benefit from early Docetaxel: Further analyses of CHAARTED and GETUG-AFU15 studies. *Eur Urol* 73:847–855
- James ND et al (2017) Abiraterone for prostate cancer not previously treated with hormone therapy. *N Engl J Med* 377:338–351
- Ost P et al (2017) Surveillance or metastasis-directed therapy for Oligometastatic prostate cancer recurrence: A prospective, randomized, Multicenter phase II trial. *J Clin Oncol* 36:446–453
- Donovan JL et al (2016) Patient-reported outcomes after monitoring, surgery, or radiotherapy for prostate cancer. *N Engl J Med* 375:1425–1437



Management immunologischer Nebenwirkungen von Patienten, die mit Immun-Checkpoint-Inhibitoren behandelt werden: ASCO Clinical Practice Guideline Summary

Mechthild Krause¹

Online publiziert: 15. Februar 2019
© Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2019

Hintergrund Information über spezifische Toxizitäten von Immun-Checkpoint-Inhibitoren und Empfehlungen für deren Behandlung. Die Bezeichnung „Immuntherapie“ meint im Folgenden immer Immun-Checkpoint-Inhibitoren.

Methoden Die hier zu kommentierende Leitlinie [1] wurde von einer multidisziplinären Leitlinienkommission entwickelt. Es wurden eine systematische Literaturrecherche und ein Konsensusprozess durchgeführt. Einbezogen wurden Leitlinien, systematische Übersichtsarbeiten und Metaanalysen sowie randomisierte kontrollierte Studien und Fallserien, die zwischen 2000 bis 2017 veröffentlicht wurden.

Ergebnisse Insgesamt wurden 204 Publikationen einbezogen. Ein Großteil der Erkenntnisse erfolgte aus systematischen Reviews, Beobachtungsdaten, Konsensusleitlinien, Fallsammlungen und Fallberichten. Da qualitativ hochwertige Daten über das Management immunbezogener Nebenwirkungen nicht verfügbar sind, basieren die Empfehlungen auf einem Expertenkonsens. Es werden Empfehlungen für Diagnostik und Therapie spezifischer organbezogener Toxizitäten vorgestellt.

Schlussfolgerungen der Autoren Therapieempfehlungen differieren je nach betroffenem Organ, die Immuntherapie sollte aber in aller Regel bei Grad-1-Toxizitäten nicht unterbrochen, die Toxizitäten jedoch eng kontrolliert wer-

den. Ausnahmen bilden neurologische, hämatologische und kardiale Toxizitäten. Bei den meisten Grad-2-Toxizitäten sollte eine Therapieunterbrechung mit dem Ziel der Wiederaufnahme bei einer Rückbildung zu Grad-1-Nebenwirkungen in Betracht gezogen werden. Kortikosteroide können verabreicht werden. Grad-3-Toxizitäten rechtfertigen im Allgemeinen die Aussetzung der Immuntherapie und die Einleitung einer Therapie mit hochdosierten Kortikosteroiden (Prednison 1–2 mg/kg/Tag oder Methylprednisolon 1–2 mg/kg/Tag) über einen Zeitraum von mindestens 4–6 Wochen ausschleichend. In refraktären Fällen können immunsuppressive Therapien, z. B. mit Infliximab, erforderlich werden. Im Allgemeinen wird ein dauerhafter Abbruch der Immuntherapie bei Toxizitäten vom Grad 4 empfohlen, mit Ausnahme von Endokrinopathien, die durch Hormonersatz kontrolliert werden (weitere Informationen: www.asco.org/supportive-care-guidelines, www.asco.org/guidelineswiki)

Kommentar

Immun-Checkpoint-Inhibitoren haben mit rasanter Geschwindigkeit Einzug in die onkologische Therapie verschiedener Tumorarten gefunden. Der Wirkmechanismus ist eine Blockade von Signaltransduktionen („checkpoints“), die die Immunantwort des humanen Organismus kontrollieren. Checkpoint-Proteine wie CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4) und PD-1 (programmed cell death protein 1) sind auf der Oberfläche zytotoxischer T-Zellen exprimiert. Die zugehörigen Liganden sind CD80/CD86 („cluster of differentiation“) für CTLA-4 und PDL-1 („programmed death-ligand“ 1) für PD-1. Die Interaktion der Liganden mit ihrem Rezeptor kann Tumorzellen helfen, den zytotoxischen T-Zell-vermittelten Tod der Tumorzellen zu verhindern. Immun-Checkpoint-Inhibitoren verhindern die Bindung der Liganden an den Rezeptor und unterbrechen damit die Signaltransduktion.

Originalpublikation Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, Atkins MB (2018) Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: American society of clinical oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 36 (17): 1714–1768

✉ Prof. Dr. med. Mechthild Krause
Mechthild.krause@uniklinikum-dresden.de

¹ Klinik für Strahlentherapie, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Fetscherstr. 74, 01307 Dresden, Deutschland

Im Zusammenhang mit der Strahlentherapie werden Immun-Checkpoint-Inhibitoren bisher bei einigen Tumorarten sequenziell appliziert. In palliativen Therapiesituationen werden aber durchaus bereits heute gleichzeitige Applikationen in der klinischen Versorgung durchgeführt. Beide Sequenzen erfordern vom Radioonkologen, selbst wenn er die Immuntherapie nicht selbst durchführt, ein spezifisches Wissen einerseits über die Art der zu erwartenden Toxizität sowie andererseits über die Grundprinzipien des Umgangs mit solchen Nebenwirkungen. Solche Kenntnisse sind ebenso für die notwendigen engen Absprachen mit gleichzeitig oder vor- oder nachbehandelnden Kollegen anderer Fächer, die eine Immuntherapie durchführen, essenziell.

Die Publikation gibt Empfehlungen zur Handhabung von Toxizitäten, die bei bisherigen systemischen Therapien wie Chemotherapien oder molekular wirksamen Substanzen kaum bekannt waren. Für verschiedene Organe und Organsysteme (Haut, gastrointestinales System, Lunge, endokrine Organe, muskuloskelettales System, Niere, Nervensystem, hämatologisches System, kardiovaskuläres System und Augen) werden detaillierte Empfehlungen zur Aufklärung der Patienten vor Beginn der Therapie, zum Ausschluss von Patienten mit bestimmten Vorerkrankungen, für die diagnostische Abklärung bei Auftreten von Symptomen sowie für die Behandlung entsprechend der Ausprägung der Toxizität abgegeben. Ebenso ist für jedes Organsystem und jede Toxizitätsausprägung eine Empfehlung zur Fortsetzung oder Unterbrechung der Immuntherapie enthalten.

Im Studienregister ClinicalTrials.gov finden sich derzeit 21 laufende oder gerade abgeschlossene Studien zur Kombination von Immun-Checkpoint-Inhibitoren mit Bestrahlung, was die zunehmende Bedeutung dieser Therapie für unser Fach unterstreicht. Obwohl naturgemäß ein hoher Evidenzgrad für das Management der Nebenwirkungen von Immun-Checkpoint-Inhibitoren fehlt, bietet die ASCO (American Society of Clinical Oncology)-Empfehlung eine extrem wertvolle Grundlage für klinische Diagnostik- und Therapieentscheidungen.

Ein einheitliches Vorgehen beim Auftreten von Nebenwirkungen, basierend auf einem Expertenkonsensus,

sichert gleichzeitig eine Verbesserung der Datenlage für zukünftige Optimierungen solcher Leitlinien. Dazu ist es notwendig, die entsprechenden Patienten an den Behandler zu binden und auch über die Immuntherapie hinaus regelmäßig zu sehen. Die Nebenwirkungen sollten dabei gut nach CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events, derzeit Version 5.0) dokumentiert werden. Gleichzeitig ist es notwendig, bei Auftreten bisher unbekannter Nebenwirkungen bei neuen (oder bekannter) Medikamenten die entsprechenden Behörden (in Deutschland: Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, BfArM) zu informieren. Ergänzend wurde von der DEGRO (Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie) in 2018 eine Stellungnahme zur Kombination von Immuntherapien mit der Strahlentherapie publiziert, die spezifisch mögliche Interaktionen oder gegenseitige Verstärkung von Nebenwirkungen bewertet [2].

Mechthild Krause, Dresden

Interessenkonflikt M. Krause gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, Atkins MB, Brassil KJ, Caterino JM, Chau I, Ernstoff MS, Gardner JM, Ginex P, Hallmeyer S, Holter Chakrabarty J, Leighl NB, Mammen JS, McDermott DF, Naing A, Nastoupil LJ, Phillips T, Porter LD, Puzanov I, Reicher CA, Santomaso BD, Seigel C, Spira A, Suarez-Almazor ME, Wang Y, Weber JS, Wolchok JD, Thompson JA, National Comprehensive Cancer Network (2018) Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: American society of clinical oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 36(17):1714–1768. <https://doi.org/10.1200/jco.2017.77.6385>
2. Eckert F, Fietkau R, Fokas E, Gaipl U, Hecht M, Krause M (2018) Stellungnahme zur Strahlentherapie in Kombination mit Immuntherapie. https://www.degro.org/wp-content/uploads/2018/02/20180203_DEGRO-Stellungnahme-zur-Strahlentherapie-in-Kombination-mit-Immuntherapie_FINAL.pdf. Zugegriffen: 8. Dez. 2018



Patienten mit metastatischer Rückenmarkskompression profitieren von rascher multidisziplinärer Diagnostik und Behandlung

Carsten Nieder¹

Online publiziert: 14. Februar 2019
© Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2019

Fragestellung und Hintergrund Die Rückenmarkskompression durch einen metastasierten Primärtumor, z. B. ein Bronchial- oder Prostatakarzinom, kann zu erheblichen Funktionseinschränkungen und Konsequenzen für den weiteren Verlauf der Erkrankung führen, insbesondere wenn die Diagnose zu spät gestellt wird oder die Therapie nicht optimal auf die Situation zugeschnitten ist. Das Spektrum der klinischen Präsentationen reicht von mild symptomatischen Formen, die manchmal das erste Zeichen der Tumorerkrankung sein können, bis zur Paraplegie bei Patienten mit weit fortgeschrittener, bereits intensiv therapierter Erkrankung. Dementsprechend variiert auch die Lebenserwartung, die wenige Wochen oder mehrere Jahre betragen kann. Das Konzept der oligometastasierten Erkrankung wird zunehmend auch in dieser Situation berücksichtigt. Unterschiede in der lokalen Tumormasse und Stabilität der betroffenen Wirbel fließen ebenfalls in den Entscheidungsprozess ein. Diese komplexen Szenarien sind bereits in der Vergangenheit interdisziplinär und individualisiert angegangen worden. Neue Entwicklungen wurden jetzt von einer Expertengruppe in einer aktuellen Übersichtsarbeit vorgestellt [1].

Material und Methodik Es wurden englischsprachige Publikationen, die bis Juli 2018 erschienen waren, in MEDLINE und der Cochrane-Datenbank für systematische Reviews identifiziert und für die Auswertung herangezogen.

Ergebnisse Die klinische Präsentation, Diagnostik und Therapie (Steroide, analgetische und symptomatische Behandlung, Operation, Strahlentherapie, Rehabilitation, psy-

chosoziale Aspekte, Palliativmedizin) werden vorgestellt, ebenso der „spinal instability neoplastic score“ (SINS), Bilsky-Grad und prognostische Modelle. Die Autoren bevorzugen eine Dexamethason-Dosis von 10 mg als i.v. Bolus, gefolgt von 4–6 mg i.v. alle 6 h. Typischerweise erfolgt dann nach Ende der Strahlentherapie ein schrittweises Ausschleichen über einen Zeitraum von 2 Wochen. Es wird auf ein bereits 2017 in derselben Zeitschrift veröffentlichtes Entscheidungsmodell zurückgegriffen, das auf der Basis von neurologischen, onkologischen, mechanischen und systemischen Faktoren (NOMS) Empfehlungen ausspricht, wann unterschiedliche chirurgische und radiotherapeutische Interventionen erwogen werden sollten. Indikationen zur stereotaktischen Strahlentherapie und Rebestrahlung werden diskutiert. Weiterhin wird vorgeschlagen, flächendeckend multidisziplinäre Tumorkonferenzen für spinale Tumoren zu etablieren, um die Wahl der optimalen Behandlung zu erleichtern.

Schlussfolgerung der Autoren Eine rasche Diagnose und Behandlung unter Einbeziehung multidisziplinärer Diskussionsbeiträge sind von entscheidender Bedeutung.

Kommentar

Die Arbeit schafft einen erfolgreichen Spagat zwischen kurzer Zusammenfassung und Diskussion der wichtigsten Studien und Entscheidungsmodelle, wobei der Fokus mehr auf Multidisziplinarität als auf der Strahlentherapie liegt. Ähnliche Übersichten wurden auch bereits in der jüngeren Vergangenheit von anderen Gruppen publiziert [2]. Da auch jetzt nur auf bereits veröffentlichte Daten zurückgegriffen werden konnte, bleiben die bekannten Kontroversen, z. B. zum Thema Fraktionierung der Strahlentherapie, ungelöst. Zu nennen sind in diesem Zusammenhang die postoperative Bestrahlung (weiterhin das traditionelle Regime mit 10 Fraktionen von 3 Gy oder extrem hypofraktionierte stereotaktisch?) und die primäre prognoseadaptierte Bestrahlung (Einzeit 8 Gy, Fraktionierung über eine Wo-

Originalpublikation Lawton AJ, Lee KA, Cheville AL et al (2019) Assessment and management of patients with metastatic spinal cord compression: a multidisciplinary review. *J Clin Oncol* 37:61–71

✉ Prof. Dr. med. Carsten Nieder
carsten.nieder@nlsh.no

¹ Nordland Hospital Trust, 8092 Bodø, Norwegen

che, zwei Wochen usw.; [3]). So erfreulich es natürlich ist, dass unser Fach hervorragende Beiträge zur lokalen Kontrolle leisten kann, darf man nicht vergessen, die Gesamtsituation der betroffenen Patienten im Blick zu behalten. Ein guter Funktionsstatus, die Möglichkeit, eine effektive systemische Kontrolle zu erzielen, und die Erhaltung einer Lebensqualität, die den Wünschen der Patienten so nahe wie möglich kommt, sind wichtige Aspekte. Prospektive longitudinale Daten zur Lebensqualität belegen, dass eine primäre Strahlentherapie diesen Endpunkt signifikant verbessert, selbst mit kurzer Fraktionierung [4]. Dem Aufruf der Autoren zur multidisziplinären Kooperation, trotz der häufigen Notwendigkeit eines raschen Handelns, kann man sich nur anschließen.

Fazit

Auch Patienten mit metastatischer Rückenmarkskompression profitieren von den zahlreichen Fortschritten, die alle an der Behandlung beteiligten onkologischen Disziplinen erzielt haben. Der Hauptvorteil der hier besprochenen Übersichtsarbeit ist die im Alltag rasch zugängliche Information zu SINS-Score, Bilsky-Grad und NOMS-Diagramm.

Carsten Nieder, Bodø, Norwegen

Interessenkonflikt C. Nieder gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Lawton AJ, Lee KA, Cheville AL et al (2019) Assessment and management of patients with metastatic spinal cord compression: A multidisciplinary review. *J Clin Oncol* 37:61–71
2. Spratt DE, Beeler WH, de Moraes FY et al (2017) An integrated multidisciplinary algorithm for the management of spinal metastases: An International Spine Oncology Consortium report. *Lancet Oncol* 18:e720–e730
3. Rades D, Šegedin B, Conde-Moreno AJ et al (2016) Radiotherapy with 4 Gy \times 5 versus 3 Gy \times 10 for metastatic epidural spinal cord compression: Final results of the SCORE-2 trial (ARO 2009/01). *J Clin Oncol* 34:597–602
4. Lee KA, Dunne M, Small C et al (2018) (ICORG 05-03): prospective randomized non-inferiority phase III trial comparing two radiation schedules in malignant spinal cord compression (not proceeding with surgical decompression); The quality of life analysis. *Acta Oncol* 57:965–972