



# Frühe Salvage-Bestrahlung der Prostataloge scheint gleichwertig zu sein mit der direkten adjuvanten Bestrahlung bei Prostatakrebspatienten nach radikaler Prostatektomie

M. Shelan<sup>1</sup> · D. Aebersold<sup>1</sup> · P. Ghadjar<sup>2</sup>

Online publiziert: 14. Februar 2020  
© Der/die Autor(en) 2020

**Hintergrund** Die direkt postoperative (adjuvante) Radiotherapie der Prostataloge bei postoperativem PSA (prostata-spezifisches Antigen) im Nullbereich, aber vorhandenen Risikofaktoren wie R1 und/oder T3 ist zur Verbesserung der biochemischen Kontrolle eine evidenzgesicherte Behandlungsoption beim lokalisierten Prostatakarzinom nach radikaler Prostatektomie [1–3]. Allerdings bekommt nicht jeder Patient mit Risikofaktoren ohne adjuvante Radiotherapie ein PSA-Rezidiv, sodass die adjuvante Radiotherapie zumindest in manchen Fällen eine Übertherapie darstellt. An vielen Zentren wird heutzutage daher die frühe Salvage-Radiotherapie der Prostataloge bei Patienten mit PSA-Rezidiv favorisiert [4].

Die adjuvante Radiotherapie scheint aufgrund des kürzeren Intervalls zwischen Prostatektomie und Radiotherapie

mit einer höheren Rate an Nebenwirkungen einherzugehen als die Salvage-Radiotherapie [5], wobei retrospektive Vergleiche der beiden Therapieansätze suggeriert haben, dass die adjuvante Radiotherapie im Vergleich zur frühen Salvage-Radiotherapie mit besseren Tumorkontrolldaten assoziiert ist [5, 6].

Auf dem Jahreskongress der European Society for Medical Oncology (ESMO) 2019 in Barcelona wurden erstmals prospektive, randomisierte Daten zum Vergleich von adjuvanter bzw. früher Salvage-Radiotherapie nach radikaler Prostatektomie vorgestellt: Die RADICALS-Studie ist eine randomisierte Phase-III-Studie, die eine direkte adjuvante Radiotherapie mit einer Überwachung und frühen Salvage-Radiotherapie im Falle eines PSA-Rezidivs nach radikaler Prostatektomie vergleicht. Die ARTISTIC-Metaanalyse analysiert neben den RADICALS-Daten noch die Daten der vergleichbaren Studien RAVES und GETUG-AFU 17.

**Originalpublikationen** Parker C, Clarke NW, Cook A, Kynaston HG, Meidahl P, Petersen et al (2019) Timing of radiotherapy (RT) after radical prostatectomy (RP): First results from the RADICALS RT randomised controlled trial (RCT) [NCT00541047], Zitat Abstract #1 (RADICALS). *Annals Oncol* 30, Issue Supplement\_5, October 2019, mdz394.042, <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz394.042>. [https://academic.oup.com/annonc/article/30/Supplement\\_5/mdz394.042/5578034](https://academic.oup.com/annonc/article/30/Supplement_5/mdz394.042/5578034)  
Vale CL, Brihoum M, Chabaud S, Cook A, Fisher D, Forcat S (2019) Adjuvant or salvage radiotherapy for the treatment of localised prostate cancer? A prospectively planned aggregate data meta-analysis, Zitat Abstract #2 (ARTISTIC). *Annals Oncol* 30, Issue Supplement\_5, October 2019, mdz394.041, <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz394.041>. [https://academic.oup.com/annonc/article/30/Supplement\\_5/mdz394.041/5578026](https://academic.oup.com/annonc/article/30/Supplement_5/mdz394.041/5578026)

✉ Prof. Dr. med. P. Ghadjar  
pirus.ghadjar@charite.de

<sup>1</sup> Department of Radiation Oncology, Inselspital, Bern University Hospital, University of Bern, Bern, Schweiz

<sup>2</sup> Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie, Charité – Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin, and Berlin Institute of Health, Berlin, Germany, Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin, Deutschland

**Patientengut und Methoden RADICALS-RT** (NCT00541047) ist eine randomisierte Phase-III-Studie, die 1396 Patienten mit postoperativem PSA  $\leq 0,2$  ng/ml und mindestens einem Risikofaktor (pT3/4, Gleason-Score 7–10, positive Resektionsränder oder präoperatives PSA  $\geq 10$  ng/ml nach radikaler Prostatektomie) einschloss. Männer wurden nach dem Zufallsprinzip der adjuvanten Radiotherapie der Prostataloge oder einer Überwachung mit einer frühen Salvage-Radiotherapie der Prostataloge im Falle eines PSA-Rezidivs (PSA  $\geq 0,1$  ng/ml oder 3 aufeinanderfolgende Anstiege) zugeteilt (Überwachungsarm). Der primäre Endpunkt war Fernmetastasenfreiheit, wobei die Studie so angelegt war, eine Überlegenheit der adjuvanten Radiotherapie von 90 auf 95 % nach 10 Jahren festzustellen. Das biochemische progressionsfreie Überleben, die Abwesenheit einer antihormonellen Salvage-Therapie und die Behandlungstoxizitäten sind sekundäre Endpunkte, welche die Autoren kürzlich auf der ESMO-2019-Konferenz präsentierten. In der Studie wurde nach Gleason-Score, Resektionsstatus, RT-Schema (52,5 Gy/20f, 66 Gy/33f) und

Zentrum stratifiziert und die Patienten zwischen Oktober 2007 und Dezember 2016 in Großbritannien, Dänemark, Kanada und Irland rekrutiert.

Die *ARTISTIC*-Collaboration-Metaanalyse umfasste drei randomisierte Studien, welche jeweils eine adjuvante Radiotherapie der Prostatatome mit einer Überwachungsstrategie und einer frühen Salvage-Radiotherapie der Prostatatome im Falle eines PSA-Rezidivs bei Männern nach radikaler Prostatektomie verglichen: RADICALS (ISRCTN40814031), GETUG-AFU 17 (NCT00667069) und RAVES (NCT00860652). Die Metaanalyse wurde vorab geplant, bevor die Ergebnisse der einzelnen Studien bekannt wurden, um durch eine höhere Patientenzahl die statistische Aussagekraft zu erhöhen. Primärer Endpunkt war das ereignisfreie Überleben, wobei für die RAVES-Studie nur die biochemische Kontrolle als Endpunkt vorlag.

**Ergebnisse** In der RADICALS-Studie erhielten 93 % (649/697) der Männer in der adjuvanten Behandlungsgruppe ihre Radiotherapie innerhalb von 5 Monaten. 33 % der Männer (228/699) im Überwachungsarm erhielten innerhalb von 8 Jahren eine Salvage-Radiotherapie. 66 % Prozent (166/649) der Männer in der adjuvanten Behandlungsgruppe und 31 % (71/228) der Männer im Überwachungsarm erhielten eine zusätzliche antihormonelle Therapie.

Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von fünf Jahren betrug das biochemische progressionsfreie Überleben in der adjuvanten Bestrahlungsgruppe 85 % und 88 % im Überwachungsarm (Hazard Ratio [HR] 1,10; 95 %-Konfidenzintervall [KI] 0,81–1,49;  $p=0,56$ ). Das biochemische progressionsfreie Überleben nach 5 Jahren in der adjuvanten Bestrahlungsgruppe betrug 85 % im Vergleich zu 88 % im Überwachungsarm (HR 1,10; 95 %-KI 0,81–1,49;  $p=0,56$ ). Die Rate an Abwesenheit einer antihormonellen Salvage-Therapie nach 5 Jahren betrug 92 % nach adjuvanter Radiotherapie und 94 % im Überwachungsarm (HR 1,24; 95 %-KI 0,76–2,01;  $p=0,39$ ).

Die von den Patienten selbstberichtete („patient-reported outcomes“) Harninkontinenz war nach einem Jahr mit 5,3 % der Patienten nach adjuvanter Radiotherapie ausgeprägter als mit 2,7 % im Überwachungsarm ( $p=0,008$ ). Bei 8 % der adjuvant bestrahlten Patienten und bei 5 % der Patienten im Überwachungsarm ( $p=0,03$ ) wurde eine Harnröhrenstriktur (Grad 3/4) nach RTOG-Kriterien festgestellt, wobei der gesamte Nachbeobachtungszeitraum berücksichtigt wurde. Für die Beurteilung des Gesamtüberlebens und des primären Studienendpunkts Freiheit von Fernmetastasen ist eine längere Nachuntersuchung erforderlich, sodass diese Daten noch ausstehen.

Die Ergebnisse der *ARTISTIC*-Metaanalyse basieren auf allen 2151 Männern, die in den drei Studien eingeschlossen wurden, von denen 1074 einer adjuvanten Radiotherapie zugeführt wurden und 1077 Männer eine Überwachung

mit früher Salvage-Radiotherapie im Falle eines PSA-Anstiegs erhielten. Zum Zeitpunkt der Auswertung hatten 395 Männer (37 %) im Überwachungsarm eine Salvage-Radiotherapie erhalten. Die Patienteneigenschaften waren innerhalb der Studien und insgesamt ausgewogen. Das Durchschnittsalter war 65 Jahre, und die meisten Patienten (77 %) hatten einen Gleason-Score von 7. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 47–61 Monate.

Basierend auf 245 Ereignissen ergaben sich in der Metaanalyse keine Hinweise darauf, dass eine adjuvante Radiotherapie das ereignisfreie Überleben verbessert im Vergleich zur Überwachung mit früher Salvage-Radiotherapie (HR 1,09; 95 %-KI 0,86–1,39;  $p=0,47$ ). Der potenzielle absolute Unterschied im ereignisfreien Überleben nach 5 Jahren betrug 1 % zugunsten des Überwachungsarms.

## Schlussfolgerung der Autoren

**RADICALS** Erste Ergebnisse der RADICALS-RT-Studie zeigen keinen Vorteil für die adjuvante Radiotherapie nach radikaler Prostatektomie, wobei das Risiko von urogenitalen Nebenwirkungen nach adjuvanter Radiotherapie erhöht ist. Längere Nachbeobachtungszeiten sind zur Beurteilung des fernmetastasenfreien Gesamtüberlebens notwendig. Eine Überwachungsstrategie mit früher Salvage-Radiotherapie im Falle eines PSA-Anstiegs wird als Standardbehandlung nach radikaler Prostatektomie empfohlen.

**ARTISTIC** Diese Metaanalyse legt nahe, dass eine Überwachungsstrategie mit früher Salvage-Radiotherapie bzw. adjuvanter Radiotherapie vergleichbare Ergebnisse für das ereignisfreie Überleben bietet. Allerdings müssen infolge der Überwachungsstrategie viele Männer überhaupt nicht bestrahlt werden und erfahren deshalb auch keine Nebenwirkungen. Die endgültigen Daten von GETUG-AFU 17 und RAVES werden dabei helfen können festzustellen, ob einige Subgruppen von einer der beiden Behandlungsstrategien profitieren könnten. Für eine Metaanalyse des metastasenfreien Überlebens ist eine längere Nachbeobachtung erforderlich.

## Kommentar

Da die radikale Prostatektomie bei den meisten Patienten mit lokalisiertem Prostatakarzinom die Primärbehandlung darstellt, wird eine postoperative Radiotherapie nach Prostatektomie, entweder adjuvant aufgrund von Risikofaktoren oder als Salvage-Radiotherapie bei persistierendem oder steigendem PSA, häufiger durchgeführt als eine primäre Strahlentherapie der Prostata. Allerdings liegen im

Vergleich für die postoperative Situation deutlich weniger Ergebnisse von randomisierten Studien vor.

Die erfolgreiche Durchführung der Studien RADICALS, GETUG-AFU 17 und RAVES ist eine beachtliche Leistung der jeweiligen Studienteams und erlaubt den ersten prospektiven, randomisierten Vergleich der Behandlungsergebnisse nach einer adjuvanten Radiotherapie verglichen mit einer Überwachungsstrategie mit früher Salvage-Radiotherapie nach radikaler Prostatektomie. Die ersten – nur als Kongressbericht vorliegenden – Daten lassen keinen Wirksamkeitsunterschied zwischen beiden Strategien bzgl. des biochemischen und progressionsfreien Überlebens erkennen. Im Überwachungsarm werden substanziiell weniger Männer einer Bestrahlung zugeführt und damit therapiebedingte Nebenwirkungen vermieden. Allerdings sind hierbei folgende Punkte zu berücksichtigen:

1. Einschlusskriterien: Grundsätzlich gelten die vorgelegten Studienergebnisse nur für pN0-Patienten, da nur diese in die Studien eingeschlossen wurden. Patienten mit Lymphknotenmetastasen (pN1) können nämlich durchaus von einer adjuvanten Radiotherapie mit Einschluss der pelvinen Lymphabflussgebiete – zusätzlich zur antihormonellen Therapie – profitieren [7, 8].
2. Patienten mit persistierendem PSA nach radikaler Prostatektomie wurden in den vorliegenden Studien ausgeschlossen. Diese haben nach derzeitiger Datenlage eine schlechtere Prognose als Patienten, deren PSA-Wert nach der Operation im Nullbereich liegt [9] und sollten grundsätzlich direkt einer direkten, postoperativen (Salvage-)Radiotherapie der Prostataloge zugeführt werden.
3. Die histologische Aufarbeitung der Operationspräparate der Patienten in der größten randomisierten Studie zur adjuvanten Radiotherapie (EORTC 22911) identifizierte einen positiven Resektionsrand (R1) als wichtigsten Parameter zur Vorhersage eines günstigen Ansprechens (bessere biochemische Kontrolle) nach adjuvanter Radiotherapie [10]. Es sind also insbesondere die R1-Patienten, die von der adjuvanten Radiotherapie profitieren. Dies zeigte sich ähnlich auch in den Ergebnissen der ARO-96-02-Studie [11].
4. Bei Betrachtung der Einschlusskriterien der RADICALS-Studie ist festzustellen, dass neben Patienten mit R1-Befund bzw. pT3/4-Stadien auch Patienten mit Gleason-Score 7–10 oder präoperativem PSA  $\geq 10$  ng/ml eingeschlossen wurden. Dies darf nicht übersehen werden. Allerdings wurde auch berichtet, dass Patienten mit höherem Gleason-Score mehr von einer adjuvanten Radiotherapie zu profitieren scheinen [12]. Dies zeigte sich auch in Subgruppenanalysen der randomisierten SWOG-8794-Studie [1]. Es könnte also sein, dass in der RADICALS-Studie eine Subgruppe (z. B. R1-Patienten mit oder ohne höheren Gleason-Score) besonders von der adjuvanten Radiotherapie profitiert, was der betreffenden Analyse entgangen ist. Die Vollpublikation mit Subgruppenanalysen muss abgewartet werden, um dies beurteilen zu können. Vermutlich wird auch hier noch eine längere Nachbeobachtungszeit nötig sein, um die Endpunkte Metastasenfreiheit und krebspezifisches Überleben beurteilen zu können. Die ARTISTIC-Metaanalyse, die auch noch die Daten von zwei vergleichbaren randomisierten Studien berücksichtigt, kann hier sicher wichtige zusätzliche Daten liefern. Sollte eine Subgruppe von Patienten zu identifizieren sein, die aufgrund ihres Risikoprofils besser einer adjuvanten statt einer Salvage-Radiotherapie zugeführt werden sollte, würde diese Patientenselektion sich auch insofern günstig auf die Nebenwirkungshäufigkeit auswirken, als weniger Patienten bestrahlt werden müssten.
5. Neben klinischen bzw. histopathologischen Kriterien könnten auch neue Biomarker eine individualisierte Risikoeinschätzung in der postoperativen Situation nach radikaler Prostatektomie ermöglichen. Es könnte gezeigt werden, dass ein genetischer Klassifikator-Score das Risiko für eine Metastasierung nach radikaler Prostatektomie vorhersagen kann, unabhängig davon, welche adjuvante Therapie erfolgte. Sicher profitierten Patienten mit höherem Klassifikator-Score am meisten von der adjuvanten Radiotherapie [13–15]. Nach unserem Kenntnisstand wird auch das Biomaterial der RADICALS-Studie im Hinblick auf neue Biomarker analysiert werden, und diese werden die klinischen bzw. histopathologischen Kriterien zur Risikoabschätzung möglicherweise sinnvoll ergänzen.

## Fazit

Wenn es nach Prostatektomie ohne weitere Therapie zu einem PSA-Rezidiv kommt, scheinen die Patienten keinen Nachteil davon zu haben, wenn erst dann eine frühe Salvage-Radiotherapie vorgenommen wird anstatt einer direkten adjuvanten Radiotherapie. In der Konsequenz müssen nicht alle Risikopatienten adjuvant bestrahlt werden. Dadurch werden Nebenwirkungen der Strahlentherapie vermieden. Allerdings bleibt unklar, ob Patienten mit einem hohen Risiko für ein Lokalrezidiv (vermutlich v. a. nach R1-Resektionen) nicht doch eher von einer frühzeitigen adjuvanten Radiotherapie profitieren. Die Subgruppenanalyse der Vollpublikationen der hier kommentierten Kongressbeiträge muss abgewartet werden. Um die Metastasierungs-häufigkeit und das krebspezifische Überleben beurteilen zu können, ist eine längere Nachbeobachtung nötig.

*Mohamed Shelan, Daniel Aegersold und Pirus Ghadjar*

**Funding** Open Access funding provided by Projekt DEAL.

**Interessenkonflikt** M. Shelan, D. Aebbersold und P. Ghadjar geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

**Open Access** Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

## Literatur

- Thompson IM, Tangen CM, Paradelo J et al (2009) Adjuvant radiotherapy for pathological T3N0M0 prostate cancer significantly reduces risk of metastases and improves survival: long-term follow-up of a randomized clinical trial. *J Urol* 181(3):956–962. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2008.11.032>
- Bolla M, Van Poppel H, Collette L et al (2005) Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy: a randomised controlled trial (EORTC trial 22911). *Lancet* 366:572–578
- Wiegel T, Bottke D, Steiner U et al (2009) Phase III postoperative adjuvant radiotherapy after radical prostatectomy compared with radical prostatectomy alone in pT3 prostate cancer with postoperative undetectable prostate-specific antigen: ARO 96–02/AUO AP 09/95. *J Clin Oncol* 27(18):2924–2930. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.18.9563>
- Stephenson AJ, Scardino PT, Kattan MW et al (2009) Predicting the outcome of salvage radiation therapy for recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. *J Clin Oncol* 25(15):2035–2041. <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.08.9607>
- Gandaglia G, Briganti A, Clarke N et al (2017) Adjuvant and salvage radiotherapy after radical prostatectomy in prostate cancer patients [figure presented]. *Eur Urol* 72(5):689–709. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2017.01.039>
- Hwang WL, Tendulkar RD, Niemierko A et al (2018) Comparison between adjuvant and early-salvage postprostatectomy radiotherapy for prostate cancer with adverse pathological features. *JAMA Oncol* 4(5):1–8. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.5230>
- Abdollah F, Dalela D, Sood A et al (2018) Impact of adjuvant radiotherapy in node-positive prostate cancer patients: the importance of patient selection. *Eur Urol* 74(3):253–256. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2018.04.017>
- Briganti A, Karnes RJ, Da Pozzo LF et al (2011) Combination of adjuvant hormonal and radiation therapy significantly prolongs survival of patients with pT2–4 pN+ prostate cancer: results of a matched analysis. *Eur Urol* 59(5):832–840. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2011.02.024>
- Wiegel T, Bartkowiak D, Bottke D et al (2015) Prostate-specific antigen persistence after radical prostatectomy as a predictive factor of clinical relapse-free survival and overall survival: 10-year data of the ARO 96-02 trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 91(2):288–294. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2014.09.039>
- Van Der Kwast TH, Bolla M, Van Poppel H et al (2007) Identification of patients with prostate cancer who benefit from immediate postoperative radiotherapy: EORTC 22911. *J Clin Oncol* 25(27):4178–4186. <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.10.4067>
- Bottke D, Golz R, Störkel S et al (2013) Phase 3 study of adjuvant radiotherapy versus wait and see in pT3 prostate cancer: Impact of pathology review on analysis. *Eur Urol* 64(2):193–198. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2013.03.029>
- Abdollah F, Suardi N, Cozzarini C et al (2013) Selecting the optimal candidate for adjuvant radiotherapy after radical prostatectomy for prostate cancer: a long-term survival analysis. *Eur Urol* 63(6):998–1008. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2012.10.036>
- Zhao SG, Chang SL, Spratt DE et al (2016) Development and validation of a 24-gene predictor of response to postoperative radiotherapy in prostate cancer: a matched, retrospective analysis. *Lancet Oncol* 17(11):1612–1620. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30491-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30491-0)
- Den RB, Yousefi K, Trabulsi EJ et al (2015) Genomic classifier identifies men with adverse pathology after radical prostatectomy who benefit from adjuvant radiation therapy. *J Clin Oncol* 33(8):944–951. <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.59.0026>
- Ross AE, Den RB, Yousefi K et al (2016) Efficacy of post-operative radiation in a prostatectomy cohort adjusted for clinical and genomic risk. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 19(3):277–282. <https://doi.org/10.1038/pcan.2016.15>



# Klinische Implikationen der PORTEC-3-Studie zur Behandlung des Hochrisikoendometriumkarzinoms

Till Waltar<sup>1</sup> · Simone Marnitz<sup>1,2</sup>

Online publiziert: 18. Februar 2020  
© Der/die Autor(en) 2020

**Hintergrund** Die Rolle der Chemo- und/oder Strahlentherapie in der Behandlung des Hochrisikoendometriumkarzinoms wird seit Jahrzehnten heftig diskutiert. Erste Studien verglichen bei Vorhandensein von Risikofaktoren die Strahlentherapie mit einer alleinigen Chemotherapie und konnten keinen Überlebensvorteil zugunsten der Chemotherapie im Vergleich zur alleinigen Strahlentherapie nachweisen [1, 2]. Eine Studie von Randall et al. bildet hierbei eine Ausnahme [3]. Diese Studie fand bei Patientinnen mit lokal fortgeschrittenen Tumoren und z. T. makroskopischen Restbefunden nach Operation einen Überlebensvorteil infolge der Chemotherapie im Vergleich zur damals auch nicht mehr als Standard anzusehenden Ganzabdomenbestrahlung. Diese Studie hatte jedoch große methodische Probleme und sollte deshalb nur mit Zurückhaltung interpretiert werden.

Konsens ist, dass das Hochrisikoendometriumkarzinom sowohl ein hohes Risiko für einen lokoregionalen Progress als auch für Fernmetastasen aufweist. Die Idee hinter der PORTEC-3-Studie war deshalb logisch, eine alleinige Strahlentherapie mit einer simultanen Radiochemotherapie (RCT), gefolgt von einer adjuvanten Chemotherapie, zu kombinieren, um beide Themen zu adressieren, in Bezug auf das lokoregionäre und das distante Rezidivrisiko. Zum Vergleich wurde die alleinige perkutane Strahlentherapie als Standardarm gewählt.

**Patientengut und Methodik** Die PORTEC-Studie [4, 5] ist eine internationale, randomisierte Phase-III-Studie, die an 103 Zentren Patientinnen rekrutierte. Ziel der Studie war der Nachweis eines 10%igen Überlebensvorteils der Radiochemotherapie + Chemotherapie vs. der Radiotherapie allein bei Patientinnen mit Hochrisikoendometriumkarzinomen der FIGO-Klassifikation von 2009 im Stadium I, vom endometrioiden Typ Grad 3 mit tiefer Myometriuminfiltration oder lymphovaskulärer Invasion oder beidem bzw. endometrioiden Typen im FIGO-Stadium II und III oder FIGO-Stadium I und III bei seröser oder klarzelliger Komponente. Die PORTEC-3-Studie wurde gepowert, um eine Differenz von 10% im 5-Jahres-Gesamtüberleben zu identifizieren. Koendpunkt war das „disease free survival“ (DFS).

Operativ wurde eine totale abdominale oder laparoskopische Hysterektomie mit bilateraler Salpingen-Oophorektomie durchgeführt. Das Ausmaß der Lymphonodektomie war den Zentren überlassen, was dazu führte, dass lediglich 40% der Patientinnen eine Lymphonodektomie bekamen. Dies hat Implikationen für die Stadieneinteilung und Interpretation der Ergebnisse später. Bei makroskopisch positiven pelvinen oder paraaortalen Lymphknoten war ein sog. Debulking oder Sampling empfohlen. Eine zentrale pathologische Reevaluation fand über den Referenzpathologen statt. Die Patientinnen wurden randomisiert, entweder zu einer alleinigen Strahlentherapie (1,8 bis 48,6 Gy) oder zu demselben Strahlentherapieprotokoll mit simultan Cisplatin 50 mg/m<sup>2</sup> KOF in Woche 1 und 4 während der Strahlentherapie, gefolgt von 4 weiteren adjuvanten Zyklen Chemotherapie, bestehend aus Carboplatin AUC 5 und Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup>. Ein vaginaler Brachytherapie-Boost wurde bei der Hälfte der Patientinnen durchgeführt. Zwischen 2006 und 2013 wurden 660 Patientinnen inkludiert (Strahlentherapie: *n* = 330, RCT + Chemotherapie: *n* = 330).

**Ergebnisse** Die Adhärenz zur Therapie war exzellent in beiden Gruppen. Das mediane Follow-up war mit 60,2 Monaten ausreichend lang. Das 5-Jahres-Gesamtüberleben betrug 81,8% im kombinierten Arm und 76,7% im Radiotherapiearm. Somit war der primäre Endpunkt verfehlt.

---

**Originalpublikation** De Boer SM, Powell ME, Mileshkin L, Katsaros D, Bessette P, Haie-Meder C, Ottevanger PB, Ledermann JA, Khaw P et al (2019) Adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone in women with high-risk endometrial cancer (PORTEC-3): patterns of recurrence and post-hoc survival analysis of a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 20(9):1273–1285

---

✉ Prof. Dr. med. Simone Marnitz, M.D.  
simone.marnitz-schulze@uk-koeln.de

<sup>1</sup> Universitätsklinikum Köln, Köln, Deutschland

<sup>2</sup> Klinik für Radioonkologie, CyberKnife und Strahlentherapie, Uniklinik Köln, Kerpener Str. 62, 50937 Köln, Deutschland

Das 5-Jahres-DFS betrug 75,5 % in der RCT-Gruppe vs. 68,6 % in der Radiotherapiegruppe; dies ist statistisch signifikant. Gleichzeitig signifikant unterschied sich die therapiebedingte Morbidität mit Grad-3-Toxizität von 60 % im kombinierten Arm vs. 12 % im Radiotherapiearm. Insbesondere die Neuropathie 2 Jahre nach Abschluss der Therapie betraf 8 % der kombiniert behandelten Patientinnen und nur 1 % der radiotherapierten Patientinnen. Ein Viertel der Patientinnen, die kombiniert behandelt worden waren, berichtete über Taubheit im Sinne einer Polyneuropathie nach 2 Jahren, verglichen mit nur 6 % nach alleiniger Radiotherapie.

## Schlussfolgerung der Autoren

Die Kombination von adjuvanter simultaner RCT, gefolgt von Chemotherapie, kann bei Patientinnen mit Hochrisikoendometriumkarzinomen im Vergleich zur alleinigen Strahlentherapie das Gesamtüberleben insgesamt nicht verbessern. Subgruppenanalysen zeigen jedoch, dass insbesondere Patientinnen im Stadium III eine signifikante Verbesserung im DFS erleben durch die kombinierte Behandlung; diese ist klinisch relevant und übersteigt die kalkulierte Verbesserung von 10 %.

## Kommentar

Die Kombinationstherapie verbesserte also das Gesamtüberleben der Patientinnen nicht. Die vaginale und die pelvine Kontrolle waren in beiden Studienarmen exzellent mit 1 bzw. 2 % lokalen Rezidiven. Dies ist ein wichtiges Therapieziel im Stadium III und zeigt hier sehr zufriedenstellende Ergebnisse, weil Patientinnen in beiden Armen perkutan bestrahlt worden waren. Die Therapie im kombinierten Arm war signifikant länger und zeigte 5-mal mehr hochgradige Toxizität im Vergleich zur Strahlentherapie allein.

In der Subgruppenanalyse fällt auf, dass Patientinnen mit serösen oder klarzelligen Karzinomen, LVSI-positiven Tumoren und solchen ohne Lymphonodektomie sowie Patientinnen >70 Jahre und solche im FIGO-Stadium III insbesondere von der Kombinationstherapie profitierten.

Eine große Schwäche der Studie ist der Patientinnenmix aus niedrigen lokalen Tumorstadien, Karzinomen mit Hochrisikofaktoren sowie lokal fortgeschrittenen Tumoren. Da nur 40 % der Patientinnen eine Lymphonodektomie erhalten hatten, ist nicht klar, wie viele Patientinnen wirklich der Stadium-III-Subgruppe zuzuordnen waren, weil hier neben den nodal-positiven Patientinnen (IIIC1 mit pelvinen LK bzw. IIIC2 mit paraaortalen LK) auch Patientinnen eingingen, bei denen der LK-Status unbekannt oder negativ war

oder die durch eine positive peritoneale Lavage und/oder Ovarmetastasen auch als Stadium III gelten, was sich biologisch von den nodal-positiven Stadium-III-Patientinnen aber deutlich unterscheiden mag.

In der Zwischenzeit sind zwei weitere randomisierte Studien publiziert worden, die an dieser Stelle im Kontext diskutiert werden müssen [6, 7]. Es handelt sich zunächst um *GOG-249*, welche 600 Patientinnen im Stadium III mit High-intermediate- oder High-risk-Faktoren mit endometrioider oder serös klarzelliger Tumorkomponente inkludiert. Im Gegensatz zur PORTEC-3-Studie hatte *GOG-249* Patientinnen mit fortgeschrittenen Stadien nicht eingeschlossen. Patientinnen in der *GOG-249* Studie wurden randomisiert in einen Arm mit vaginaler Brachytherapie gefolgt von 3 Zyklen adjuvanter Chemotherapie vergleichbar mit dem adjuvanen Arm der PORTEC3-Studie) versus einen Arm mit alleiniger perkutaner Strahlentherapie des Beckens. Eine Überlegenheit der vaginalen Brachytherapie gefolgt von Chemotherapie im Vergleich zur perkutanen Strahlentherapie konnte dabei nicht festgestellt werden.

Die Akuttoxizität war deutlich höher im kombinierten Therapiearm, die chronische Toxizität aber gleich. Interessant ist in diesem Zusammenhang, dass die pelvine und paraaortale nodale Rezidivrate bei den Patientinnen, die lediglich eine vaginale Brachytherapie und Chemotherapie erhalten hatten, immerhin 9 % betrug; dies im Vergleich zu lediglich 4 % bei den Patientinnen, die eine perkutane Strahlentherapie erhalten hatten. Die Autoren schlussfolgerten, dass die Strahlentherapie allein eine effektive, gut tolerierbare und angemessene adjuvante Therapie bei der Hochrisikopatientin im frühen Stadium in allen Subtypen des Endometriumkarzinoms darstellt.

Die zweite randomisierte Studie, die in diesem Zusammenhang zu diskutieren wäre, ist *GOG-258*. Diese inkludiert ca. 700 Patientinnen mit lokal fortgeschrittenen Stadien FIGO III und IVA (nach der FIGO-Klassifikation von 2009), jeden histologischen Subtyp oder FIGO-Stadium I oder II mit klarzelliger oder seröser Tumorkomponente und positiver Peritonealbiopsie. Lediglich 2 bzw. 3 % waren aber Stadium-I- und -II-Patientinnen. Es erfolgte der randomisierte Vergleich zwischen alleiniger postoperativer Chemotherapie, bestehend aus 6 Zyklen Carboplatin (AUC 6) plus Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> alle drei Wochen, und kombinierter RCT mit simultaner Gabe von 50 mg/m<sup>2</sup> am Tag 1 und 29, gefolgt von Carboplatin (AUC 5–6) plus Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> alle 21 Tage für 4 Zyklen (analog PORTEC-3).

Der Einschluss von Patientinnen mit postoperativen Resttumoren war erlaubt, sie durften aber nach Einschätzung des Operateurs <2 cm sein. Die pelvine und paraaortale LK-Biopsie oder -Dissektion war auch in dieser Studie optional. Das 5-Jahres-DFS war in beiden Armen mit 58 % bzw. 59 % vergleichbar. 21 % der Patientinnen nach Chemotherapie entwickelten Fernmetastasen vs. 2 %

der Patientinnen nach alleiniger perkutaner Bestrahlung. Das heißt, dass in dem Hochrisikokollektiv mit lokal fortgeschrittenen Tumoren, ggf. Restbefunden bzw. sehr ungünstiger Histologie auch die zusätzliche Chemotherapie mit 3 weiteren Zyklen keine signifikante Verbesserung des fernmetastasenfreien Überlebens erreichen konnte. Auch in GOG-258 waren die lokalen vaginalen Rezidive mit 2% im perkutan bestrahlten Arm deutlich niedriger als mit 7% im Brachytherapiearm. Auffallend ist die fast doppelt so hohe Rate pelviner und paraaortaler LK-Rezidive mit 20% im Patientinnenarm, dessen Patientinnen postoperativ lediglich eine Chemotherapie adjuvant erhalten hatten, im Vergleich zu den perkutan bestrahlten Patientinnen mit 11%.

### Schlussfolgerungen für die tägliche Arbeit

1. Für lokal fortgeschrittene Tumoren bleibt die perkutane Strahlentherapie die Basis jeder adjuvanten bzw. postoperativen Therapie. Nur die perkutane Radiatio ermöglicht zufriedenstellende lokale/lokoregionale Kontrollraten.
2. Insbesondere für Stadium-III-Patientinnen muss klar sein, dass die Kombination aus Strahlentherapie und Chemotherapie, gefolgt von einer adjuvanten Chemotherapie, das DFS signifikant verbessert im Vergleich zur alleinigen postoperativen Strahlentherapie. Für diese Patientinnengruppe sollte immer das kombinierte Vorgehen diskutiert werden in Abwägung von Nutzen und Risiko (Komorbidität).
3. Sowohl die Radiotherapie als auch die RCT führt zu exzellenten lokalen/lokoregionären Kontrollraten, die mit einer alleinigen Chemotherapie bzw. Brachytherapie nicht möglich sind. Für die fortgeschrittenen Stadien III und IV ist die Inzidenz paraaortaler und pelviner Rezidive doppelt so hoch ohne Strahlentherapie. Dies muss klar in die Patientenaufklärung einfließen. Das Ziel der adjuvanten Therapie sollte immer auch die Vermeidung von lokalen und lokoregionären Rezidiven sein. Denn nicht alle Rezidive können später einer suffizienten und erfolgreichen Salvage-Therapie zugeführt werden. Darüber ist die Salvage-Therapie mit deutlich mehr Belastung und Toxizität für die Patientinnen verbunden. Diesen Aspekt bilden die Studien erst beim zweiten Hinschauen ab, da die lokale Kontrolle nicht als Endpunkt der Studien gewählt wurde.
4. Bei Patientinnen im Stadium I mit Hochrisiko- oder High-intermediate-risk-Faktoren ist die perkutane Strahlentherapie verglichen mit der vaginalen Brachytherapie gefolgt von drei Zyklen Chemotherapie zur Rezidivprophylaxe gleich effektiv im Hinblick auf das Gesamtüber-

leben. Die Strahlentherapie ist wiederum effektiver bei der Vermeidung von lokalen Rezidiven.

### Fazit

Für Hochrisikopatienten mit Endometriumkarzinom kann die Chemotherapie oder die perkutane Strahlentherapie oder die Radiochemotherapie gefolgt von einer sequenziellen Chemotherapie genutzt werden. Das Aufklärungsgespräch mit der Patientin sollte sich fokussieren auf die Komorbiditäten, die unterschiedlichen Toxizitätsprofile, die deutlich besseren Raten an lokaler bzw. lokoregionärer Kontrolle unter Strahlentherapie und die zu erwartende Polyneuropathie nach Chemotherapie, was insbesondere bei jüngeren Patientinnen im Hinblick auf die weitere Erwerbsfähigkeit wichtig ist.

Die jetzt noch geführte Diskussion über die optimale adjuvante Therapie wird in den nächsten 1–2 Jahren überholt sein durch die sehr weit fortgeschrittene genomische Analyse, die eine bessere Risikostratifizierung und Empfehlung für eine adjuvante Therapie zulassen wird.

*Simone Marnitz und Till Waltar, Köln*

**Funding** Open Access funding provided by Projekt DEAL.

**Interessenkonflikt** T. Waltar und S. Marnitz geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

**Open Access** Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

### Literatur

1. Maggi R, Lissoni A, Spina F, Melpignano M, Zola P, Favalli G, Colombo A, Fossati R (2006) Adjuvant chemotherapy vs radiotherapy in high-risk endometrial carcinoma: results of a randomised trial. *Br J Cancer* 95:266–271
2. Susumu N, Sagae S, Udagawa Y, Niwa K, Kuramoto H, Satoh S, Kudo R, Japanese Gynecologic Oncology G (2008) Randomized phase III trial of pelvic radiotherapy versus cisplatin-based combined chemotherapy in patients with intermediate- and high-risk endometrial cancer: a Japanese Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 108:226–233

3. Randall ME, Filiaci VL, Muss H, Spirto NM, Mannel RS, Fowler J, Thigpen JT, Benda JA, Gynecologic Oncology Group S (2006) Randomized phase III trial of whole-abdominal irradiation versus doxorubicin and cisplatin chemotherapy in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 24:36–44
4. de Boer SM, Powell ME, Mileskin L, Katsaros D, Bessette P, Haie-Meder C, Ottevanger PB, Ledermann JA, Khaw P, Colombo A et al (2018) Adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for women with high-risk endometrial cancer (PORTEC-3): final results of an international, open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 19:295–309
5. de Boer SM, Powell ME, Mileskin L, Katsaros D, Bessette P, Haie-Meder C, Ottevanger PB, Ledermann JA, Khaw P, Colombo A et al (2016) Toxicity and quality of life after adjuvant chemotherapy versus radiotherapy alone for women with high-risk endometrial cancer (PORTEC-3): an open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 17:1114–1126
6. Randall ME, Filiaci V, McMeekin DS, von Gruenigen V, Huang H, Yashar CM, Mannel RS, Kim JW, Salani R, DiSilvestro PA et al (2019) Phase III trial: adjuvant pelvic radiation therapy versus vaginal brachytherapy plus paclitaxel/carboplatin in high-intermediate and high-risk early stage endometrial cancer. *J Clin Oncol* 37:1810–1818
7. Matei D, Filiaci V, Randall ME, Mutch D, Steinhoff MM, DiSilvestro PA, Moxley KM, Kim YM, Powell MA, O'Malley DM et al (2019) Adjuvant chemotherapy plus radiation for locally advanced endometrial cancer. *N Engl J Med* 380:2317–2326



# Positronenemissionstomographie(PET)-geleitete Behandlung des Hodgkin-Lymphoms im frühen Stadium mit günstigen Risikofaktoren: Endresultate der internationalen randomisierten Phase-III-HD16-Studie der Deutschen Hodgkin-Studiengruppe

Carsten Nieder<sup>1</sup>

Online publiziert: 14. Februar 2020  
© Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2020

**Fragestellung und Hintergrund** Patienten mit einem Hodgkin-Lymphom können in prognostisch unterschiedliche Subgruppen unterteilt werden [1, 2]. In einigen dieser Gruppen sind die Überlebensraten nach multimodaler Therapie bereits so hoch, dass eine reduzierte Therapieintensität untersucht wird, da man sich Vorteile bezüglich verschiedener Nebenwirkungen, beispielsweise der Rate von Sekundär malignomen, erhofft [3–5]. Vor diesem Hintergrund wurden z.B. eine amerikanische [6] und auch die hier vorgestellte HD16-Studie konzipiert [7].

**Patienten und Methode** Es wurde eine randomisierte Multicenterstudie der Phase III mit dem progressionsfreien Überleben (PFS) als primärem Endpunkt durchgeführt. Einschlusskriterien: Alter 18–75 Jahre, klassisches Hodgkin-Lymphom im Stadium I oder II oder noduläres lymphozytenprädominantes Hodgkin-Lymphom im Stadium I, IIA oder IIB. Wesentliche Ausschlusskriterien: Risikofaktoren wie ausgedehnter mediastinaler Befall, extranodale Läsionen, erhöhte Blutsenkung oder mindestens 3 befallene Lymphknotenstationen. In einem Arm bestand die Behandlung aus 2 Zyklen Chemotherapie (ABVD: Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin) und Involved-field-Strahlentherapie (IFRT, 20 Gy, zentral geplant), im anderen Studienarm war das PET-Resultat entscheidend (ABVD für alle Patienten, aber IFRT nur bei positivem PET nach Chemotherapie [PET-2], wobei diese Untersuchung nach

den Deauville-Kriterien zentral begutachtet wurde). Es sollte die Nichtunterlegenheit des deeskalierten Arms gezeigt werden (absolute Differenz von 10 % im 5-Jahres-PFS).

**Ergebnisse** Zwischen 2009 und 2015 wurden 1150 Patienten eingeschlossen. Ein zentral begutachtetes PET-2 lag nur für 1007 Patienten vor. In 34 % der Fälle war das PET-2 positiv (Deauville-Score mindestens 3). Insgesamt 952 Patienten wurden letztendlich per Protokoll behandelt. Das mediane Alter betrug 39 Jahre. Bei 58 % lag ein Stadium IIA vor. Die Chemotherapie führte bei 26 % der Patienten zu Grad-3/4-Nebenwirkungen (IFRT: 3 % Grad 3, 0 % Grad 4). Die mediane Nachbeobachtungszeit der 628 PET-2-negativen Patienten betrug 47 Monate. Das 5-Jahres-PFS lag bei 93,4 % (95 %-Konfidenzintervall [KI] 90,4 % bis 96,5 %) nach kombinierter Therapie und bei 86,1 % (95 %-KI 81,4 % bis 90,9 %) nach alleiniger ABVD-Chemotherapie. Das 95 %-KI der Hazard Ratio von 1,78 lag bei 1,02 bis 3,12 und inkludierte den vorher festgelegten Wert von 3,01 als Grenze der Nichtunterlegenheit. Der Hauptgrund für das schlechtere PFS waren Rezidive innerhalb des hypothetischen Zielvolumens einer IFRT (9 %). Das 5-Jahres-Überleben betrug etwa 98 % in beiden Gruppen. Es gab zwei Risikofaktoren für ein positives PET-2: Stadium II und „bulky disease“. Ein Vergleich des 5-Jahres-PFS aller PET-2-positiven Patienten mit den PET-2-negativen zeigte einen signifikanten Unterschied: 88 vs. 93 % ( $p=0,047$ ). Allerdings waren die Daten für das 5-Jahres-Überleben vergleichbar. Das galt auch für Patienten mit Deauville-PET-Score 4, trotz des größeren Unterschieds im PFS in dieser Subgruppe (81 vs. 93 %,  $p=0,001$ ).

**Schlussfolgerung** Ein positives PET-2, insbesondere mit Deauville-Score 4, deutet auf ein höheres Risiko eines Therapieversagens hin. Bei PET-2-negativen Patienten kann nicht auf die IFRT verzichtet werden, ohne dass ein klinisch relevanter Verlust an Tumorkontrolle entsteht.

**Originalpublikation** Fuchs M, Goergen H, Kobe C et al (2019) Positron emission tomography-guided treatment in early-stage favorable Hodgkin lymphoma: Final results of the international, randomized phase III HD16 trial by the German Hodgkin Study Group. *J Clin Oncol* 37:2835–2845

✉ Prof. Dr. med. Carsten Nieder  
cnied@hotmail.com

<sup>1</sup> Dept. of Oncology and Palliative Medicine, Nordland Hospital Trust, P.O. Box 1480, 8092 Bodø, Norwegen

## Kommentar

Die HD16-Studie wurde, wie ihre Vorgängerstudien, in der Tradition der über die Landesgrenzen hinaus gut verankerten, sehr erfolgreich arbeitenden Deutschen Hodgkin-Studiengruppe geplant und durchgeführt. Eine Teilnahme an diesen Studien garantiert auch kleineren Behandlungseinrichtungen Zugang zu international anerkannter Expertise und eine hohe Qualität der Patientenversorgung. Auf der Basis langjähriger Forschung zum Thema bildgesteuerte Vorhersage eines guten Therapieansprechens [8, 9] wurde das PET-2-Resultat herangezogen, um das weitere Vorgehen nach 2 Zyklen ABVD-Chemotherapie zu bestimmen.

Die PET-adaptierte Therapie im frühen Stadium des Hodgkin-Lymphoms wurde auch von anderen Gruppen untersucht [10, 11]. Zusammengefasst, und bezogen auf das PFS, konnte keine der 3 randomisierten Studien die Nichtunterlegenheit einer PET-gestützten Vermeidung von Strahlentherapie bestätigen. Dank verfügbarer intensiver und toxischer Rezidivtherapien sterben zwar nur wenige Patienten an ihrer Erkrankung. Das Vorliegen eines positiven PET-2 mit Deauville-Score 4 deutet jedoch auf ein vergleichsweise hohes Rezidivrisiko hin. Neue systemische Therapien könnten in dieser Subgruppe vielleicht von Nutzen sein. Wie kürzlich berichtet, gibt es unterschiedliche Therapiepräferenzen seitens der Patienten und auch der Onkologen [12]. Zum Beispiel gilt es, Alter, Familienplanung und Risiko für Sekundärmalignome zu berücksichtigen.

Nach sorgfältiger Abwägung wird oftmals die Entscheidung zur effektivsten Erstlinienbehandlung getroffen, welche auf der Basis der HD16-Studie eine IFRT einschließt. In einer skandinavischen Studie mit langer medianer Nachbeobachtung von 16 Jahren fand sich keine erhöhte Sterblichkeit im Vergleich zur generellen Population nach einer risikoadaptierten Therapie mit 2 oder 4 Zyklen ABVD und einer Strahlentherapie (limitiertes Feld im Gegensatz zu IFRT, Dosis 30 Gy; [13]). Diese Patienten wurden zu einer Zeit behandelt, als es noch keine oder nur begrenzte moderne Technologie zur Optimierung der Dosisverteilung gab [14, 15].

## Fazit

Die PET-2-adaptierte HD16-Studie bestätigt die guten Resultate mit 2 Zyklen einer ABVD-Chemotherapie gefolgt von IFRT. Sicherlich werden künftig noch Langzeitdaten der Studie vorgelegt werden. Doch das berichtete 5-Jahres-Überleben von etwa 98 % ist sehr ermutigend.

*Carsten Nieder, Bodø, Norwegen*

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

## Literatur

1. Bröckelmann PJ, Angelopoulou MK, Vassilakopoulos TP (2016) Prognostic factors in Hodgkin lymphoma. *Semin Hematol* 53:155–164
2. Shanbhag S, Ambinder RF (2018) Hodgkin lymphoma: a review and update on recent progress. *CA Cancer J Clin* 68:116–132
3. Engert A, Raemaekers J (2016) Treatment of early-stage Hodgkin lymphoma. *Semin Hematol* 53:165–170
4. Franklin J, Eichenauer DA, Becker I et al (2017) Optimisation of chemotherapy and radiotherapy for untreated Hodgkin lymphoma patients with respect to second malignant neoplasms, overall and progression-free survival: individual participant data analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 13;9:CD8814
5. Bröckelmann PJ, Sasse S, Engert A (2018) Balancing risk and benefit in early-stage classical Hodgkin lymphoma. *Blood* 131:1666–1678
6. Straus DJ, Jung SH, Pitcher B et al (2018) CALGB 50604: risk-adapted treatment of nonbulky early-stage Hodgkin lymphoma based on interim PET. *Blood* 132:1013–1021
7. Fuchs M, Goergen H, Kobe C et al (2019) Positron emission tomography-guided treatment in early-stage favorable Hodgkin lymphoma: final results of the international, randomized phase III HD16 trial by the German Hodgkin Study Group. *J Clin Oncol* 37:2835–2845
8. Adams HJA, Kwee TC (2017) An evidence-based review on the value of interim FDG-PET in assessing response to therapy in lymphoma. *Semin Oncol* 44:404–419
9. Hutchings M (2018) Improvements in imaging of Hodgkin lymphoma: positron emission tomography. *Cancer J* 24:215–222
10. Radford J, Illidge T, Counsell N et al (2015) Results of a trial of PET-directed therapy for early-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 372:1598–1607
11. Andre MPE, Girinsky T, Federico M et al (2017) Early positron emission tomography response-adapted treatment in stage I and II Hodgkin lymphoma: Final results of the randomized EORTC/LYSA/FIL H10 trial. *J Clin Oncol* 35(10):1786–1794
12. Bröckelmann PJ, McMullen S, Wilson JB et al (2019) Patient and physician preferences for first-line treatment of classical Hodgkin lymphoma in Germany, France and the United Kingdom. *Br J Haematol* 184:202–214
13. Lagerlöf I, Holte H, Glimelius I et al (2019) No excess long-term mortality in stage I–IIA Hodgkin lymphoma patients treated with ABVD and limited field radiotherapy. *Br J Haematol*. <https://doi.org/10.1111/bjh.16232>
14. Specht L (2018) Radiotherapy for Hodgkin lymphoma: reducing toxicity while maintaining efficacy. *Cancer J* 24:237–243
15. Edvardsson A, Kügele M, Alkner S et al (2019) Comparative treatment planning study for mediastinal Hodgkin's lymphoma: impact on normal tissue dose using deep inspiration breath hold proton and photon therapy. *Acta Oncol* 58:95–104