



# Eine definitive Strahlentherapie mit einer Kurzzeit Androgendeprivationstherapie von 18 Monaten kann bei Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom mit hohen Risikofaktoren gegenüber dem Standard von 28–36 Monaten ausreichend sein

Dirk Böhmer<sup>1</sup> · Felix Sedlmayer<sup>2</sup> · Thomas Wiegel<sup>3</sup> · Frank Wolf<sup>2</sup>

Online publiziert: 9. Mai 2019  
© Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2019

**Hintergrund** In der Behandlung des lokal begrenzten und lokal fortgeschrittenen Hochrisiko-Prostatakarzinoms (HRPC) gilt die Kombination von externer Radiotherapie mit einer Langzeit-Androgendeprivationstherapie (ADT) als Therapiestandard, wobei die optimale Behandlungsdauer der ADT nicht abschließend definiert ist.

**Patienten und Methoden** Zwischen 2000 und 2008 wurden 630 Patienten mit einem HRPC in zwei Therapiearme randomisiert: Alle Patienten erhielten eine externe Radiotherapie mit 70 Gy der Prostata und 44 Gy des pelvinen Lymphabflusses (2 Gy Einzeldosis [ED], 3-D-konformale Technik). Im Standardarm (Langzeitarm) wurde bei 310 Patienten zusätzlich eine ADT mittels Luteinisierungshormon-Releasing-Hormon(LHRH)-Analoga über 36 Monate durchgeführt, im experimentellen Arm (Kurzzeitarm) erhielten 320 Patienten eine verkürzte ADT über 18 Monate. Bei allen Patienten wurde die ADT 4 Monate vor der RT begonnen; initial wurden zusätzlich über 4 Wochen 50 mg Bicalutamid verabreicht. Eingeschlossen wurden Patienten mit mindestens einem der folgenden Parame-

ter: klinische Stadien T3/4, Prostata-Spezifisches-Antigen (PSA) >20 ng/ml, Gleason-Score >7 (lokalisiertes HRPC nach American Joint Committee on Cancer(AJCC)-Kriterien). Exkludiert waren Patienten mit nodalen und/oder Fernmetastasen. Primäre Endpunkte waren das Gesamtüberleben und die Lebensqualität (Quality of life [QoL]) nach 5 Jahren (European Organisation for Research and Treatment of Cancer – EORTC-QLQ-30 Version 3.0 und PR25). Sekundäre Endpunkte waren biochemisches Rezidiv (PSA Nadir plus 2 ng/ml), Rezidivlokalisierung und krankheitsfreies Überleben.

**Ergebnisse** Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 9,4 Jahren waren insgesamt 290 Patienten verstorben, 147 im Langzeit- und 143 im Kurzzeitarm. Die 5-Jahres-Überlebensraten (95 %-Konfidenzintervall [KI]) betragen im Langzeitarm 91 % (88–95 %<sub>insert\_end?></sub>) bzw. 86 % (83–90 %) nach Kurzzeit-ADT (n. s.;  $p=0,07$ ). Das 10-Jahres-Gesamtüberleben betrug für beide Arme 62 % ( $p=0,7$ ). Die Analyse der QoL-Abfragen zeigte einen hochsignifikanten Vorteil in 6 Skalen und 13 Parametern zugunsten der Kurzzeit-ADT ( $p<0,001$ ), davon zwei mit klinischer Relevanz (mittlere Score-Differenz  $\geq 10$  Punkte).

**Schlussfolgerung der Autoren** Bei Patienten mit HRPC wird durch eine Langzeit-ADT mit 36 Monaten kein besseres Gesamtüberleben erzielt als mit einer Kurzzeit-ADT von 18 Monaten. Bei selektierten Patienten stellt die verkürzte ADT somit eine valide Behandlungsoption ohne Beeinträchtigung des Überlebens oder der QoL dar.

**Originalpublikation** Nabid A, Carrier N, Martin AG et al (2018) Duration of androgen deprivation therapy in high-risk prostate cancer: a randomized phase III trial. *Eur Urol* 74(4):432–441. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2018.06.018>.

✉ PD Dr. Dirk Böhmer  
dirk.boehmer@charite.de

✉ Univ.-Prof. Dr. Felix Sedlmayer  
f.sedlmayer@salk.at

- <sup>1</sup> Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie, Charité Universitätsmedizin, Berlin, Deutschland
- <sup>2</sup> Universitätsklinik für Radiotherapie und Radio-Onkologie, Landeskrankenhaus, Universitätsklinikum, Paracelsus Medizinischen Privatuniversität, Salzburg, Österreich
- <sup>3</sup> Abteilung Strahlentherapie, Universitätsklinikum Ulm, Ulm, Deutschland

## Kommentar

Die Androgendeprivationstherapie von Patienten mit Hochrisiko-Prostatakarzinom ist mit einer empfohlenen Dauer von 28–36 Monaten seit vielen Jahren gültiger Leitlinien-

**Tab. 1** Compliance mit der Androgendeprivationstherapie (ADT) nach Studienprotokoll. Die Strahlentherapie wies in allen Studien eine Compliance von >95 % der Patienten auf

Studie	Adhärenz Kurzzeit-ADT (%)	Adhärenz Langzeit-ADT (%)	Anteil T3/4 Kurzzeitarm (%)	Anteil T3/4 Langzeitarm (%)
EORTC 22863 [4]	<sup>b</sup>	76	89	91
EORTC 22961 [2]	81,6	71,6	79,1	76,3
RTOG 9202 [1]	99 <sup>a</sup>	94 <sup>a</sup>	55	55
Nabid et al. [3]	88	54	23	26

<sup>a</sup>Erhebliche Abweichungen vom Protokoll in 1 % bzw. 6 % der Patienten

<sup>b</sup>Arm mit alleiniger Radiatio, 36 Monate im experimentellen Arm

EORTC European Organisation for Research and Treatment of Cancer, RTOG Radiation Therapy Oncology Group

standard. Diese Daten basieren auf einer amerikanischen [1] und zwei europäischen [2] Studien, die eine Kurzzeit-ADT (4 bzw. 6 Monate) mit einer Langzeit-ADT (28 bzw. 36 Monate) zusätzlich zu einer definitiven Strahlentherapie verglichen. Nabid und Kollegen präsentieren nun Ergebnisse einer Studie, die bei 630 Hochrisikopatienten eine 18-monatige mit einer 36-monatigen ADT zusätzlich zur Strahlentherapie verglichen [3]. Sie war als Überlegenheitsstudie angelegt mit der Annahme, dass die 36-monatige Behandlung eine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens von 79 % gegenüber 70 % zeigen würde. Die Strahlentherapie war in beiden Armen gleich und bestand aus einer Bestrahlung der Lymphabflusswege (44 Gy in 22 Fraktionen) und einer Prostatabestrahlung von 70 Gy in 35 Fraktionen.

Nach einer medianen Nachbeobachtung von 9,4 Jahren (10,6 Jahre für lebende Patienten) zeigt sich bezüglich des primären Endpunkts kein signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben für beide Arme (62 % vs. 62 %;  $p=0,7$ ). Das krankheitsspezifische Überleben war nach 10 Jahren mit 91 % (36 Monate) versus 92 % (18 Monate) ebenfalls nicht unterschiedlich ( $p=0,9$ ). Die kumulative Inzidenz eines biochemischen Rezidivs war im Kurzzeitarm signifikant höher (31 %) als im Langzeitarm (25 %;  $p=0,02$ ). Jedoch waren die Raten einer Kastrationsresistenz mit 27 Patienten bzw. 25 Patienten, einer klinischen Progression (43 Patienten vs. 40 Patienten) und der Prostatakrebsterletalität mit 33 Patienten vs. 31 Patienten im Kurzzeit- bzw. Langzeitarm nicht unterschiedlich.

Deutliche Vorteile zugunsten der Kurzzeittherapie zeigten sich in der Analyse der ADT-induzierten Nebenwirkungen: Von klinischer Relevanz waren die geringere Rate an Hitzewallungen sowie die größere Freude an Sexualität. Eine vollständige Erholung der Testosteronspiegel war signifikant häufiger im Kurzzeitarm (58 % vs. 48 %) und die Erholung verlief zudem auch signifikant rascher (3,6 Jahre vs. 6,6 Jahre). Hier ergab sich auch ein interessantes Ergebnis für die Patienten, die ein Testosteronlevel im Kastrationsbereich beibehielten: Bei diesen Patienten bestand kein

Unterschied mehr in der weiteren biochemischen Kontrolle ( $p=0,5$ ).

Die Ergebnisse dieser Studie werden mit hoher Wahrscheinlichkeit Einfluss auf die klinische Praxis in der Therapie des lokal begrenzten HRPC und auf Neuformulierungen in geltenden Leitlinien haben. Dennoch muss die vermeintlich klare Datenlage in manchen Punkten kritisch hinterfragt werden, mit besonderem Augenmerk auf die folgenden beiden Umstände:

- Die Therapieadhärenz bezüglich der ADT war mit nur 54 % im Langzeitarm auffallend schlecht (der Vergleich zu den beiden Vorläuferstudien ist in Tab. 1 zusammengefasst). So erhielten nur 66 % der Langzeitpatienten eine ADT für mehr als 33 Monate. Zum Vergleich: In der EORTC-Studie 71,6 % (+6 %!). Im Kurzzeitarm war hingegen die Adhärenz mit 88 % hoch. Es ist zwar möglich, dass die vorliegende Studie nur deshalb bislang negativ geblieben ist, weil zu wenige Männer die korrekte Langzeit-ADT auch tatsächlich erhielten. Dieser Umstand würde sich aber allenfalls auf die biochemische Kontrolle, die zum Analysezeitpunkt bereits signifikant unterschiedlich war, und auf das krankheitsfreie Überleben auswirken (hier ist der Trend zu einem signifikanten Unterschied bereits sichtbar;  $p=0,08$ ). Nicht anzunehmen ist dagegen eine Veränderung des Gesamtüberlebens oder des krebspezifischen Überlebens, da die entsprechenden Kaplan-Meier-Analysen nach 10 Jahren nicht einmal eine Tendenz eines Unterschieds zeigten ( $p=0,7$  bzw.  $p=0,9$ ). Man kann aber letztlich nicht ausschließen, dass bei jungen Patienten mit einer Lebenserwartung von >15 Jahren im weiteren Follow-up nicht doch nach 15 oder 20 Jahren das primäre Zielkriterium eines Überlebensvorteils durch eine Langzeittherapie erreicht wird.
- Die berichteten Ergebnisse sind nur für Patienten mit noch lokal begrenztem Prostatakarzinom der Hochrisikogruppe anwendbar, nicht aber für Patienten mit lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinomen entsprechend den Inklusionskriterien der Studie. Die Anzahl an T3/4-

Tumoren mit 80 bzw. 72 Patienten in den beiden Behandlungsarmen war dementsprechend gering, auch im Vergleich zu den bisherigen Referenzstudien (Tab. 1).

Eine weitere Einschränkung bei der Bewertung der vorliegenden Studie besteht in der aus heutiger Sicht doch zu geringen Strahlendosis an der Prostata mit nur 70 Gy. Ob gerade in Hinblick auf die Gruppe von Patienten mit lokoregionär fortgeschrittenem Prostatakarzinom eine heutzutage übliche Dosierung von 76–80 Gy den geringeren zytoreduktiven Beitrag einer verkürzten ADT kompensieren könnte, bleibt spekulativ.

**Fazit** Zusammenfassend ist die Begrenzung der ADT auf nur 18 Monate für Patienten mit lokalisiertem Prostatakarzinom und hohen Risikofaktoren und einer Lebenserwartung von <15 Jahren gerechtfertigt. Für jüngere Patienten und vor allem für solche mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom ist dies nicht zu empfehlen. Hier ist weiterhin die in den randomisierten Studien der EORTC und RTOG nachgewiesene Empfehlung einer ADT-Dauer von 28–36 Monaten gültiger Standard [5].

*Dirk Böhmer (Berlin), Felix Sedlmayer (Salzburg), Thomas Wiegel (Ulm) und Frank Wolf (Salzburg) für die AG Prostatakarzinom der DEGRO*

**Interessenkonflikt** D. Böhmer, F. Sedlmayer, T. Wiegel und F. Wolf geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

## Literatur

1. Hanks GE, Pajak TF, Porter A et al (2003) Phase III trial of long-term adjuvant androgen deprivation after neoadjuvant hormonal cyoreduction and radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate: the Radiation Therapy Oncology Group Protocol 92-02. *J Clin Oncol* 21:3972–3978
2. Bolla M, de Reijke TM, Van Tienhoven G et al (2009) Duration of androgen suppression in the treatment of prostate cancer. *N Engl J Med* 360:2516–2527
3. Nabid A, Carrier N, Martin AG et al (2018) Duration of androgen deprivation therapy in high-risk prostate cancer: a randomized phase III trial. *Eur Urol* 74:432–441
4. Bolla M, Van Tienhoven G, Warde P et al (2010) External irradiation with or without long-term androgen suppression for prostate cancer with high metastatic risk: 10-year results of an EORTC randomized study. *Lancet Oncol* 11:1066–1073
5. Ghadjar P, Wiegel T (2019) Re: Abdenour Nabid, Nathalie Carrier, André-Guy Martin, et al. Duration of Androgen Deprivation Therapy in High-risk Prostate Cancer: A Randomized Phase III Trial. *Eur Urol* 2018;74:432–31. *Eur Urol* 75(3):e61–e62



# Ganzbrust- oder Teilbrustbestrahlung nach 5 Jahren aus Patientensicht: Longitudinale Analyse der IMPORT-LOW-Phase III-Studie

David Krug<sup>1</sup> · Jürgen Dunst<sup>1</sup>

Online publiziert: 18. April 2019  
© Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2019

**Hintergrund** Die Teilbrustbestrahlung wurde in zahlreichen Studien bei Patientinnen mit frühem Mammakarzinom und niedriger Risikokonstellation untersucht und in der aktualisierten S3-Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft und der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) für die betreffende Patientengruppe als Alternative zur Ganzbrustbestrahlung formuliert. Die Erstergebnisse der hier diskutierten IMPORT-LOW-Studie wurden 2017 publiziert [1].

**Patienten und Methode** Es handelt sich um eine Substudie einer prospektiv randomisierten Phase-III-Studie zur Erhebung der von den Patienten berichteten Endpunkte und der Toxizität („patient-reported outcome measures“, PROM). In der IMPORT-LOW-Studie wurden Patientinnen mit frühem Mammakarzinom und niedriger Risikokonstellation in drei Behandlungsarme randomisiert: 1. Bestrahlung der gesamten Brust mit 40,05 in 15 Fraktionen (Standardarm), 2. Bestrahlung des Tumorbetts mit 40,05 Gy und der restlichen Brust mit 36 Gy in 15 Fraktionen (Dosisreduktionsarm) und 3. Bestrahlung des Tumorbetts mit 40,05 Gy in 15 Fraktionen (Teilbrustarm). An der Substudie nahmen 41 der 71 rekrutierenden Zentren teil und brachten 1265 Patientinnen in die Studie ein (95 % der eingeladenen Patientinnen). Die Patientinnen erhielten Fragebögen (EORTC QLQ-C30 und BR23, HADS und Body Image Scale sowie einen studien-spezifischen Fragebogen) vor Randomisierung sowie 6 Monate, 1, 2 und 5 Jahre nach Therapie. Analysiert wurden

Art, Anzahl und zeitliche Entwicklung von unerwünschten Ereignissen (UE).

**Ergebnisse** Die Bereitschaft zur Teilnahme an der PROM-Substudie war hoch (95 %). Die Rücklaufquote der Fragebögen lag beim Start bei 95 %, sank dann zur Untersuchung nach 6 Monaten auf ca. 80 % ab und blieb auf diesem Niveau stabil. Die Rücklaufquote war signifikant höher von Patientinnen, die zum Zwei-Jahres-Zeitpunkt UE angegeben hatten (85 % vs. 79 %). Die überwiegende Mehrheit der Patientinnen (58 %) gab nach 5 Jahren keine UE an. Das häufigste UE nach 5 Jahren Therapie waren Veränderungen in der äußeren Erscheinung der Brust („general breast appearance“), die von 19 % der Patientinnen angegeben wurden. Weitere häufige UE (Häufigkeit >10 %) waren Brustschwellung und Überempfindlichkeit der Brust, Hautveränderungen, Verhärtung und Volumenabnahme der Brust, Nippelverlagerung sowie Arm-/Schulerschmerzen. Die mediane Anzahl von UE pro Patientin lag zwischen 2 und 3. Die durchschnittliche Anzahl von UE pro Patientin war im Teilbrust- und im Dosisreduktionsarm signifikant geringer als im Standardarm. Eine Volumenabnahme der Brust war das einzige UE, dessen Häufigkeit über den gesamten Beobachtungszeitraum hinweg zunahm. Alle anderen genannten UE wurden im zeitlichen Verlauf seltener angegeben. Es gab eine Assoziation zwischen der Anzahl der UE und der Brustgröße sowie dem Vorliegen einer Grundängstlichkeit bzw. depressiver Symptomatik zu Studienbeginn. Größere operative Defekte waren mit Veränderungen in der allgemeinen äußeren Erscheinung der Brust, der Volumenabnahme und Nippelverlagerungen assoziiert.

**Schlussfolgerung der Autoren** Die Autoren bestätigen die gute langfristige Verträglichkeit der Radiotherapie der Brust und zwar sowohl der Ganzbrust- als auch der Teilbrustbestrahlung. Mit unerwünschten Ereignissen muss man im Teilbrust- und im Dosisreduktionsarm seltener rechnen.

**Originalpublikation** Bhattacharya IS, Haviland JS, Kirby AM et al. (2019) Patient-reported outcomes over 5 years after whole- or partial-breast radiotherapy: longitudinal analysis of the IMPORT LOW (CRUK/06/003) phase III randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 37:305–317. <https://doi.org/10.1200/JCO.18.00982>

✉ Dr. med. David Krug  
David.Krug@uksh.de

<sup>1</sup> Klinik für Strahlentherapie, Campus Kiel, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Arnold-Heller-Str. 3, 24105 Kiel, Deutschland

## Kommentar

Für die Teilbrustbestrahlung liegt mittlerweile eine Vielzahl von Ergebnissen aus randomisierten Phase-III-Studien vor. Aufgrund der schlechteren Ergebnisse der kanadischen RAPID-Studie [2], die mit einem Schema von  $10 \times 3,85$  Gy über eine Woche ein signifikant schlechteres kosmetisches Ergebnis ergab, wurde die perkutane Teilbrustbestrahlung gegenüber den anderen verfügbaren Techniken bisher zurückhaltend eingesetzt. Die IMPORT-LOW-Studie setzte ein vergleichsweise moderat akzeleriertes Fraktionierungsschema analog der START-B-Studie [3] ein. Die onkologische Nichtunterlegenheit bei besserer Verträglichkeit gegenüber der Ganzbrustbestrahlung konnte belegt werden [1]. Die vorliegende Arbeit unterstreicht den zweiten Punkt, belegt aber insgesamt vor allem die überaus gute Verträglichkeit der adjuvanten hypofraktionierten Radiotherapie. Folgende Punkte verdienen Erwähnung:

- Der klinische Vorteil der Teilbrust- bzw. dosisreduzierten Bestrahlung in der IMPORT-LOW-Studie in Bezug auf Spättoxizität und Kosmetik ist je nach betrachtetem Endpunkt minimal bis moderat [1]. Möglicherweise ist dies aber auch durch die verwendete, sehr simple Bestrahlungstechnik (ausschließlich tangentielle Felder) mit deutlicher Exposition des Brustdrüsengewebes außerhalb des Tumorbetts bedingt. Ein zeitlicher Vorteil gegenüber der Ganzbrustbestrahlung besteht nicht, sodass die Ergebnisse sehr wahrscheinlich die klinische Praxis kaum verändern werden.
- Indirekt kann aus der IMPORT-LOW-Studie abgeleitet werden, dass für Patientinnen, die die Einschlusskriterien der Studie erfüllen und eine hypofraktionierte Bestrahlung erhalten, Dosiserbrüche bis 36 Gy außerhalb des Tumorbetts, z. B. zugunsten der Herz- oder Lungenschonung, ohne Kompromisse hinsichtlich der onkologischen Sicherheit toleriert werden können.
- Weiterhin bekräftigen die Ergebnisse mit 5-Jahres-Lokalrezidivraten um 1% auch die S3-Leitlinienempfehlung zum Verzicht auf eine Boostbestrahlung bei Patientinnen mit Alter >50 Jahren, die keine relevanten Risikofaktoren aufweisen.

- Die auf der ASTRO-Jahrestagung (American Society for Therapeutic Radiology and Oncology) vorgestellte RTOG-1013-Studie, die bislang größte Phase-III-Studie zur Teilbrustbestrahlung (Brachytherapie oder perkutane Radiotherapie mit  $10 \times 3,85$  Gy), ergab ein signifikant schlechteres „recurrence free-interval“ im Teilbrustarm, sodass die Diskussion um den breiten Einsatz der Teilbrustbestrahlung sicherlich noch nicht abgeschlossen ist und erneut aufleben wird. Ein Update der TARGIT-A-Studie wird erwartet.

## Fazit

Die adjuvante hypofraktionierte Radiotherapie ist eine sehr gut verträgliche und sichere Therapie. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie unterstreichen dies. Eine relevante Änderung der bisherigen klinischen Praxis wird sich sehr wahrscheinlich aber nicht ergeben.

*David Krug und Jürgen Dunst, Kiel*

**Interessenkonflikt** D. Krug und J. Dunst geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

## Literatur

1. Coles CE, Griffin CL, Kirby AM et al (2017) Partial-breast radiotherapy after breast conservation surgery for patients with early breast cancer (UK IMPORT LOW trial): 5-year results from a multicentre, randomised, controlled, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet* 390:1048–1060. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31145-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31145-5)
2. Olivetto IA, Whelan TJ, Parpia S et al (2013) Interim cosmetic and toxicity results from RAPID: a randomized trial of accelerated partial breast irradiation using three-dimensional conformal external beam radiation therapy. *J Clin Oncol* 31:4038–4045. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.50.5511>
3. START Trialists' Group, Agrawal RK, Aird EGA et al (2008) The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial B of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. *Lancet* 371:1098–1107. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60348-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60348-7)





# Wirksamkeit und Sicherheit einer Kohlenstoffionentherapie lokal rezidivierender Rektumkarzinome: Ergebnisse der J-CROS-Studie 1404 Rektum

Christina Jentsch<sup>1,2,5</sup> · Esther G. C. Troost<sup>1,2,3,4,5,6</sup>

Online publiziert: 2. Mai 2019  
© Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2019

**Hintergrund** In dieser retrospektiven Arbeit untersuchten die Autoren die Wirksamkeit und Sicherheit einer Kohlenstoffionentherapie lokal rezidivierender Rektumkarzinome.

**Patienten und Methoden** Zwischen 2003 und 2014 wurden 224 Patienten mit lokal rezidivierten Rektumkarzinomen in drei japanischen Einrichtungen mit Kohlenstoffionen behandelt. Ausgewertet wurden das Gesamtüberleben (OS), die lokale Kontrolle (LC) sowie Akut- und Spättoxizitäten. Die verschriebenen Strahlendosen betragen 70,4 Gy (RBE, „relative biological effectiveness“) bis 73,6 Gy (RBE) in 16 Fraktionen. Drei Patienten mit vorausgegangener pelviner Bestrahlung erhielten eine Bestrahlung mit einer Gesamtdosis von 50 Gy (RBE).

**Ergebnisse** Die mediane Nachbeobachtungszeit nach Beginn der Bestrahlung betrug 62 Monate (Spanne 6–169 Monate). Die OS-Raten betragen 73 % (95 %-Konfidenzintervall [KI] 67–79 %) nach 3 Jahren und 51 % (95 %-KI 44–58 %) nach 5 Jahren. Die LC-Raten betragen 93 % (95 %-KI 88–96 %) nach 3 Jahren und 88 % (95 %-KI 82–93 %) nach 5 Jahren. Eine Akuttoxizität vom Grad 3 wurde bei 3 Patienten beobachtet (1-mal gastrointestinale Toxizität, 2-mal pelvine Infektionen). Eine Spättoxizität Grad 3 trat bei 12 Patienten auf (2-mal Hautreaktionen,

2-mal gastrointestinale Toxizität, 1-mal Neuropathie, 7-mal pelvine Infektionen). Akute oder späte Grad-4- oder -5-Toxizitäten wurden nicht beobachtet.

**Schlussfolgerung der Autoren** Eine Kohlenstoffionentherapie kann bei rezidivierten Rektumkarzinomen mit guten Ergebnissen und begrenzten Nebenwirkungen sicher appliziert werden. Sie sollte insbesondere als definitive Therapie nichtresektabler Lokalrezidive in Betracht gezogen werden. Die Autoren planen eine prospektive multizentrische klinische Studie, um die retrospektiven Ergebnisse zu validieren.

## Kommentar

Lokoregionäre Rektumkarzinomrezidive stellen im Zeitalter der totalen mesorektalen Exzision (TME) und der neoadjuvanten und adjuvanten Radiochemotherapie (RCT) weiterhin eine große Herausforderung dar. Nur ca. 1/6 der Lokalrezidive können nämlich komplett reseziert werden [6]. Eine aggressive chirurgische Vorgehensweise bis hin zu multiviszeralen Resektionen ist im Fall des lokoregionären Rezidivs oftmals die einzige Chance des Patienten auf ein langfristiges Überleben. Die Morbidität der häu-

**Originalpublikation** Shinoto M, Yamada S, Okamoto M et al (2018) Carbon-ion radiotherapy for locally recurrent rectal cancer: Japan Carbon-ion Radiation Oncology Study Group (J-CROS) Study 1404 Rectum. *Radiother Oncol*. pii: S0167-8140(18)33519-9. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2018.10.007>. [Epub ahead of print]

✉ Dr. med. Christina Jentsch  
christina.jentsch@uniklinikum-dresden.de

<sup>1</sup> Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Medizinische Fakultät und Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden, Technische Universität Dresden, Fetscherstr. 74, 01307 Dresden, Deutschland

<sup>2</sup> OncoRay – Nationales Zentrum für Strahlenforschung in der Onkologie, Medizinische Fakultät und Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden, Technische Universität Dresden, Dresden, Deutschland

<sup>3</sup> Institut für Radioonkologie – OncoRay, Helmholtz-Zentrum Dresden-Rossendorf, Dresden, Deutschland

<sup>4</sup> Deutsches Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK), Standort Dresden, Dresden, Deutschland

<sup>5</sup> Deutsches Krebsforschungszentrum, (DKFZ), Heidelberg, Deutschland

<sup>6</sup> Nationales Centrum für Tumorerkrankungen (NCT), Standort Dresden, Dresden, Deutschland

fig komplexen Beckeneingriffe ist allerdings nach wie vor hoch. Dagegen hat die Letalität in erfahrenen Zentren mit ca. 6% einen akzeptablen Stand erreicht [1].

Nach multimodaler Vortherapie, insbesondere nach vorausgegangener pelviner Strahlentherapie oder RCT, ist die Strahlenreserve für eine erneute neoadjuvante oder definitive, kurativ intendierte Strahlentherapie limitiert. In einer Phase-II-Studie von Valentini et al. [5] konnte bei 35% der pelvin vorbestrahlten Patienten mit einem Rektumkarzinomrezidiv mit einer hyperfraktionierten Radiochemotherapie mit Photonen eine mikroskopisch radikale Resektion ermöglicht werden.

Durch eine Schwerionenbestrahlung kann dank der biologisch höheren Wirksamkeit und der im Vergleich zu Photonen höheren Effektivität das Therapieansprechen verbessert werden. Ionen geben ihre therapeutische Energie präzise im Tumor ab, so dass umliegendes gesundes Gewebe besser geschont werden kann und daher weniger Nebenwirkungen auftreten. Japanische Studien zur Kohlenstoffionen-therapie von rezidierten, nichtvorbestrahlten Rektumkarzinomen haben vielversprechende Ergebnisse gezeigt [3, 4]. So konnten bei nichtvorbestrahlten Rektumkarzinomrezidiven höhere lokale Kontrollraten als nach der Operation allein erreicht werden [7]. Habermehl et al. [2] vom Heidelberger Ionenstrahl-Therapiezentrum konnten in einer Phase-I/II-Studie zur Evaluierung von Kohlenstoffionen für die Behandlung rezidivierender, vorbestrahlter und voroperierter Rektumkarzinome (PANDORA-Studie) bei 19 Patienten mit einer medianen Strahlendosis von 36 Gy (RBE) keine Toxizitäten  $\geq$  Grad 3 beklagen.

Die vorliegende Arbeit präsentiert die Ergebnisse einer multizentrischen, retrospektiven Analyse von 224 Patienten mit Lokalrezidiven eines Rektumkarzinoms, die eine Therapie mit Kohlenstoffschwerionen erhalten haben. Es bleibt kritisch anzumerken, dass nur drei der 224 Patienten vorher eine pelvine Bestrahlung erhalten hatten.

Folgende Limitationen der Studie beschreiben die Autoren selbst:

- Die retrospektive Datenanalyse gibt keine Informationen zu wichtigen prognostischen Faktoren wie initiales Krankheitsstadium, postoperativer Status und adjuvante systemische Chemotherapie, welche die Ergebnisse beeinflusst haben können.
- Fehlende Informationen zur weiteren Therapie nach abgeschlossener Kohlenstoffionentherapie.

## Fazit

Eine kurativ intendierte Therapie mit Kohlenstoffionen scheint bei rezidierten Rektumkarzinomen sicher und mit begrenzten Nebenwirkungen appliziert werden zu können. Weitere prospektive Studien, insbesondere mit intensiv neoadjuvant vorbehandelten Patienten, sind nötig, um die Effektivität und das Risiko von Nebenwirkungsraten im Vergleich mit der Photonentherapie sicher beurteilen zu können. Deshalb planen die Autoren selbst eine prospektive, multizentrisch durchzuführende klinische Studie, um ihre retrospektiven Ergebnisse zu validieren.

*Christina Jentsch und Esther G.C. Troost, Dresden*

**Interessenkonflikt** C. Jentsch und E.G.C. Troost geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

## Literatur

1. Guyot F, Faivre J, Manfredi S, Meny B, Bonithon-Kopp C, Bouvier AM (2005) Time trends in the treatment and survival of recurrences from colorectal cancer. *Ann Oncol* 16:756–761
2. Habermehl D, Wagner M, Ellerbrock M, Buchler MW, Jakel O, Debus J, Combs SE (2015) Reirradiation using carbon ions in patients with locally recurrent rectal cancer at HIT: first results. *Ann Surg Oncol* 22:2068–2074
3. Koizumi M, Saga T, Yoshikawa K, Suzuki K, Yamada S, Hasebe M, Ohashi S, Abd-Elrazek S, Ishikawa H, Sagou K, Tamura K, Hara R, Kato H, Yasuda S, Yanagi T, Tsujii H (2008) <sup>11</sup>C-methionine-PET for evaluation of carbon ion radiotherapy in patients with pelvic recurrence of rectal cancer. *Mol Imaging Biol* 10:374–380
4. Mobaraki A, Ohno T, Yamada S, Sakurai H, Nakano T (2010) Cost-effectiveness of carbon ion radiation therapy for locally recurrent rectal cancer. *Cancer Sci* 101:1834–1839
5. Valentini V, Morganti AG, Gambacorta MA, Mohiuddin M, Doglietto GB, Coco C, De Paoli A, Rossi C, Di Russo A, Valvo F, Bolzicco G, Dalla PM (2006) Preoperative hyperfractionated chemoradiation for locally recurrent rectal cancer in patients previously irradiated to the pelvis: a multicentric phase II study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 64:1129–1139
6. Westberg K, Palmer G, Hjern F, Johansson H, Holm T, Martling A (2018) Management and prognosis of locally recurrent rectal cancer—a national population-based study. *Eur J Surg Oncol* 44:100–107
7. Yamada S, Shinoto M, Shigeo Y, Imada H, Kato H, Kamada T, Tsujii H (2009) Current status and perspective of heavy ion beam therapy for patients with pelvic recurrence after primarily resected rectal cancer. *Gan To Kagaku Ryoho* 36:1263–1266