



FOLFIRINOX nach Resektion von Pankreaskarzinomen setzt neue Maßstäbe – Systemtherapie als Impulsgeber für eine Lokalthherapie beim resektablen Pankreaskarzinom

Sabine Semrau¹ · Dorota Lubgan¹

Online publiziert: 7. März 2019
© Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2019

Hintergrund Beim metastasierten Pankreaskarzinom stellt die Kombination von 5-Fluoruracil (5-FU), Folinsäure, Oxaliplatin und Irinotecan (FOLFIRINOX) die bevorzugte Behandlung dar. Sie bewirkt bei Patienten mit ECOG 0/1 (Eastern Cooperative Oncology Group) eine Remissionsrate von 33 % gegenüber 11 % nach Gemcitabin allein und eine Verzögerung der Progression um 3 Monate [1]. So war es naheliegend, die Effektivität dieser Kombination auch in der postoperativen Situation zu prüfen. Der über viele Jahre gültige Standard der adjuvanten Monotherapie mit Gemcitabin hatte Überlebensraten von 20 % und weniger nach 5 Jahren erbracht [2, 3]. Allerdings ließen sich diese Ergebnisse durch die Hinzunahme von Capecitabin schon signifikant verbessern [3].

Patienten und Methode In die Studie der PRODIGE-Gruppe wurden 493 mit einem WHO-Performance-Status von 0 und 1 eingeschlossen. Eine R1-Resektion war erlaubt, wobei dies dem Vorhandensein von Tumorzellen innerhalb des minimalen Resektionsabstands von 1 mm entsprach. Das CA19-9 (Carbohydrate-Antigen 19-9) durfte postoperativ 21 Tage vor Randomisation nicht höher als 180 U/ml sein. Primäres Zielkriterium war die Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens (DFS) nach 3 Jahren um 10 % durch die 6-monatige Gabe von FOLFIRINOX (modifiziertes Protokoll: 85 mg/m² Oxaliplatin, 180 mg/m² Irinotecan, später 150 mg/m², 400 mg/m² Folinsäure, 2400 mg/m² 5-FU) als Dauerinfusion, d. h. ohne 5-FU-Bolus, verglichen mit der adjuvanten Gabe von Gemcitabin. Sekundäre Fragestellungen

bezogen sich auf den Überlebensvorteil und die Toxizität.

Ergebnisse Nach 3 Jahren waren 39,7 % der Patienten nach Operation und modifiziertem FOLFIRINOX tumorfrei sowie 21,4 % der Patienten mit Operation und nachfolgend Gemcitabin. Die Überlebensraten waren nach der Dreifachkombination nach 3 Jahren um knapp 15 % höher als nach Gemcitabin (63,4 % vs. 48,6 %). Zwar hatten deutlich mehr Patienten Grad-3- und Grad-4-Toxizitäten, zu einem therapiebedingten Todesfall kam es jedoch nur in der Gemcitabin-Gruppe.

Schlussfolgerung der Autoren Das Überleben beim resezierten Pankreaskarzinom ist nach einer postoperativen Therapie mit FOLFIRINOX deutlich besser als nach dem etablierten Protokoll mit Gemcitabin, selbst wenn auf die Bolusgabe vom 5-FU verzichtet und Irinotecan dosisreduziert gegeben wird.

Kommentar

Das Ergebnis ist für die Patientenversorgung wegweisend und wurde unverzüglich nach der Präsentation auf dem letztjährigen Kongress der American Society of Clinical Oncology (ASCO) in die Routine umgesetzt. Nach einem halben Jahr ist nun die Vollpublikation erschienen. Die Durchsicht der Daten lohnt sich.

1. Bemerkenswert ist, mit welcher Schnelligkeit sich die Dreifachkombination ohne direkten Vergleich zu dem derzeit gängigen Standard Gemcitabin/Capecitabin als Therapie der ersten Wahl in der adjuvanten Situation durchgesetzt hat. Die Dublette hatte in der ESPAC-4-Studie im letzten Jahr bei einem weniger stark selektierten Patientenkollektiv ebenfalls einen Überlebensvorteil von 10 % nach 3 Jahren gezeigt [3]. Indikationsrelevante Unterschiede in der Toxizität sind nur für

Originalpublikation Conroy T, Hammel M, Hebbar M et al (2018) FOLFIRINOX or Gemcitabine as adjuvant therapy for pancreatic cancer. *N Engl J Med* 379:2395–2406

✉ PD Dr. med. Sabine Semrau
sabine.semrau@uk-erlangen.de

¹ Strahlenklinik Erlangen, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Universitätsstraße 27, 91054 Erlangen, Deutschland

- die starke Diarrhoe (Grad 3 und 4) bei der Dreifachtherapie zu verzeichnen mit 19 % vs. 5 %. Gemcitabin/Capecitabin kann also weiterhin adjuvant bzw. postoperativ in Betracht gezogen werden, zumal hierfür Daten nach 5 Jahren vorliegen.
2. Der Aspekt des Langzeitüberlebens ist der wesentliche Punkt. In dem hier diskutierten PODIGE-Trial überleben nach 3 Jahren Nachbeobachtungszeit mehr als 60 % der Patienten nach Operation plus FOLFIRINOX. Es zeigt, dass es keinem Glücksumstand mehr gleicht, mit einem Pankreaskarzinom zu überleben, sondern das Ergebnis einer intensiven multimodalen Therapie ist. Die adjuvante/postoperative Therapie hat nämlich nicht mehr die Aufgabe einer vorgezogenen Palliation, bei der auch die potenzielle Toxizität kritisch betrachtet werden muss. Der raschen klinischen Einführung war zuträglich, dass die Kliniker die Dreifachkombination beim metastasierten Pankreaskarzinom seit 2011 kannten [1] und auf die ungeliebte Bolusgabe vom 5-FU verzichten konnten.
 3. Für die Ergebnisse kann neben der Patientenselektion die Intensität der Therapie eine wichtige Rolle spielen. Mit dem rigorosen Beginn der Chemotherapie innerhalb eines Zeitfensters von 12 Wochen postoperativ und einer hohen Dosisdichte der Chemotherapie, ggf. mit dem gezielten Einsatz von G-CSF (Granulocyte-Colony Stimulating Factor), wird dem Umstand Rechnung getragen, dass 80 % der Lebermetastasen beim Pankreaskarzinom innerhalb der ersten postoperativen 6 Monate makroskopisch apparent werden [4]. Dies wird u. a. die Ursache sein, weshalb in dieser Studie auch die Therapieergebnisse mit Gemcitabin mit einem Überleben von 48 % nach 3 Jahren besser sind als in allen bisherigen Studien. Hier waren Überlebensraten von 30–35 % nach 3 Jahren erreicht worden [2, 3]. Zudem stand diesen Patienten FOLFIRINOX als Erstlinientherapie im Rezidivfall zur Verfügung. Für die adjuvante Situation kann die Schlussfolgerung nur heißen, dass auch beim Pankreaskarzinom die erste Therapielinie erfolgsentscheidend ist, weil sie den größten Effekt hat. Sie muss mit maximal vertretbarer Intensität und Supportivtherapie erfolgen.
 4. Trotz aller mittlerweile ermutigenden Ergebnisse der Sequenz Operation plus Polychemotherapie ist klar, dass vor einer adjuvanten Therapie beim Pankreaskarzinom eine Patientenselektion stattfindet und dadurch einer Reihe von Patienten die Systemtherapie vorenthalten wird, beispielsweise durch die Dauer der Rekonvaleszenz, einem kritischen Ernährungszustand und dem nachlassenden Therapiewillen seitens der Patienten. Zu den weiteren systeminhärenten Nachteilen zählt die frühe und hochfrequente systemische Krankheitsprogression per se [4] und nach Resektion [5]. Warum nicht die Sequenz umdrehen? Bereits auf dem ASCO 2019 wurde deutlich, dass eine neoadjuvante Therapie, hier in Form einer Radiochemotherapie gefolgt von einer Operation und Chemotherapie, verglichen mit einer Operation plus Chemotherapie eine längere Krankheitsfreiheit bewirkt [6]. Die Resektionsquote innerhalb der PREOPANC-Studie ließ sich von 62 % auf 72 % erhöhen und die R0-Quote von 31 % auf 63 % verdoppeln. Progression spielte aber während der neoadjuvanten Radiochemotherapie keine nennenswerte Rolle. Ein ähnliches Bild der verzögerten Progression hatte die vorzeitig beendete Erlanger Studie zur neoadjuvanten Radiochemotherapie beim resektablen Pankreaskarzinom gezeigt [7]. Und auch eine Metaanalyse von 1056 Patienten mit resektablen Tumoren offenbarte, dass nur 11 % unter einer neoadjuvanten Therapie, entweder Chemotherapie oder Radiochemotherapie, progredient waren. Bei mehr als 60 % konnte eine Resektion ohne mikroskopische Residuen erfolgen [8], was der günstigsten Quotierung von R0/R1 in Adjuvansstudien entspricht [5]. Häufig ist der Anteil der R1 resezierten Patienten in Studien zur adjuvanten Therapie deutlich höher [3].
 5. Was bleibt, ist die Frage nach dem Stellenwert und dem Zeitpunkt der Strahlentherapie, wenn FOLFIRINOX zum Einsatz kommt. Kritiker mögen meinen, dass bei 13 % isolierten Lokalrezidiven im PRODIGE-Trial bei 40 % eingeschlossen R1 resezierten Patienten [5] keine Notwendigkeit mehr für eine Strahlentherapie besteht. Lassen Sie uns doch die Patienten im PRODIGE-Trial noch etwas länger als die bisherigen 34 Monate im Median nachbeobachten oder auf die 46 % Lokalrezidive im ESPAC-4-Trial hinweisen [3]. Hier gibt es noch immer Verbesserungsbedarf. Zudem gibt es eine Reihe von randomisierten Studien und Kohortenvergleichen, die beim inoperablen und „borderline resektablen“ Pankreaskarzinom durch Hinzunahme einer Radiotherapie zur Gabe von Gemcitabin oder 5-FU bzw. Capecitabin einen Gewinn im medianen Überleben oder von therapiefreier Zeit für die bestrahlten Patienten zeigten. Allerdings war hier Gemcitabin oder 5-FU die Vergleichsgruppe zur Radiochemotherapie (Zusammenfassung unter [9]). Ob FOLFIRINOX und Strahlentherapie sich komplementär unterstützen, wie es PRODIGE und PREOPANC nahelegen, oder FOLFIRINOX hinreichend gut ist für alle Patienten, wird uns im Hinblick auf die Krankheitskontrolle und Resektabilität die CONKO-007-Studie für primär nichtresektable Fälle zeigen.

Fazit

Es besteht kein Zweifel, dass Pankreaskarzinompatienten eine intensivere perioperative Therapie benötigen. Die Frage ist nur, welche Kombination und Abfolge die beste ist.

Die PREOPANC-Studie zeigt die Effektivität der neoadjuvanten Radiochemotherapie, aber auch die Schwächen von adjuvanten Gemcitabin. Weil gegenwärtig bezüglich der Wahl einer maximal effektiven Chemotherapie aber nichts an FOLFIRINOX vorbeiführt, dürfen wir auf die Ergebnisse der CONKO-07-Studie gespannt sein. Nie war die multimodale Therapie beim Pankreaskarzinom in Theorie und Praxis herausfordernder als jetzt.

Sabine Semrau und Dorota Lubgan, Erlangen

Interessenkonflikt S. Semrau und D. Lubgan geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- Conroy T, Desseigne F, Ychou M et al (2011) FOLFIRINOX versus Gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med* 364:1817–1825
- Oettle H, Neuhaus P, Hochhaus A et al (2013) Adjuvant chemotherapy with Gemcitabine and long-term outcomes among patients with resected pancreatic cancer: the CONKO-001 randomized trial. *JAMA* 310:1473–1481
- Neoptolemos JP, Palmer DH, Ghaneh P et al (2017) Comparison of adjuvant Gemcitabine and capecitabine with Gemcitabine monotherapy in patients with resected pancreatic cancer (ESPAC-4): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet* 389:1011–1024
- Van den Broeck A, Sergeant G, Ectors N et al (2009) Patterns of recurrence after curative resection of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Eur J Surg Oncol* 35(6):600–604 (Jun)
- Conroy T, Hammel P, Hebbar M et al (2018) FOLFIRINOX or Gemcitabine as adjuvant therapy for pancreatic cancer. *N Engl J Med* 379:2395–2406
- Van Tienhofen, Versteijne E, Suker M et al (2018) Preoperative chemoradiotherapy versus immediate surgery for resectable and borderline resectable pancreatic cancer (PREOPANC-1): a randomized, controlled, multicenter phase III trial. *J Clin Oncol* 36(sup):abstr LBA 4002
- Golcher H, Brunner TB, Witzigmann H et al (2015) Chemoradiation therapy with Gemcitabine/cisplatin and surgery versus immediate surgery in resectable pancreatic cancer: results of the first prospective randomized phase II trial. *Strahlenther Onkol* 191:7–16
- Dhir M, Malhotra GK, Sohal DPS et al (2017) Neoadjuvant treatment of pancreatic adenocarcinoma: a systematic review and meta-analysis of 5520 patients. *World J Surg Oncol* 15:183. <https://doi.org/10.1186/s12957-017-1240-2>
- Dobiasch S, Goerig NL, Fietkau R, Combs SE (2018) Essential role of radiation therapy for the treatment of pancreatic cancer: novel study concepts and established treatment recommendations. *Strahlenther Onkol* 194(3):185–195



Universelle genetische Testungen gegen die Unterdiagnose von erblichem Brustkrebs

Marciana Nona Duma¹ · Andrea Wittig¹

Online publiziert: 7. März 2019
© Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2019

Fragestellung Schätzungsweise 10 % der Mamma- und Ovarialkarzinome sind auf erbliche Ursachen zurückzuführen. Die aktuelle, hier kommentierte Studie bewertet die Fähigkeit der Gentestrichtlinien des National Comprehensive Cancer Networks (NCCN) aus dem Jahr 2017, Patientinnen mit Mammakarzinom mit pathogenen Varianten in erweiterten Genpaneltests zu identifizieren.

Patienten und Methode Ein institutionelles Review Board, ein genehmigtes multizentrisches prospektives Register, wurde initiiert. Es nahmen 20 universitäre und extrauniversitäre Einrichtungen teil, die Erfahrung mit der genetischen Testung und -beratung hatten. Eingeschlossen wurden Patientinnen mit Mammakarzinom, die sich davor weder einem Einzel- noch einem Mehrgentest unterzogen hatten. Aufeinanderfolgende Patienten im Alter von 18–90 Jahren wurden zugelassen und einem 80-Gene-Paneltest unterzogen. Informationen über demographische Daten, Diagnosen, Phänotypen und Testergebnisse der Patientinnen wurden gesammelt.

Ergebnisse Mehr als 1000 Patientinnen wurden rekrutiert und die Datensätze von 959 Patienten analysiert. Von den Patientinnen erfüllten 49,95 % die NCCN-Kriterien, 50,05 % nicht. Insgesamt hatten 8,65 % der Patientinnen eine pathogene (P)/wahrscheinlich pathogene (LP, „likely pathogenic“) Variante. Von den Patientinnen, die den NCCN-Richtlinien entsprachen, hatten 9,39 % eine P/LP-

Variante. Von den Patientinnen, die den NCCN-Richtlinien nicht entsprachen, hatten 7,9 % eine P/LP-Variante. Der Unterschied in den positiven Ergebnissen zwischen diesen Gruppen war statistisch nicht signifikant (Fisher's exact test $P=0,4241$).

Schlussfolgerung der Autoren Fast die Hälfte der Patientinnen mit Mammakarzinom mit einer P/LP-Variante, die klinisch relevant ist, würden gemäß den aktuellen Leitlinien übersehen werden. Deshalb empfehlen die Autoren allen Patientinnen mit einer Brustkrebsdiagnose, sich einem erweiterten Paneltest zu unterziehen.

Kommentar

Insgesamt 10 % der Mammakarzinome sind auf erbliche Ursachen zurückzuführen. Die für Brust- und Eierstockkrebs relevanten Gene *BRCA1* und *BRCA2* wurden 1994 bzw. 1995 geklont und die Tests für diese Gene 1996 auf den Markt gebracht [1, 2]. Es gibt ältere Algorithmen wie BRCAPro, BOADICIA und Tyrer-Cuzick, die Daten aus der Familienanamnese verwenden, um die Wahrscheinlichkeit vorherzusagen, mit der eine Patientin eine *BRCA1*- oder *BRCA2*-Mutation trägt [3–5]. Eine Alternative zu quantitativen Algorithmen ist die Verwendung von Richtlinien. Anstatt eines komplexen mathematischen Modells, das eine Vielzahl heterogener Daten vereinheitlichen kann, bieten Leitlinien Beispiele für Mindestanforderungen an die Familienanamnese, die erfüllt sein sollten, bevor Gentests empfohlen werden. Studien schätzen jedoch, dass insgesamt weniger als 10 % aller *BRCA1*- und *BRCA2*-Träger so identifiziert werden können [2]. Umgekehrt wird geschätzt, dass 50–80 % der Risikopopulation keine Gentests erhalten, weil sie nicht die Kriterien der Richtlinien erfüllen [6]. Das kann darauf zurückgeführt werden, dass die Gentestrichtlinien des NCCN vor etwa 20 Jahren erstellt wurden. Das passierte zu einem Zeitpunkt, an dem *BRCA1/2*-Gentests pro Test 2000–5000 US-Dollar kosteten und war im Einklang mit den damals bekannten Auswir-

Originalpublikation Beitsch PD, Whitworth PW, Hughes K et al (2018) Underdiagnosis of hereditary breast cancer: are genetic testing guidelines a tool or an obstacle? *J Clin Oncol* 37(6):453–460. <https://doi.org/10.1200/JCO.18.01631>

✉ PD Dr. med. Marciana Nona Duma
Marciana-Nona.Duma@med.uni-jena.de

✉ Prof. Dr. med. Andrea Wittig
Andrea.Wittig@med.uni-jena.de

¹ Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Universitätsklinikum, Friedrich-Schiller-Universität, Bachstr. 18, 07745 Jena, Deutschland

kungen auf das Management der positiven Genträgerinnen. Seither ist die Verfügbarkeit genetischer Tests jedoch deutlich gestiegen – bei deutlich geringeren Kosten (ca. 250 US-Dollar pro Test). Mehrere Entwicklungen waren hierfür entscheidend. Der Oberste Gerichtshof der USA verbot im Jahr 2013 mit seiner bahnbrechenden Entscheidung Patente auf natürlich vorkommende Gene, so auch auf *BRCA1/2*. Des Weiteren erhöhte die Verfügbarkeit der Sequenzierung der nächsten Generation (NGS, „next-generation sequencing“) zusätzlich den Wettbewerb. Allerdings wies die Verwendung von Multigenpaneltests auf weitere Gene hin, die über *BRCA1/2* hinaus an der Entstehung von Mammakarzinomen (und anderen Tumorentitäten) beteiligt sein könnten [7, 8]. Gleichzeitig entwickelten sich die Richtlinien natürlich auch weiter, wurden aber im Zeitalter der Paneltests noch nicht ausreichend neu bewertet.

Die hier kommentierte Studie untersuchte 80 Gene, 11 davon (*BRCA1*, *BRCA2*, *ATM*, *CDH1*, *CHEK2*, *NBN*, *NF1*, *PALB2*, *PTEN*, *STK11*, *TP53*) sind in den NCCN-Managementrichtlinien erwähnt und üblicherweise in Panels berücksichtigt.

Unter den 959 untersuchten Patientinnen erfüllten nur knapp die Hälfte die aktuellen Richtlinien der NCCN-Genetests. Wenn nur Ergebnisse aus *BRCA1*- und *BRCA2*-Tests berücksichtigt wurden, war die positive Rate in der richtlinienkonformen Gruppe viermal so hoch wie die in der „Out-of“-Richtliniengruppe (2,51 % vs. 0,63 %; $P=0,0201$). Wenn jedoch alle 11 Gene berücksichtigt wurden, war der Unterschied bei den positiv getesteten Patientinnen nur noch 2-mal so groß (6,24 % vs. 3,54 %). Wurde das Panel mit 80 Genen angewendet, war der Unterschied zwischen den P/LP-Varianten in den Gruppen nicht mehr signifikant (9,39 % vs. 7,93 %).

Die Studie wies zudem auf weitere sehr wichtige Punkte hin: Die Rate der *BRCA1/2*-P/LP-Varianten, die beobachtet wurde, war in beiden Gruppen (NCCN-konform und -nichtkonform) niedriger als die 6–9 % der Patientinnen, die in früheren Studien identifiziert worden waren. Das ist jedoch extrem relevant, da das hier genutzte Register speziell Patientinnen ausschloss, die zuvor schon getestet worden waren. Darüber hinaus wären etwa die Hälfte der Patienten mit P/LP-Varianten, die den NCCN-Richtlinien nicht entsprachen, für therapeutische klinische Behandlungsstudien geeignet gewesen: 76 % für etablierte klinische Managementempfehlungen und 82 % insgesamt für klinische Behandlungsstudien und/oder etablierte Managementempfehlungen. Diese Patienten wären ohne das zusätzliche Testen nicht aufgefallen.

Ein weiteres Problem zeigte die Studie auf: Die Raten der „variant of uncertain significance“ (VUS) – also Allele/Varianten eines Gens, deren Auswirkung wir noch nicht kennen – waren in den beiden Gruppen nahezu identisch. Die VUS-Rate betrug 54,22 % für die gesamte Patienten-

population. Im Moment ist die Empfehlung gegenüber den Patientinnen, sich von VUS nicht beunruhigen zu lassen, da VUS keine bekannte klinische Relevanz hat. Diesbezüglich appellieren die Autoren an Diagnostiklaboratorien, dass sie den Klinikern VUS-Updates zur Verfügung stellen. Sie appellieren auch an Ärzte, dass sie mit den Leitlinien auf dem Laufenden bleiben und auf zuverlässige Informationsressourcen zugreifen, um diese Updates für ihre Patientinnen effektiv nutzen zu können. Zu empfehlen wären humangenetische Beratungen. Aktuelle Informationen stehen auch auf der Internetseite der Hughes Lab des Massachusetts General Hospital und der Bayes Mendel Lab des Dana-Farber Cancer Institutes (<https://ask2me.org>) zur Verfügung.

Fazit

Die Verfügbarkeit von Genpaneltests für die routinemäßige klinische Testung von Tumorpatienten ist eine der bedeutendsten Möglichkeiten, die medizinische Versorgung unserer Patient/innen zu revolutionieren. Die hier kommentierte Studie zeigt, dass bei vielen Patientinnen mit Brustkrebs klinisch relevante Mutationen nicht erkannt werden, wenn die Testungen auf Patientinnen beschränkt werden, die die aktuellen NCCN-Richtlinien erfüllen, oder weniger umfassende Panels verwendet werden. Universelle genetische Testungen der Patientinnen mit Mammakarzinom haben das Potenzial, das volle Bild zu enthüllen, das die Genetik bei der Brustkrebsentwicklung spielt, unabhängig vom Alter oder der Familiengeschichte.

Marciana Nona Duma und Andrea Wittig, Jena

Interessenkonflikt M.N. Duma und A. Wittig geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Paluch-Shimon S et al (2016) Prevention and screening in BRCA mutation carriers and other breast/ovarian hereditary cancer syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for cancer prevention and screening. *Ann Oncol* 27(suppl 5):v103–v110
2. Drohan B et al (2012) Hereditary breast and ovarian cancer and other hereditary syndromes: using technology to identify carriers. *Ann Surg Oncol* 19(6):1732–1737
3. Parmigiani G, Berry D, Aguilar O (1998) Determining carrier probabilities for breast cancer-susceptibility genes *BRCA1* and *BRCA2*. *Am J Hum Genet* 62(1):145–158
4. Antoniou AC et al (2008) The BOADICEA model of genetic susceptibility to breast and ovarian cancers: updates and extensions. *Br J Cancer* 98(8):1457–1466
5. Tyrer J, Duffy SW, Cuzick J (2004) A breast cancer prediction model incorporating familial and personal risk factors. *Stat Med* 23(7):1111–1130
6. Levy-Lahad E, Lahad A, King MC (2015) Precision medicine meets public health: population screening for *BRCA1* and *BRCA2*. *J Natl Cancer Inst* 107(1):420

7. Manickam K et al (2018) Exome Sequencing-Based Screening for BRCA1/2 Expected Pathogenic Variants Among Adult Biobank Participants. *JAMA Network Open* 1(5):e182140
8. Susswein LR et al (2016) Pathogenic and likely pathogenic variant prevalence among the first 10,000 patients referred for next-generation cancer panel testing. *Genet Med* 18(8):823–832



Lateral pelvine Lymphknoten beim lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinom – eine unterschätzte Rezidivlokalisierung?

Cihan Gani¹ · Andreas Kirschniak² · Daniel Zips¹

Online publiziert: 11. März 2019
© Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2019

Hintergrund Die lokale Kontrolle beim Rektumkarzinom hat sich nach Fortschritten in der Diagnostik, Strahlentherapie und Chirurgie kontinuierlich verbessert. Japanische Studien legen nahe, dass die laterale Lymphknotendissektion (LLND) Lokalrezidive (LR) in den lateral pelvinen Lymphknoten (LLN) reduzieren kann. Die gegenwärtige, hier zu diskutierende, multizentrische, gepoolte Datenauswertung sollte nun evaluieren, ob Rezidive in lateral pelvinen Lymphknoten (LNR) aktuell ein relevantes Problem darstellen und ob die LLND die entsprechende Lokalrezidivrate senken kann.

Methoden Die Daten von 1216 konsekutiven Patienten mit cT3-/cT4-Tumoren des distalen Rektums bis 8 cm ab ano wurden ausgewertet. Alle Patienten erhielten eine totale mesorektale Exzision (TME), 142 Patienten zusätzlich eine LLND. Die präoperativen Magnetresonanztomographien (MRT) wurden hinsichtlich der LLN nochmals standardisiert beurteilt.

Ergebnisse Bei 703 Patienten (58 %) zeigten sich LLN, davon hatten 192 (16 %) einen Durchmesser von mindestens 7 mm in der kurzen Achse. Nach 5 Jahren entwickelten 10 % der Gesamtkohorte ein Lokalrezidiv, davon waren 54 % ein LNR. In einer multivariaten Analyse war ein LLN-Durchmesser von 7 mm in der kurzen Achse mit einer signifikant höheren LLR-Wahrscheinlichkeit assoziiert. Patienten mit einem LLN-Durchmesser von ≥ 7 mm hatten eine Wahr-

scheinlichkeit für ein LNR nach neoadjuvanter Therapie und TME von 19,5 %, Patienten mit zusätzlicher LLNE von 5,7 % ($p=0,042$).

Schlussfolgerung der Autoren Beim Rektumkarzinom stellen LLR nach Radiatio und TME ein signifikantes Problem dar, wenn sich prätherapeutisch LLN mit einem Durchmesser von ≥ 7 mm zeigen. Nach einer zusätzlichen LLND ist die LLR-Rate signifikant geringer.

Kommentar

Die Einführung der TME durch Heald hat seinerzeit die Therapie des Rektumkarzinoms revolutioniert und die Häufigkeit der gefürchteten Lokalrezidive drastisch gesenkt. Waren zuvor mit konventionellen Tumorexzisionen LR-Raten bis 40 % keine Seltenheit, sank durch die TME dieser Wert auf unter 10 % [1, 2]. Der Stellenwert der neoadjuvanter Therapie wurde hiernach in Frage gestellt, jedoch konnten zwei randomisierte Studien zeigen, dass durch die Hinzunahme einer neoadjuvanter Strahlentherapie die Inzidenz von Lokalrezidiven weiter gesenkt werden kann [3, 4]. Nach Heald erfolgt der lymphatische Abfluss von Rektumkarzinomen exklusiv über mesorektale Lymphknoten und anschließend über die Arteria rectalis superior in die A. mesenterica inferior. Basierend auf dieser Hypothese ist mit der TME auch der gesamte Lymphabfluss operativ ausreichend behandelt [5]. Was vielen Strahlentherapeuten möglicherweise nicht bewusst ist: Die TME ist bei aller Radikalität „nur“ eine totale mesorektale Exzision und die Resektion lateral pelviner Lymphknotenstationen im Bereich der A. iliaca interna, A. obturatoria und A. iliaca externa ist standardmäßig nicht Gegenstand einer Rektumkarzinomoperation.

Während die meisten von uns vermutlich intuitiv an die Präsakralgrube als Hauptlokalisierung für Lokalrezidive des Rektumkarzinoms denken, rückt in letzter Zeit vermehrt das lateral pelvine Kompartiment in den Fokus. Eine randomisierte Studie aus Japan (JCOG0 212), wo die latera-

Originalpublikation Ogura A, Konishi T, Cunningham C et al (2019) Neoadjuvant (chemo)radiotherapy with total mesorectal excision only is not sufficient to prevent lateral local recurrence in enlarged nodes: results of the multicenter lateral node study of patients with low cT3/4 rectal cancer. *J Clin Oncol* 37(1):33–43

✉ Dr. med. Cihan Gani
cihan.gani@med.uni-tuebingen.de

¹ Klinik für Radioonkologie, Universitätsklinik Tübingen, 72076 Tübingen, Deutschland

² Klinik für Allgemein-, Viszeral und Transplantationschirurgie, Universitätsklinik Tübingen, Tübingen, Deutschland

le Lymphonodektomie zusätzlich zur TME häufiger durchgeführt wird, konnte hinsichtlich der Lokalrezidive die Nichtunterlegenheit der alleinigen TME gegenüber der TME mit zusätzlicher lateraler Lymphonodektomie nicht bestätigen: es traten nach alleiniger TME signifikant mehr Lokalrezidive auf (13 % vs. 7 %; [6]). Die Arbeit fand in der „westlichen Welt“ jedoch nur wenig Beachtung, da die japanischen Patienten alle primär ohne neoadjuvante Radiochemotherapie (RCT) operiert wurden – in Japan kein ungewöhnliches Vorgehen. Die Arbeit stellte jedoch in Frage, dass der Lymphabfluss des Rektums wirklich nur in sehr seltenen Ausnahmefällen, wie es Heald postulierte, über das laterale Kompartiment erfolgt.

Deutlich relevanter ist jedoch die aktuelle Arbeit von Ogura und Kollegen [7]. Die Autoren untersuchten die Häufigkeit von lateral pelvinen Lymphknotenrezidiven abhängig davon, ob zusätzlich zur TME eine laterale Lymphadenektomie erfolgte oder nicht. Unter den Einrichtungen finden sich renommierte Zentren wie das Netherlands Cancer Institute (NKI) in Amsterdam, das Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) in New York oder auch das Cancer Institut Hospital in Tokio. Insgesamt lag bei den 1216 Studienpatienten die Fünf-Jahres-Lokalrezidivrate bei 10 %, davon mehr als die Hälfte im lateralen Kompartiment. Lagen initial im MRT laterale Lymphknoten mit einem Durchmesser in der kurzen Achse von ≥ 7 mm vor, betrug die Rezidivwahrscheinlichkeit im lateralen Kompartiment 19,5 % nach alleiniger TME, mit zusätzlicher lateraler Lymphadenektomie nur 5,7 %. Wurde der Cut-off bei einem Lymphknotendurchmesser von 5 mm gelegt, lag die LLR immer noch bei 15,9 %. Leider war die Fallzahl nicht ausreichend, um den prognostischen Wert einer Größenregression der Lymphknoten im Beobachtungszeitraum beurteilen zu können.

Definiert die Studie nun die LLNE als den neuen Standard in der multimodalen Therapie des Rektumkarzinoms? Sicherlich nicht. Schließlich ist die Studie nur eine retrospektive, nichtrandomisierte Auswertung und die Patienten, die mit einer zusätzlichen LLNE behandelt wurden, stammten überwiegend aus den asiatischen Zentren, während die, die eine alleinige TME erhalten hatten, aus den europäischen und nordamerikanischen Zentren kamen, so dass nicht nur wegen des retrospektiven Designs, sondern auch zentrumsbedingt Verzerrungen möglich sind. Dennoch sollte die Studie für die beschriebene, bei uns bisher wenig beachtete Rezidivlokalisierung sensibilisieren und Chirurgen und Strahlentherapeuten daran erinnern, welche Volumina die jeweiligen Therapien umfassen und welche eben nicht.

Der Radioonkologe darf also nicht darauf vertrauen, dass auffällige präoperative Befunde im lateralen Kompartiment nach der neoadjuvanten RCT anschließend durch den Chirurgen schon saniert werden. Ebenso wenig darf der Chirurg erwarten, dass die neoadjuvante Strahlendosis ausreichen

wird, die befallenen Lymphknoten zu sterilisieren. Das therapeutische Vorgehen muss zuvor in jedem Einzelfall strategisch interdisziplinär abgesprochen werden.

Für prätherapeutische suspekten Befunde lateral pelvin, außerhalb des Mesorektums bestehen nun mehrere Optionen: eine Aufsättigung der betreffenden Lymphknoten bis z. B. 60 Gy, wie dies bereits bei anderen pelvinen Tumorentitäten erfolgt, die LLNE oder aber auch ein Vorgehen wie bisher mit normal dosierter Radiotherapie und alleiniger TME, z. B. bei einer sehr guten Regression der Lymphknoten. Zudem sollte eine in der Literatur immer wieder diskutierte Reduktion des Bestrahlungszielvolumens auf das Mesorektum – in Analogie als „totale mesorektale Irradiation“ bezeichnet, sehr kritisch hinterfragt werden [8]. Iliakal interne und obturatorische Lymphabflusswege sind ebenso Areale, von denen Rezidive ausgehen können.

Fazit

LLN außerhalb des Mesorektums sind eine häufige Rezidivlokalisierung. Ab einer Größe von ca. 7 mm werden sie möglicherweise mit einer üblichen Radiochemotherapie oder alleinigen TME nicht ausreichend behandelt. Bis prospektive Studien hier ein optimales Regime etablieren und die Vorhersage des Nodalstatus eine bessere Sensitivität erreicht, muss individuell zwischen folgenden Optionen entschieden werden: (1) Aufsättigung der betreffenden Lymphknoten bis z. B. 60 Gy, wie dies bereits bei anderen pelvinen Tumorentitäten erfolgt, (2) die LLNE oder aber auch (3) eine normal dosierte Radiotherapie bei einer sehr guten Regression der bestrahlten Lymphknoten.

Cihan Gani, Andreas Kirschniak und Daniel Zips

Interessenkonflikt C. Gani und D. Zips sind Mitarbeiter der Klinik für Radioonkologie, die finanzielle und technische Unterstützung von der Fa. Elekta AB (Stockholm, Schweden) im Rahmen einer Forschungs-kooperation sowie finanzielle Unterstützung für Fortbildungsveranstaltungen von der Fa. Dr. Sennewald GmbH, München, erhält. Das chirurgische Trainingszentrum Tübingen (Leiter: PD Dr. A. Kirschniak) erhält Unterstützung von der Fa. Karl Storz Endoskopie GmbH, Tuttlingen, Fa. Takeda, Fa. Medtronic, Fa. Ethicon und Fa. Erbe Elektromedizin, Tübingen. A. Kirschniak erhielt Rednerhonorare der Fa. Falk, Fa. Takeda und Fa. Jansen.

Literatur

1. Mendenhall WM, Million RR, Pfaff WW (1983) Patterns of recurrence in adenocarcinoma of the rectum and rectosigmoid treated with surgery alone: implications in treatment planning with adjuvant radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 9(7):977–985
2. Heald RJ et al (1998) Rectal cancer: the Basingstoke experience of total mesorectal excision, 1978–1997. *Arch Surg* 133(8):894–899
3. Kapiteijn E et al (2001) Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 345(9):638–646

4. Sebag-Montefiore D et al (2009) Preoperative radiotherapy versus selective postoperative chemoradiotherapy in patients with rectal cancer (MRC CR07 and NCIC-CTG C016): a multicentre, randomised trial. *Lancet* 373(9666):811–820
5. Heald RJ, Moran BJ (1998) Embryology and anatomy of the rectum. *Semin Surg Oncol* 15(2):66–71
6. Fujita S et al (2017) Mesorectal excision with or without lateral lymph node dissection for clinical stage II/III lower rectal cancer (JCOG0212): a Multicenter, randomized controlled, Noninferiority trial. *Ann Surg* 266(2):201–207
7. Ogura A et al (2019) Neoadjuvant (Chemo)radiotherapy with total Mesorectal excision only is not sufficient to prevent lateral local recurrence in enlarged nodes: results of the Multicenter lateral node study of patients with low cT3/4 rectal cancer. *J Clin Oncol* 37(1):33–43
8. Pares O et al (2016) Total Mesorectal irradiation: the “next step” in the multidisciplinary management of rectal adenocarcinoma? *Dis Colon Rectum* 59(12):1222–1226