



Kombinierte Immuntherapie für Patienten mit Hirnmetastasen eines malignen Melanoms: Deeskalation nur unter kontrollierten Bedingungen und engmaschiger Bildgebung

Carsten Nieder¹

Online publiziert: 29. Oktober 2018
© Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2018

Fragestellung und Hintergrund Die Immuntherapie mit Checkpoint-Inhibitoren („cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4“ [CTLA4], „programmed cell death protein 1“ [PD-1]) ist zu einer Standardtherapie des metastasierten malignen Melanoms geworden. Diese Erkrankung metastasiert häufig ins Gehirn und wurde dort bisher hauptsächlich neurochirurgisch oder strahlentherapeutisch behandelt. In letzter Zeit mehren sich Veröffentlichungen zur alleinigen Systemtherapie, insbesondere bei Patienten mit simultaner extrakranieller Metastasierung und kleineren, typischerweise asymptomatischen Hirnmetastasen. Die australische Multizenterstudie untersuchte ein solches Konzept bei Patienten ohne vorherige Lokaltherapie ($n=79$, von 2014–2017; [1]).

Patienten und Methode Alle Patienten waren in gutem Allgemeinzustand (ECOG-Status 0–2) und hatten mindestens eine intrakranielle Zielläsion (5–40 mm in der kontrastverstärkten Magnetresonanztomographie, MRT). Randomisiert wurde zwischen Nivolumab/Ipilimumab (Gruppe A, 4 Zyklen, Intervall 3 Wochen, danach Nivolumab alle 2 Wochen) oder Nivolumab als Monotherapie (Gruppe B, identische Dosierung mit 3 mg/kg, alle 2 Wochen). Eine kleine dritte Kohorte (Gruppe C, $n=16$) hatte bereits eine Lokaltherapie erhalten und/oder Symptome und/oder leptomeningeele Metastasen. Die Prognose dieser Patienten wurde als ungünstig eingestuft. Hier erfolgte eine Nivolumab-Monotherapie. Primärer Endpunkt war die beste intrakranielle Response nach 12 oder mehr Wochen (bestätigte komplette

oder partielle Remission nach RECIST 1.1 ohne zentrale Begutachtung). In allen Kohorten war das mediane Alter <65 Jahre. Die meisten Patienten hatten multiple Hirnmetastasen (maximal 31 % singular). Jeweils mindestens 75 % hatten extrakranielle Metastasen und jeweils über 50 % eine BRAF-Mutation im Tumor. Eine BRAF/MEK-gerichtete Therapie war zuvor bei <25 % erfolgt, außer in Gruppe C (75 %).

Ergebnisse Die mediane Nachbeobachtung lag bei 17 Monaten. Der primäre Endpunkt Remission wurde bei 16 von 35 Patienten mit der Kombinationstherapie erreicht (Gruppe A, 46 %). In Gruppe B waren es nur 20 und 76 % hatten eine Progression (40 % in Gruppe A). Nahezu alle Responder waren zum Zeitpunkt der Analyse weiterhin in Response. Nur 5 Patienten hatten ein diskordantes Ansprechen intra- und extrakraniell. Meistens wurden übereinstimmende Größenänderungen gesehen. In Arm C gab es nur einen Responder (6 %). Das mediane intrakranielle progressionsfreie Überleben war in Gruppe A noch nicht erreicht (2,5 Monate in Gruppe B) und war besser bei geringer intrakranieller Tumorlast (Summe der Durchmesser der Läsionen <20 mm). Zum Zeitpunkt der Progression lag meist ein Wachstum sowohl von intra- als auch extrakraniellen Metastasen vor. Außerdem progredierte dann sowohl die bekannten als auch neu aufgetretene intrakranielle Läsionen. Die 1-Jahres-Überlebensrate betrug 50–60 %, außer in Gruppe C (zirka 33 %), wobei die Kaplan-Meier-Kurven in der Publikation nur für maximal 24 Monate gezeigt wurden. Die kombiniert behandelte Gruppe A wies höhere Nebenwirkungsraten auf (54 % Grad 3, oft Kolitis und Diarrhoe), weshalb 26 % die Therapie beendeten. Behandlungsrelatierte Todesfälle wurden nicht registriert. Bei vorangegangener BRAF/MEK-gerichteter Therapie waren die Ergebnisse schlechter als in der Erstlinie.

Originalpublikation Long GV, Atkinson V, Lo S et al (2018) Combination nivolumab and ipilimumab or nivolumab alone in melanoma brain metastases: a multicentre randomised phase 2 study. *Lancet Oncol* 19:672–681

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

¹ Nordland Hospital Trust, 8092 Bodø, Norwegen

Schlussfolgerung der Autoren Eine Immuntherapie ist auch bei Hirnmetastasen aktiv. Die Kombinationsbehandlung

sollte als eine Option in der Erstlinientherapie angesehen werden, falls unbehandelte und asymptomatische Läsionen vorliegen.

Kommentar

Die Studie inkludierte – abgesehen von Arm C, der wegen der Heterogenität, der niedrigen Patientenzahl und der Responderate nicht im Detail kommentiert werden muss – 60 auswertbare Patienten in gutem Allgemeinzustand mit initial asymptomatischen, noch nicht lokal therapierten Hirnmetastasen, von denen aber einige mit BRAF/MEK-Hemmern vorbehandelt waren. Für solche Patienten wäre es generell optimal, wenn während des gesamten Krankheitsverlaufs keine neurologischen Symptome aufträten, wenig Behandlung erforderlich wäre und allenfalls geringe behandlungsbedingte Nebenwirkungen erzeugt würden.

Es erscheint prinzipiell verständlich, dass man sich fragt, ob die ohnehin meist indizierte systemische Therapie (mindestens 75 % hatten auch extrakranielle Metastasen) vielleicht „nebenbei“ nicht auch die Hirnmetastasen kontrollieren kann. Wie in einem kürzlich publizierten Kommentar kritisiert wurde, könnte aber eine solche Deeskalation, d. h. der Verzicht auf lokale Maßnahmen in der Erstlinie, dazu führen, dass ein Teil der Patienten als Folge einer Progression oder dann auch Einblutung symptomatisch wird [2]. Selbst mit der Kombinationstherapie betrug die Progressionsrate 40 %. Andererseits waren viele der beobachteten Responder relativ lang anhaltend, wobei bemerkt werden muss, dass die Kaplan-Meier-Kurven zu diesem Endpunkt sogar nur für 18 Monate gezeigt wurden (Überleben: 24 Monate). Es stellt sich also die Frage nach dem größeren Risiko: Über- oder Unterbehandlung? Bei initialer regelhafter Lokaltherapie, die heute vermutlich oft als alleinige Radiochirurgie angeboten wird, werden die Responder auf eine Immuntherapie (46 %) zunächst einmal übersorgt, weil sie ja auf längere Sicht ohnehin ohne Symptome bleiben würden. Träten dann Radionekrosen oder andere strahlentherapieassoziierte Nebenwirkungen auf, hätten sie sogar einen Nachteil. Es wäre also wünschenswert, diese Responder in Zukunft vorab zu identifizieren.

Einstweilen wird nun eine Studie geplant (NCT03340129), bei der in der Erstlinie Ipilimumab/Nivolumab gegeben wird und Non-Responder (6 Wochen nach Start der Immuntherapie) eine Salvage-Strahlentherapie erhalten. Symptomatische Patienten oder solche, die mit Kortikosteroiden versorgt werden, eignen sich für solche Ansätze allerdings nicht. Die Publikation der hier diskutierten australischen Studie lässt offen, ob Patienten mit Metastasen im Hirnstamm oder in supratentoriellen eloquenten Regionen teilgenommen haben. Parallel dazu rekrutierte in den Vereinigten Staaten von Amerika die

Check-Mate-204-Studie (Phase II) Patienten, die ebenfalls bei asymptomatischen und nichtvorbestrahlten Hirnmetastasen initial mit Ipilimumab/Nivolumab behandelt wurden [3]. Die Inklusionskriterien waren allerdings nicht identisch mit denen der australischen Studie, z. B. konnten andere zerebrale Metastasen vorher lokal behandelt worden sein. Es lagen auch in 77 % nur 1–2 Zielläsionen vor. Die Remissionsrate war dann etwas höher mit 55 % (Progression: 33 %). In dieser Studie wurden bessere Responderaten gesehen, wenn die PD-L1-Expression im Tumor mindestens 5 % betrug. Auch hier war das mediane intrakranielle progressionsfreie Überleben noch nicht erreicht (nach median 14 Monaten Nachbeobachtung). Die 1-Jahres-Überlebensrate betrug etwas mehr als 80 %.

Man sollte bei der Interpretation beider hier besprochener Studien im Auge behalten, dass 92 % der Patienten mit neu diagnostizierten Hirnmetastasen noch nach 2 Jahren lokal kontrolliert waren, wenn eine Radiochirurgie und Immuntherapie innerhalb von 8 Wochen erfolgten [4]. Zudem bleibt festzuhalten, dass Langzeitdaten für Ipilimumab/Nivolumab erforderlich sind, weil das mediane Überleben von Patienten mit guter Prognose allein schon bei 34 Monaten liegt [5]. Dennoch ist die kombinierte Immuntherapie ein Fortschritt in der Entwicklung systemischer Therapien für Patienten mit Hirnmetastasen eines malignen Melanoms.

Fazit

Eine Deeskalation der Therapie von Melanommetastasen im Gehirn sollte nur unter kontrollierten Bedingungen und engmaschiger Bildgebung erfolgen und wenn ein erfahrenes multidisziplinäres Team zum Schluss gekommen sein sollte, dass die Wahrscheinlichkeit einer Unterbehandlung, die bei einem weiteren Wachstum der Metastasen eine Verschlechterung des neurologischen Status mit sich führen würde, gering ist.

Carsten Nieder, Bodø, Norwegen

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

Literatur

1. Long GV, Atkinson V, Lo S et al (2018) Combination nivolumab and ipilimumab or nivolumab alone in melanoma brain metastases: a multicentre randomised phase 2 study. *Lancet Oncol* 19:672–681
2. Kruser TJ, Gondi V, Sperduto PW et al (2018) Omitting radiosurgery in melanoma brain metastases: a drastic and dangerous de-escalation. *Lancet Oncol* 19:e366

3. Tawbi HA, Forsyth PA, Algazi A et al (2018) Combined nivolumab and ipilimumab in melanoma metastatic to the brain. *N Engl J Med* 379:722–730
4. Robin TP, Breeze RE, Smith DE et al (2018) Immune checkpoint inhibitors and radiosurgery for newly diagnosed melanoma brain metastases. *J Neurooncol.* <https://doi.org/10.1007/s11060-018-2930-5>
5. Sperduto PW, Jiang W, Brown PD et al (2017) Estimating survival in melanoma patients with brain metastases: an update of the graded prognostic assessment for melanoma using molecular markers (melanoma-molGPA). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 99:812–816



Adjuvante Radiotherapie bei der multimodalen Behandlung resektabler Magenkarzinome – Kritik an den Schlussfolgerungen aus CRITICS?

Robert Michael Hermann¹ · Hans Christiansen²

Online publiziert: 29. Oktober 2018
© Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2018

Hintergrund und Fragestellung Die Intergroup-0116-Studie zeigte, dass eine adjuvante 5-FU-Chemotherapie (ChT) in Kombination mit einer Radiochemotherapie (RCT) das mediane Überleben bei primär operierten Patienten mit lokal fortgeschrittenen Magenkarzinomen (>pT1) im Vergleich zur Nachbeobachtung signifikant verbessert [1]. Allerdings hatten die meisten Patienten in dieser Studie keine ausreichende Lymphknotendissektion erhalten. Aktueller Therapiestandard ist heute die perioperative ChT mit Fluoropyrimiden + Cisplatin mit (MAGIC-Protokoll; [2]) oder ohne Epirubicin (ACCORD07; [3]). Dadurch wird die R0-Resektionsrate erhöht und die 5-Jahres-Überlebensrate (5-JÜR) im Vergleich mit einer alleinigen Operation um über 10 % signifikant verbessert, und dass, obwohl der postoperative Therapieblock nur bei ca. 50 % der Patienten appliziert werden konnte. Die vorliegende CRITICS-Studie („ChemoRadiotherapy after Inductionchemotherapy In Cancer of the Stomach“) kombinierte nun beide Therapiestrategien miteinander, um den Stellenwert der postoperativen RCT im Kontext einer perioperativen ChT zu evaluieren.

Studienziel und -design Ziel der prospektiv randomisierten Studie war der Nachweis, dass eine adjuvante RCT im Rahmen einer perioperativen Therapie die 5-JÜR von 40 auf 50 % signifikant verbessert. Einschlusskriterien waren potenziell kurativ resezierbare Magenkarzinome der Sta-

dien IB–IVA und Adenokarzinome des ösophagogastralen Übergangs mit Lokalisation überwiegend im Magen (Sievert II/III). Zum Staging waren eine Gastroskopie und eine Computertomographie (CT) von Thorax, Abdomen und Becken gefordert. Erst bei bildgebendem Verdacht auf eine Peritonealkarzinose wurde eine Laparoskopie obligatorisch (nur 10 % der Patienten wurden ihr tatsächlich unterzogen). Eine PET-Bildgebung war fakultativ. Bei V. a. ein T1N0-Stadium war eine Endosonographie gefordert, um dieses Tumorstadium ausschließen zu können. Vor Einleitung der präoperativen Therapie wurde 1:1 zwischen der perioperativen Chemotherapie (periChT) und der Induktionschemotherapie gefolgt von einer postoperativen Radiochemotherapie (postRCT) randomisiert. Um eine gleichmäßige Aufteilung der Risikofaktoren zwischen den Studienarmen zu gewährleisten, wurde nach Studienzentrum, histologischem Subtyp und Tumorlokalisierung stratifiziert. Die periChT bestand aus einem prä- und einem postoperativen Therapieblock von jeweils drei 21-Tage-Zyklen: Epirubicin (50 mg/m² Tag 1), Cisplatin (60 mg/m² Tag 1) oder – auf Wunsch der schwedischen Studienzentren – Oxaliplatin (130 mg/m² Tag 1) und Capecitabin (in Kombination mit Cisplatin 1000 mg/m², 2-mal täglich Tag 1–14; in Kombination mit Oxaliplatin 625 mg/m² b.i.d. Tag 1–21). Nach 2 Zyklen der präoperativen ChT wurde ein Restaging-CT durchgeführt, um einen Progress auszuschließen. Falls die präoperative ChT aufgrund von Toxizität mehr als 2 Wochen pausiert werden musste, wurde sie abgebrochen. Etwa 3–6 Wochen nach der letzten neoadjuvanten ChT wurde die Operation avisiert. Im Rahmen der Gastrektomie waren die Lymphknotenstationen 1–9 und 11 mit insgesamt mindestens 15 Lymphknoten zu entfernen (sog. D1-over-Resektion). Möglichst 5 cm makroskopischer Sicherheitsabstand nach proximal und distal wurden gefordert; mikroskopisch waren 3 cm für proximale Tumoren zum Ösophagus und 2 cm für distale Tumore zum Duodenum anzustreben. Bei proximalen Tumoren wurde eine totale Gastrektomie, bei Tumoren im mittleren Drittel eine subtotalen und bei Tumoren im distalen Drittel eine 2/3-Gastrektomie durch-

Originalpublikation Cats A, Jansen EPM, van Grieken NCT et al (2018) Chemotherapy versus chemoradiotherapy after surgery and preoperative chemotherapy for resectable gastric cancer (CRITICS): an international, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 19(5):616–628

✉ Prof. Dr. med. Robert Michael Hermann
hermann@strahlentherapie-westerstede.com

¹ Zentrum für Strahlentherapie und Radioonkologie, Mozartstr. 30, 26655 Westerstede, Deutschland

² Klinik für Strahlentherapie und Spezielle Onkologie, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland

geführt. Der postoperative Therapieblock wurde innerhalb von 4–12 Wochen nach der Operation eingeleitet. Bei Patienten im postRCT-Arm wurden normofraktioniert 45 Gy appliziert. Simultan wurde Capecitabin 575 mg/m² b.i.d. an jedem Bestrahlungstag und Cisplatin 20 mg/m² einmal wöchentlich für 5 Wochen gegeben. Die Definition des „clinical target volume“ war exakt vorgegeben. Zur Sicherung der Planungsqualität wurden die ersten 3 Patienten jedes teilnehmenden Zentrums jeweils vor Einleitung der Therapie zentral kontrolliert und ggf. korrigiert. In der Nachsorge wurden neben sehr engmaschigen klinischen Kontrollen auch in den ersten 2 Jahren halbjährlich, in den folgenden 3 Jahren einmal jährlich Restaging-CTs von Thorax, Abdomen und Becken durchgeführt. Primärer Studienendpunkt war das Gesamtüberleben; sekundäre Endpunkte waren u. a. das krankheitsfreie Überleben, die Toxizität und die Lebensqualität.

Ergebnisse Zwischen 01/2007 und 4/2015 wurden 788 Patienten aus 56 Zentren in den Niederlanden, Dänemark und Schweden randomisiert: 393 in die periChT und 395 in die postRCT. Im Median waren die Patienten 62 Jahre alt, 2/3 waren männlich. Nur bei 17 % war der Tumor im ösophago-gastralen Übergangsbereich (Siewert II und III) lokalisiert. Histologisch zeigten die Karzinome bei ca. 1/3 ein intestinales und bei ca. 1/3 ein diffuses Wachstumsmuster. Die Histologie der übrigen Patienten ist unbekannt, was in Hinblick auf die oben angeführte Stratifizierung der Randomisierung erstaunlich ist. Als präoperativen Therapieblock erhielten 90 % der Patienten eine protokollgemäße Dosierung der ChT im vorgesehenen Zeitfenster. Während dieser Zeit traten 368-mal (47 %) eine Toxizität vom Grad 3 und 130-mal (17 %) vom Grad 4 auf, es verstarben 13 Patienten (2 %). Nach der präoperativen ChT wurden 95 % der Patienten im periChT-Arm und 93 % im postRCT-Arm nach median 4 Wochen operiert. Dabei wurden 79%/83 % kurativ reseziert, die Hälfte mit einer totalen Gastrektomie, ca. 40 % mit einer subtotalen, der Rest mit anderen Eingriffen. Bei 93 % konnte eine Splenektomie, bei 98 % eine Pankreatektomie vermieden werden. Eine D1-over-Lymphadenektomie wurde bei 86 % der Patienten durchgeführt, bei nur 12 % der Patienten eine Lymphadenektomie, die nicht den Vorgaben entsprach. Eine histopathologische Komplettre-mission zeigten 7 %, fast 45 % dagegen ein pT3/4-Stadium, andererseits waren fast 50 % ypN0. Es konnten 80 % R0-reseziert werden und 10 % R1; bei dem Rest wurde der Resektionsstatus nicht mitgeteilt. Nach im Median 8 Wochen wurde bei 59%/62 % die postoperative Therapie eingeleitet. Gründe für den Verzicht auf diesen Therapieblock waren Tumorprogression, Irresektabilität, palliative Resektion in 21 % (periChT)/17 % (postRCT) und Toxizität der präoperativen ChT, postoperative Komplikationen, Ablehnung sowie schlechter Allgemeinzustand und Tod (17 %

vs. 18 %). In diesem Therapieblock erhielten drei Viertel der Patienten im periChT-Arm die protokollgemäß dosierte ChT, hingegen 90 % der Patienten im postRCT-Arm. In der Intention-to-treat-Analyse bekamen nur 46 % im periChT-Arm und 50 % im postRCT-Arm die plangemäße Therapie. Während der postoperativen Therapie traten kumulative Nebenwirkungen vom Grad 1/2 zu 40 % im periChT-Arm und zu 52 % im postRCT-Arm auf, Grad 3 aber zu 48 % vs. 41 % und Grad 4 zu 9 % vs. 4 %. Nichtfebrile Neutropenien waren häufiger bei periChT (34 % zu 4 %). Auch Neurotoxizitäten Grad 1/2 traten häufiger im periChT-Arm auf (36 % vs. 18 %), ebenso wie Alopezie (27 % vs. 14 %) oder Hand-Fuß-Syndrom Grad 1/2 (19 % vs. 7 %). Todesfälle wurden während der postoperativen Therapie nicht beobachtet. Mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von ca. 5 Jahren betrug die 5-Jahres-Überlebensrate 42 % (95 %-KI 37–48) im periChT-Arm und 40 % (95 %-KI 35–46) im postRCT-Arm (nicht signifikant). In der periChT-Gruppe erlitten 15 % lokoregionäre Rezidive vs. 11 % in der postRCT-Gruppe (nicht signifikant), 21 % vs. 25 % eine peritoneale Metastasierung, 25 % vs. 22 % Fernmetastasen und 21 % vs. 27 % multilokuläre Rezidive.

Schlussfolgerungen der Autoren Die postRCT erhöht das Gesamtüberleben im Kontext mit der periChT des primär kurativ resezierten Magenkarzinoms nicht. Insgesamt war die postoperative Patientencompliance unbefriedigend, weshalb zukünftige Studien die perioperativen Therapie-strategien optimierten sollten.

Kommentar

Diese interessante und qualitativ hochwertige Studie verfehlte bei ihrer ersten Analyse das primäre Planungsziel, nämlich die Verbesserung des Gesamtüberlebens durch die postoperative RCT um 10 % i. Vgl. zur periChT bei einer zeitgemäßen „guten“ Chirurgie: Die D1-over-Lymphadenektomie entspricht im Wesentlichen dem Vorgehen bei der D2-Lymphadenektomie in den aktuellen asiatischen Studien. Trotzdem lohnt sich eine detailliertere Betrachtung und differenzierte Diskussion der Ergebnisse, denn für die multimodale kurative Therapie des Magenkarzinoms sind sehr interessante Ergebnisse generiert worden.

1. Wenn das Gesamtüberleben durch die postRCT auch nicht verbessert wurde, so war es wenigstens vergleichbar mit der periChT. Im postoperativen Setting war die postRCT also so effektiv wie der postoperative Block der periChT, obwohl die kumulativen Dosen der simul-tanen ChT deutlich geringer waren, diese Therapiephase nur 5 statt 9 Wochen dauerte und deshalb auch – z. B. in Hinblick auf Leukopenie – weniger toxisch war. Das

- bedeutet, dass sich die postRCT als weniger zeitaufwendige und besser verträgliche adjuvante Therapie durchaus anbietet. Aktuell kann daraus aber nicht abgeleitet werden, dass generell die adjuvante RCT nach einer Induktions-ChT empfohlen werden sollte. Im Gegenteil: Die im CRITICS-Studienprotokoll und auch in TOPGEAR („Trial Of Preoperative Therapy for Gastric and EsophagoGastric Junction Adeno Carcinoma“; [4]) verwendete ChT spiegelt den Wissensstand zur Studienplanung wider. Aktuell sollte bei der perioperativen ChT auf Epirubicin verzichtet und stattdessen mit einem Taxan intensiviert werden (sog. „FLOT4“: 4 Zyklen Docetaxel 50 mg/m², Oxaliplatin 85 mg/m², Leucovorin 200 mg/m², 5-FU 2600 mg/m² Tag 1, alle 2 Wochen). Dadurch werden im präoperativen Setting mit 16 % deutlich mehr histopathologische Remissionen erzielt als nach 3 × ECF (6 %, bei gering modifizierter Capecitabin-Dosis 1250 mg/m² b.i.d. Tag 1–21 i. Vgl. zur CRITICS-Studie, hier 7 % pCR; [5]).
2. CRITICS ist die erste Studie, die den Stellenwert der adjuvanten RCT bei neoadjuvant chemotherapierten Patienten vergleichend mit der adjuvanten ChT untersucht. Nach einer primären Operation ist der Stellenwert der adjuvanten RCT (i. Vgl. zur Nachbeobachtung) in der eingangs zitierten Intergroup-0116-Studie gesichert worden, allerdings nach inadäquater Lymphadenektomie [1]. Dasselbe Protokoll wurde in einer chinesischen Studie nach D2-Lymphadenektomie und mit einer IMRT-Radiotherapie geprüft [6]. Der Kontrollarm erhielt in dieser Studie auch die ChT des experimentellen Arms. Durch die RCT wurde bei 380 Patienten das krankheitsfreie Überleben signifikant verlängert, nicht aber das Gesamtüberleben. Allerdings wurden in dieser Studie keine qualitätssichernden Maßnahmen dokumentiert.
 3. Auch eine koreanische Studie (ARTIST) verglich die postoperative RCT mit einer alleinigen postoperativen ChT, auch hier erhielten die Patienten eine D2-Lymphadenektomie [7]. Für den Kontrollarm wurden 6 Zyklen XP appliziert (Capecitabin 2000 mg/m² Tag 1–14, CDDP 60 mg/m² Tag 1, alle 3 Wochen). Die RCT wurde nach 2 Zyklen XP bis 45 Gy mit simultanem Capecitabin 1650 mg/m² über 5 Wochen gegeben, gefolgt von 2 weiteren Zyklen XP. Insgesamt 458 Patienten wurden randomisiert. Bei 75 % (XP) vs. 82 % konnte die Therapie protokollgerecht gegeben werden. Im Gesamtkollektiv wurde das krankheitsfreie Überleben durch die RCT zwar nicht signifikant verlängert, wohl aber in der Subgruppe der Patienten mit Lymphknotenmetastasen. Deshalb werden in der aktuell rekrutierenden ARTIST-II-Studie (NCT01761461), in die bis zum Jahre 2020 ca. 900 Patienten mit positiven Lymphknoten nach D2-Lymphadenektomie aufgenommen werden sollen, in der adjuvanten Situation eine Intensivierung der ChT durch Oxaliplatin und durch die adjuvante RCT geprüft.
 4. Bei der Interpretation der o. a. Daten muss berücksichtigt werden, dass – neben der anderen Therapiesituation in CRITICS im Hinblick auf die perioperative Therapie – asiatische Patienten besser von einer adjuvanten ChT zu profitieren scheinen als solche in westlichen Ländern (z. B. 10 % Verbesserung des Gesamtüberlebens durch 12 Monate Fluoropyrimidin [8] oder 6 Monate Capecitabin und Oxaliplatin [9]). Insgesamt bleibt also festzuhalten, dass in allen Studien, die die adjuvante RCT mit der adjuvanten ChT verglichen haben, beide Therapiearme onkologisch gleichwertig waren – ähnlich wie bei CRITICS im perioperativen Setting. Ob die in der postoperativen Therapie am meisten von der RCT profitierende Subgruppe (nodal-positive Patienten in der ARTIST-Studie) auch im perioperativen Setting nach einer adjuvanten RCT besser abschneidet, kann aufgrund der bislang nichtpublizierten Subgruppenanalysen der CRITICS-Studie noch nicht gesagt werden. Weiterhin ist bislang unklar, ob die Patienten nach einer R1-Resektion mehr von einer adjuvanten RCT oder von einer ChT profitieren, wie retrospektive Daten nahelegen. Ebenso fehlt noch die Publikation der Ergebnisse der Qualitätssicherung der Strahlentherapie.
 5. Ein wichtiger Gesichtspunkt bei CRITICS ist der Zeitpunkt der Randomisierung. Dieser wurde von den Autoren bewusst vor die Einleitung der präoperativen Therapie sequenz gelegt, um beide perioperativen Strategien zeitlich besser miteinander vergleichen zu können. Der präoperative Therapieblock war gut durchführbar (ca. 90 % der Patienten erhielten eine protokollgemäße ChT), und deutlich über 90 % der Patienten wurden der Operation zugeführt. Allerdings musste erwartungsgemäß die relativ hohe Drop-out-Rate von ca. 40 % der Patienten, die postoperativ überhaupt keine adjuvante Therapie mehr in Anspruch nehmen konnten, in Kauf genommen werden. Denn die Randomisierung von noch weiter therapiefähigen Patienten erst nach erfolgter Operation hätte lediglich die verschiedenen postoperativen Therapieblöcke miteinander vergleichen können und hätte deshalb wohl auch zu anderen Ergebnissen geführt, mit dem dann inhärenten Nachteil eines Selection Bias. Insgesamt ist die Planung der Studie sehr ehrlich mit diesen Aspekten umgegangen und hat deshalb für die klinische Praxis wichtige Ergebnisse generieren können.
 6. Insgesamt scheint unter dem Eindruck der hier diskutierten Studienergebnisse die Weiterentwicklung der Therapie sequenzierung sinnvoll, indem – z. B. wie beim Rektumkarzinom – der Fokus auf die präoperative Behandlung gelegt wird. Deshalb prüft derzeit die TOPGEAR-Studie („Trial Of Preoperative Therapy for Gastric and EsophagoGastric Junction Adeno Carcinoma“; [4]) den

Stellenwert der präoperativen RCT im Zusammenhang mit der periChT. Im Kontrollarm werden 3 Zyklen ECF gegeben (Epirubicin 50 mg/m² Tag 1, Cisplatin 60 mg/m² Tag 1, 5-FU 200 mg/m² oder Capecitabin 1250 mg/m² Tag 1–21), im experimentellen Arm nach 2 Zyklen ECF 45 Gy mit simultan 5-FU 200 mg/m² (oder Capecitabin 1650 mg/m²) täglich. Postoperativ wird die ChT in beiden Armen mit 3×ECF ergänzt. Diese Ergebnisse werden uns ebenfalls bei der Bewertung der Strahlentherapie im multimodalen kurativen Setting des Magenkarzinoms weiterhelfen.

Fazit

- Im Rahmen einer multimodalen, perioperativen Therapie verbessert beim kurativ resezierbaren Magenkarzinom eine postoperative RCT das Gesamtüberleben der Patienten gegenüber der alleinigen postoperativen ChT nicht.
- Die Dauer der postoperativen RCT war allerdings kürzer und in einigen Aspekten weniger toxisch als die postoperative ChT und stellt insofern eine sinnvolle therapeutische Alternative dar. Dieses gilt aber nur im Kontext der in CRITICS applizierten ECF-Chemotherapie. Aktuell setzt sich aber das FLOT-Schema durch, zu dem bisher im perioperativen Setting keine Daten vorliegen.
- Ob nicht etwa doch nodal-positive oder R1-resezierte Patienten von einer postoperativen RCT im Rahmen einer perioperativen Therapie profitieren könnten, lässt sich aktuell nicht abschließend sagen, weil diesbezügliche Subgruppenanalysen bei CRITICS noch nicht vorliegen.
- Da nur ungefähr die Hälfte der präoperativ behandelten Patienten eine postoperative Therapie erhält, dürfte das Vorziehen der RCT in die präoperative Therapiesequenz sehr interessant sein. Das wird derzeit in TOPGEAR prospektiv geprüft.

*Robert Michael Hermann, Westerstede,
und Hans Christiansen, Hannover*

Interessenkonflikt R.M. Hermann und H. Christiansen geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J et al (2001) Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med* 345:725–730
2. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP et al (2006) Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 355:11–20
3. Ychou M, Boige V, Pignon JP et al (2011) Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCO multicenter phase III trial. *J Clin Oncol* 29:1715–1721
4. Leong T, Smithers BM, Michael M et al (2015) TOPGEAR: a randomised phase III trial of perioperative ECF chemotherapy versus preoperative chemoradiation plus perioperative ECF chemotherapy for resectable gastric cancer (an international, intergroup trial of the AGITG/TROG/EORTC/NCIC CTG). *BMC Cancer* 15:532
5. Al-Batran S, Hofheinz R, Pauligk C et al (2016) Histopathological regression after neoadjuvant docetaxel, oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin versus epirubicin, cisplatin, and fluorouracil or capecitabine in patients with resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4-AIO): results from the phase 2 part of a multicentre, open-label, randomised phase 2/3 trial. *Lancet Oncol* 17:1697–1708
6. Zhu WG, Xua DF, Pu J et al (2012) A randomized, controlled, multicenter study comparing intensity-modulated radiotherapy plus concurrent chemotherapy with chemotherapy alone in gastric cancer patients with D2 resection. *Radiother Oncol* 104(4):361–366
7. Lee J, Lim DH, Kim S et al (2012) Phase III trial comparing capecitabine plus cisplatin versus capecitabine plus cisplatin with concurrent capecitabine radiotherapy in completely resected gastric cancer with D2 lymph node dissection: the ARTIST trial. *J Clin Oncol* 30:268–273
8. Sasako M, Sakuramoto S, Katai H et al (2011) Five-year outcomes of a randomized phase III trial comparing adjuvant chemotherapy with S-1 versus surgery alone in stage II or III gastric cancer. *J Clin Oncol* 29:4387–4393
9. Noh SH, Park SR, Yang HK et al (2014) Adjuvant capecitabine plus oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): 5-year follow-up of an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 15:1389–1396



Additive Chemotherapie mit Cisplatin und Gemcitabin nach kurativ intendierter Radiochemotherapie verbessert das rezidivfreie Überleben von Nasopharynxkarzinompatienten mit noch nachzuweisender EBV-DNA-Last nicht

Christoph Willich¹ · Thomas B. Brunner¹

Online publiziert: 8. November 2018
© Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2018

Hintergrund Der Benefit einer adjuvanten Chemotherapie nach Radiochemotherapie (RCT) bei Patienten mit Nasopharynxkarzinom (NPC) wird kontrovers diskutiert. Die DNA-Konzentration von EBV (Epstein-Barr-Virus) im Plasma gilt als ein geeigneter Biomarker zum Nachweis einer subklinischen Resttumoraktivität nach RCT. Die Autoren der vorliegenden Studie identifizierten Patienten mit hohem Rezidivrisiko anhand der EBV-DNA-Konzentration und verglichen die adjuvante Chemotherapie gegen einen Beobachtungsarm.

Material und Methode Im Rahmen einer randomisierten und kontrollierten Multizenterstudie wurden Patienten mit histologisch gesichertem NPC im UICC-Stadium IIB–IV, die keine lokale Resttumoraktivität oder Fernmetastasierung aufwiesen, 6–8 Wochen nach einer initialen Radio(chemo)therapie anhand ihrer EBV-DNA-Konzentration im Plasma selektioniert. Bei nichtnachweisbarer EBV-DNA erfolgte die Routinenachsorge. Im Falle des EBV-DNA-Nachweises wurden die Patienten randomisiert zwischen einer adjuvanten Chemotherapie mit 6 Zyklen Cisplatin und Gemcitabin (experimenteller Arm) und einer alleinigen Nachbeobachtung. Die Patientenstratifizierung erfolgte nach der Primärtherapie (Radiotherapie [RT] vs. RCT) und

dem UICC-Stadium (II/III vs. IV). Der primäre Endpunkt der Studie war das rezidivfreie Überleben (RFS).

Ergebnisse Zwischen September 2006 und Juli 2015 wurde bei 789 Patienten mit abgeschlossener kurativ intendierter RCT eines NPC die EBV-DNA-Konzentration im Plasma bestimmt. Bei 573 Patienten (72,6%) war keine EBV-DNA mehr nachweisbar. Von den übrigen 216 Patienten (27,4%) mit nachweisbarer posttherapeutischer EBV-DNA wurden 104 Patienten (13,2%) randomisiert in einen Chemotherapie- ($n=52$) und einen Kontrollarm ($n=52$). Nach 6,6 Jahren mittlerer Nachbeobachtungszeit zeigte sich kein signifikanter Unterschied des RFS nach 5 Jahren zwischen dem Chemotherapie- und dem Kontrollarm (49,3% vs. 54,7%; $p=0,75$; HR=1,09; 95%-Konfidenzintervall 0,63–1,89). Der posttherapeutische Plasma-EBV-DNA-Spiegel korrelierte signifikant mit dem Risiko für ein lokoregionäres Rezidiv, für eine Fernmetastasierung und dem Risiko, am NPC zu versterben.

Schlussfolgerung der Autoren Die adjuvante Chemotherapie mit Cisplatin und Gemcitabin verbessert das rezidivfreie Überleben bei NPC-Patienten mit postradiochemotherapeutisch nachweisbarer EBV-DNA-Last im Plasma nicht. Der posttherapeutische EBV-DNA-Plasmaspiegel sollte in zukünftigen Studien zur adjuvanten Therapie des NPC als Selektionsfaktor berücksichtigt werden.

Originalpublikation Chan ATC, Hui EP, Ma BBY et al (2018) Analysis of plasma epstein-barr virus DNA in nasopharyngeal cancer after chemoradiation to identify high-risk patients for adjuvant chemotherapy: a randomized controlled trial. J Clin Oncol (Epub ahead of print) <https://doi.org/10.1200/JCO.2018.77.7847>

✉ Prof. Dr. med. Thomas B. Brunner
thomas.brunner@med.ovgu.de

¹ Universitätsklinik für Strahlentherapie, Medizinische Fakultät, Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, Leipziger Str. 44, 39120 Magdeburg, Deutschland

Kommentar

Das Nasopharynxkarzinom, welches endemisch im südostasiatischen Raum, Südchina und Afrika auftritt, ist eng mit dem Vorhandensein des EBV assoziiert. Bestätigt durch die Intergroup-00-99-Studie gilt die RCT als kurativer Therapiestandard [1]. Insbesondere der Einsatz der intensitätsmodulierten Strahlentherapie (IMRT) ermöglicht

die Applikation tumorizider Dosen im Bereich des makroskopischen Tumolvolumens (GTV) sowie subklinischer Tumoranteile (CTV), wobei die Normalgewebetoxizität minimiert wird. Unter Einsatz der IMRT können lokale Kontrollraten von annähernd 90% erreicht werden [2, 3]. Dennoch entwickeln 30–40% der Patienten nach kurativ intendierter RCT ein lokales Rezidiv bzw. Fernmetastasen. Nach wie vor wird kontrovers diskutiert, ob die adjuvante Chemotherapie das Fernmetastasierungsrisiko senken und somit das Gesamtüberleben verbessern kann [4]. In der Phase-III-Studie von Zhang et al. [5] konnte zwar die Überlegenheit der adjuvanten Chemotherapie, bestehend aus Cisplatin und Gemcitabin gegenüber Cisplatin und 5-FU hinsichtlich der Verträglichkeit und des progressionsfreien Überlebens gezeigt werden. Doch das fand sich nicht in der hier vorgestellten Studie. Das wird von den Autoren mit einer niedrigen Compliance als einem der limitierenden Faktoren erklärt. Zudem wird die lange Zeitspanne vom Abschluss der Strahlen(chemo)therapie bis zur Einleitung der adjuvanten Chemotherapie (91 Tage) als eine Limitation herangezogen. Jedoch konnte in einer Phase-III-Studie von Chen et al. [6, 7] mit einem wesentlich kürzeren Intervall von 33 Tagen zwischen Abschluss der RCT und dem Start der adjuvanten Chemotherapie auch kein Überlebensvorteil nachgewiesen werden.

Auch wenn in der vorliegenden Studie keine Verbesserung des rezidivfreien Überlebens durch eine adjuvante Chemotherapie erzielt werden konnte, so stellt sie doch die erste Untersuchung dar, bei der mithilfe eines Biomarkers (EBV-DNA-Spiegel im Plasma) eine Patientenselektion außerhalb der TNM-Klassifikation gelang, aus der die Indikation zur adjuvanten Chemotherapie hergestellt werden konnte.

Da nur etwa 20% der NPC-Patienten nach RCT Fernmetastasen entwickeln [7], dürften Verfahren reizvoll sein, mit denen eine bessere Selektion von Patienten gelingt, die einen Gewinn von einer adjuvanten Chemotherapie bei allenfalls moderater Toxizität erhoffen dürfen. Insbesondere ist eine Platinresistenz bei Patienten zu erwarten, bei denen eine Rest-EBV-DNA-Last im Plasma nach RCT gefunden wird. Hier wäre also der frühe Einsatz einer cisplatinbasierten Chemotherapie kontraindiziert.

Die aktuellen klinischen Leitlinien zur NPC-Therapie basieren interessanterweise nach wie vor auf der TNM-Klassifikation [8] und zum Cut-off der EBV-DNA-Last im Plasma nach RCT gibt es keinen Konsensus, der eine Risikoevaluation erlauben würde. Immerhin wird derzeit auch anderenorts zur Individualisierung der adjuvanten Chemotherapie der Stellenwert der EBV-DNA-Konzentration im Plasma in diversen Studien (NRG-HN001, NCT02135042, NCT 0236 3400) untersucht, damit er künftig in den Leitlinien berücksichtigt werden kann. Gleichzeitig sollte die

Wirksamkeit nichtplatinbasierter Regime bzw. von Immun-Checkpoint-Inhibitoren zur adjuvanten Therapie des NPC evaluiert werden.

Fazit

Die vorliegende Studie kann keinen Gewinn für die Patienten mit NPC durch eine der RCT nachfolgende sog. adjuvante Chemotherapie mit Cisplatin und Gemcitabin nachweisen. Jedoch untersucht sie als erste den biomarker-gestützten Einsatz der Chemotherapie und liefert damit die Begründung für die Sinnlosigkeit einer cisplatinbasierten Chemotherapie bei einem definierten Patientenkollektiv mit noch vorhandenem EBV-DNA-Spiegel im Plasma. Damit eröffnet sie einen neuen Weg hin zur individualisierten adjuvanten Therapie des NPC. Gerade im Hinblick auf die nicht zu vernachlässigende Akut- und Spättoxizität der cisplatinbasierten Chemotherapie kann hierdurch eine Übertherapie vermieden werden. In Zukunft sollte eine Standardisierung des Plasma-EBV-DNA-Nachweises verfolgt und dieser als Risikofaktor in die Leitlinien eingeführt werden.

Thomas Brunner und Christoph Willich, Magdeburg

Interessenkonflikt C. Willich und T. Brunner geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Al-Sarraf M et al (1998) Chemoradiotherapy versus radiotherapy in patients with advanced nasopharyngeal cancer: Phase III randomized Intergroup study 0099. *J Clin Oncol* 16(4):1310–1317
2. Lee N et al (2002) Intensity-modulated radiotherapy in the treatment of nasopharyngeal carcinoma: An update of the UCSF experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 53(1):12–22
3. Chua MLK et al (2016) Nasopharyngeal carcinoma. *Lancet* 387(10022):1012–1024
4. Wee J (2012) Nasopharyngeal cancer: A promising future. *Lancet Oncol* 13(2):116–118
5. Zhang L et al (2016) Gemcitabine plus cisplatin versus fluorouracil plus cisplatin in recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma: A multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 388(10054):1883–1892
6. Chen L et al (2012) Concurrent chemoradiotherapy plus adjuvant chemotherapy versus concurrent chemoradiotherapy alone in patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: A phase 3 multicentre randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 13(2):163–171
7. Chen L et al (2017) Adjuvant chemotherapy in patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: Long-term results of a phase 3 multicentre randomised controlled trial. *Eur J Cancer* 75:150–158
8. Lee AW et al (2015) Management of Nasopharyngeal carcinoma: Current practice and future perspective. *J Clin Oncol* 33(29):3356–3364