



Risikostandardisierte Mortalitätsraten übertreffen als Qualitätsindikator die typischen „Mindestzahlen“ in der onkologischen Chirurgie – ein neuer Blick auf Krankenhauszentralisationen mithilfe nationaler bevölkerungsbezogener Daten

Zsolt Sziklavari¹ · G. G. Grabenbauer^{2,3}

Angenommen: 7. Juni 2022 / Online publiziert: 1. Juli 2022
© Der/die Autor(en) 2022

Hintergrund Trotz des bekannten Zusammenhangs zwischen jährlichen Patientenzahlen und den chirurgischen Ergebnissen hat sich bislang nur wenig getan, um „Hochrisiko“-Eingriffe nur in „sicheren“ Kliniken durchzuführen bzw. dorthin zu transferieren. Die hier diskutierte Beobachtungsstudie untersuchte, inwieweit das Instrument der „risikostandardisierten“ Letalität (RSLR) ein besserer Qualitätsindikator für die chirurgische Qualität sein kann als die herkömmliche Patientenzahl pro Einrichtung, das sog. Patientenvolumen.

Methoden Aufgenommen wurden 158.079 Patienten, die zwischen 2016 und 2018 an 974 Krankenhäusern in Deutschland mit einem komplexen chirurgischen Eingriff behandelt wurden, und zwar wegen eines Karzinoms der folgenden fünf wichtigsten Diagnosen: Lungen-, Ösophagus-, Magen-, Pankreas- und kolorektales Karzinom. Die Daten von 2010 bis 2015 wurden als Trainingsdatensatz, die von 2016 bis 2018 als Validierungsdatensatz ausgewertet. Für jede chirurgische Gruppe wurden das jährliche Patientenvolumen und die Quintilen der RSLR berechnet und danach diese Grenzwerte auf den Validie-

rungsdatensatz angewendet. Es wurden ein Modell der Ausstiegsstrategie für Kliniken mit schlechten Ergebnissen erarbeitet sowie Effektivität und Effizienz einerseits der volumenbasierten und andererseits der RSLR-basierten Reihung der Kliniken verglichen. Darüber hinaus wurden die Entfernungen oder Fahrtzeiten der Patienten bis zu ihrem nächstgelegenen „Niedrigrisikoklinikum“ für den jeweiligen speziellen Eingriff evaluiert.

Ergebnisse Von 2016 bis 2018 wurden 158.079 Patienten in 974 Kliniken operativ behandelt. Mindestens 50 % der sog. „High-volume“-Kliniken waren dabei nicht in der „Niedrigmortalitäts“-Gruppe entsprechend den RSLR-Kriterien enthalten. In einem Zentralisationsmodell entsprechend den RSLR-Daten mussten 32 Patienten in ein „Niedrigrisiko“-Klinikum verlegt werden, um *ein* Menschenleben zu retten, hingegen 47 Patienten in ein „High-volume“-Klinikum. Die mittlere Differenz der Fahrtzeiten zwischen dem nächsten und dem operierenden Klinikum betrug 10 min für die Gruppe der kolorektalen Karzinome und 24 min für die zu operierenden Pankreaskarzinompatienten.

Schlussfolgerung der Autoren Risikostandardisierte Mortalitätsraten sind ein vielversprechender Qualitätsindikator zur Einschätzung der chirurgischen Qualität und Letalität. Dieser Indikator übertrifft mit seiner Zuverlässigkeit die häufig genutzte „volumenbasierte“ Betrachtung wegen besserer Effektivität, Effizienz und klinischer Verfügbarkeit.

Originalpublikation Baum P, Lenzi J, Diers J et al (2022). Risk-Adjusted Mortality Rates as a Quality Proxy Outperform Volume in Surgical Oncology-A New Perspective on Hospital Centralization Using National Population-Based Data. *J Clin Oncol* 40:1041–1050.

✉ Prof. Dr. med. G. G. Grabenbauer
gg@diestrahlenherapeuten.de

¹ Klinik für Thoraxchirurgie, Onkologisches Zentrum Klinikum Coburg, Coburg, Deutschland

² Radioonkologie und Strahlentherapie, Onkologisches Zentrum Klinikum Coburg, Coburg, Deutschland

³ Universitätsklinikum Erlangen, Erlangen, Deutschland

Kommentar

Erforderliche Mindestzahlen zur Sicherstellung der Qualität in der onkologischen Chirurgie: Da stehen Ösophagus- und Magenkarzinome ebenso wie Eingriffe bei Lungen-, Pankreas- und Rektumkarzinomen im Zentrum des Interes-

ses. Sie werden hierzulande sowohl von den Krankenkassen als auch von den Zertifizierungsinstitutionen der Deutschen Krebsgesellschaft seit Jahren wie ein heiliger Gral abgefragt. Und mehr noch: Geführt werden alle 3 bis 5 Jahre diese Zahlen auf der Basis „evidenzbasierter Daten“ um 30–50 % erhöht. Wozu führt das bzw. könnte das führen? Einmal besteht die problematische Option für kleinere Häuser, die aufwendige onkologische Chirurgie an „Niedrigrisiko“-Kliniken, also an größere Leistungserbringer abzutreten. An mittleren Häusern, die möglicherweise die geforderten Mindestzahlen nicht bzw. oft nur knapp erreichen, besteht die nicht zu unterschätzende Gefahr, dass Indikationen für onkologische Eingriffe an „Problempatienten“ gestellt werden, die wegen erheblicher operativer Risiken dafür nicht geeignet sind. Insofern erscheint es uns verdienstvoll, dass sich die Kollegen der Heidelberger Thoraxklinik der Frage „Qualität vs. Quantität“ gewidmet haben. Sie zeigen, dass „risikostandardisierte Letalitätsraten“ (RSLR) ein besserer Qualitätsindikator sind als die typische „volumenbasierte“ Betrachtung. Interessant ist dabei die praktische Konsequenz: Wie viele Patienten müssen z. B. in ein Klinikum mit niedrigerer Letalität verlegt werden, um ein einziges Leben zu retten? Hier wird deutlich, dass das RSLR-basierte Modell mit einer niedrigeren Verlegungsquote auskommt als die volumenbasierte Vorgehensweise. Diese ist beim Magenkarzinom um 20 % geringer, beim Ösophagus-, Lungen- und Pankreaskarzinom um 30 % und um 40 % beim Kolon- und Rektumkarzinom. Dies spricht eindeutig für die Notwendigkeit, weiterhin innovative Strategien zu entwickeln, mit denen wir die Qualität in der chirurgischen Onkologie definieren und verbessern können [1]. Gleiches gilt sicher auch für andere Verfahren in der Onkologie.

Dennoch weist diese Beobachtungsstudie auch eine Reihe von Schwachstellen auf, die ihre Aussagekraft limitieren: Erstens hatten die Kollegen in Heidelberg keine Informationen über die Patientenselektionen erhalten, auch nicht über die TNM-Gruppierung und die Tumorphistologie. Zweitens verfolgten die Autoren nach der Entlassung der Patienten deren Todesraten nicht weiter. Darüber hinaus müssten die publizierten Ergebnisse international validiert werden, insbesondere in Anbetracht der verschiedenen nationalen Gesundheitssysteme mit großen Unterschieden in der geografischen Zuordnung des Patientenwohnorts bzw. in den Entfernungen zum ausgewählten aktiven Krankenhaus.

Verbündete auf dem Weg zur Verbesserung der Qualitätsstandards in der Onkologie sind verständlicherweise die Zertifizierungskommissionen, welche verpflichtend die Weiterentwicklung und Sicherung der Qualitätsstandards in der Medizin unterstützen. So beauftragte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) 2018 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit einer systematischen Literaturrecherche zur Evidenzbewer-

tung des Zusammenhangs zwischen der Leistungsmenge und den onkologischen Resultaten [2]. Der hier diskutierte Report dient dabei aktuell als Grundlage für die Einführung der Mindestmengenregelung in der Thoraxchirurgie. Zu beachten ist, dass die Mehrheit der Beobachtungsstudien (22 von 23) nicht in Deutschland durchgeführt wurden. So war es unumgänglich, die vergleichende Aussagekraft aller 23 eingeschlossenen Studien im Hinblick auf deren Ergebnisse (Gesamtleletalität, therapieassoziierte Letalität, 30- und 90-Tage-Letalität, Krankenhausletalität und Morbidität bzw. Wiedereinweisung) zu betrachten; sie wurden mit einem niedrigen Risiko bewertet.

Für die Zielgröße Gesamtüberleben und therapieassoziierte Letalität – bei niedriger Aussagekraft der Ergebnisse – zeigte sich ein positiver Zusammenhang zwischen der Leistungsmenge pro Krankenhaus und der Qualität der Behandlungsergebnisse. Man sah aber keinen direkten Zusammenhang zwischen der Leistungsmenge und der Qualität des Behandlungsergebnisses hinsichtlich der Zielgrößen 30- und 90-Tage-Letalität. Studienübergreifend zeigte sich für die Zielgröße „Versterben im Krankenhaus“ bei niedriger Aussagekraft der Ergebnisse ein überwiegend positiver Zusammenhang zwischen der Anzahl von Lungenresektionen pro Krankenhaus und der Qualität des Behandlungsergebnisses, wobei die Resultate für die verschiedenen Resektionsverfahren heterogen waren. Somit bleiben aus unserer Sicht Quantität und auch die risikostandardisierte Letalitätsrate nur Mittel zum Zweck. Quantität und Erfahrung sind mit Sicherheit wichtig, führten in verschiedenen Publikationen aber nicht automatisch zu höherer Qualität [3–5].

Fazit

Anstatt eine strikte Grenze im Sinne eines vorgeschriebenen Patientenvolumens pro Institution und Eingriff zu setzen, sollten wir interdisziplinär eher nach qualitätsbasierten und damit innovativen Wegen suchen, wie Kliniken mit mittlerem und hohem Volumen weiterhin schnell, sicher und innovativ Tumorpatienten vor Ort behandeln können.

Zsolt Sziklavari und Gerhard G. Grabenbauer, Coburg

Funding Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

Interessenkonflikt Z. Sziklavari und G.G. Grabenbauer 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. Chiu AS, Arnold BN, Hoag JR, Herrin J, Kim CH, Salazar MC, Monsalve AF, Jean RA, Blasberg JD, Detterbeck FC, Gross CP, Boffa DJ (2019) Quality versus quantity: the potential impact of public reporting of hospital safety for complex cancer surgery. *Ann Surg* 270:281–287
2. IQWiG-Bericht Nr.: 824. https://www.google.de/url?esrc=s&q=&rct=j&sa=U&url=https://www.iqwig.de/download/v18-03_zusammenhang-leistungsmenge-und-qualitaet-beim-lungenkarzinom_rapid-report_v1-0.pdf&ved=2ahUKEwiM2OOr-tH3AhVZCs0KHZl3CAoQFnoECAQQAg&usg=AOvVaw0dL1CojZMYSrNWPG0M43J6. Zugegriffen: 2. Mai 2022
3. LaPar DJ, Kron IL, Jones DR, Stukenborg GJ, Kozower BD (2012) Hospital procedure volume should not be used as a measure of surgical quality. *Ann Surg* 256:606–615
4. Farjah F (2020) Volume pledge is not associated with better short-term outcomes after lung cancer resection. *J Clin Oncol* 38:3518–3527
5. Hunger R, Mantke R (2020) Outcome quality beyond the mean—an analysis of 43,231 pancreatic surgical procedures related to hospital volume. *Ann Surg*. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000004315>



Multimodale Therapieansätze beim Hochrisikoprostatakarzinom – was wann?

Etienne Mathier¹ · Astrid Heusel¹ · Mohamed Shelan¹

Angenommen: 7. Juni 2022 / Online publiziert: 22. Juni 2022
© The Author(s), under exclusive licence to Springer-Verlag GmbH Germany 2022

Hintergrund

Trotz großer Erfolge in der Behandlung von Prostatakarzinompatienten mit niedrigem und intermediärem Risiko bleibt die Behandlung von Prostatakarzinompatienten mit hohem Risiko weiterhin herausfordernd. Im Jahr 2021 wurden die Ergebnisse von drei randomisierten Studien veröffentlicht, in denen die Rolle verschiedener Konzepte der Behandlungseskalation bei Patienten mit hohem Risiko untersucht wurden [1–3]. Sie zeigten gewisse Verbesserungen in Bezug auf verschiedene onkologische Outcomes. Jedoch ist bisher die klinische Anwendung dieser Konzepte der Behandlungseskalation noch nicht geklärt. Wir diskutieren hier drei Ansätze.

1. Elektive Bestrahlung der pelvinen Lymphabflusswege

Patientengut und Methoden Die POP-RT-Studie ist eine randomisierte, kontrollierte Phase-III-Studie, bei der eine prophylaktische Bestrahlung der pelvinen Lymphabflusswege mit einer alleinigen Prostatabestrahlung (PORT) bei Hochrisikoprostatakrebs verglichen wurde. Zwischen 2011 und 2017 wurden 224 Patienten eingeschlossen (Patienten ohne Hinweis einer lymphnodalen oder Fernmetastasierung, Risiko eines Lymphknotenbefalls von mindestens 20%, T1–3 mit Gleason-Score 8–10 ohne PSA-Wert-Begrenzung, Gleason 7 mit PSA >15 ng/ml, Gleason 6 mit PSA >30 ng/ml oder T3b–T4a ohne Gleason-Score- oder PSA-Wert-Begrenzung, Lebenserwartung von mindestens 5 Jahren und keine Kontraindikationen zu ADT oder chirurgischer Kastration). Staging-Untersuchungen erfolgten bei

80% mittels PSMA-PET/CT, alternative Staging-Untersuchungen waren CT des Abdomens und Knochenszintigraphie.

Es erfolgte eine 1:1-Randomisierung in PORT (68 Gy in 25 Fraktionen auf die Prostata) oder auf eine Ganzbeckenbestrahlung (WPRT, 68 Gy in 25 Fraktionen auf die Prostata, 50 Gy/25 Fraktionen auf die pelvinen Lymphabflusswege mit Einbezug der iliakal kommunen Lymphknoten). Alle Patienten erhielten eine bildgesteuerte, intensitätsmodulierte Strahlentherapie (IMRT, VMAT oder Tomotherapie) und mindestens zwei Jahre lang eine Androgendeprivation (LHRH-Analoga oder bilaterale Orchiektomie). Der primäre Endpunkt war das biochemisch rezidivfreie Überleben (BFFS) nach 5 Jahren, sekundäre Endpunkte waren krankheitsfreies Überleben (DFS) und Gesamtüberleben (OS).

Ergebnisse Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 68 Monaten wurden 36 biochemische Rezidive (PORT = 25, WPRT = 7) und 24 Todesfälle (PORT = 13, WPRT = 11) verzeichnet. Das 5-Jahres-biochemisch rezidivfreie Überleben lag bei 95,0% (95%-CI 88,4 bis 97,9) bei der WPRT gegenüber 81,2% (95%-CI 71,6 bis 87,8) mit PORT, mit einer Hazard Ratio (HR) von 0,23 (95%-CI 0,10 bis 0,52; $P < 0,0001$). Die WPRT zeigte auch ein besseres 5-Jahres-krankheitsfreies Überleben (89,5% vs. 77,2%; HR 0,40; 95%-CI 0,22 bis 0,73; $P = 0,002$). Der Vorteil beim BFFS und DFS blieb in allen prognostischen Subgruppen erhalten. Auch das metastasenfremes Überleben war mit WPRT höher (95,9% vs. 89,2%; HR 0,35; 95%-KI 0,15 bis 0,82; $p = 0,01$). Das 5-Jahres-Gesamtüberleben schien sich nicht signifikant zu unterscheiden (92,5% vs. 90,8%; HR 0,92; 95%-CI 0,41 bis 2,05; $p = 0,83$). Die kumulative Häufigkeit von urogenitaler Toxizität Grad ≥ 2 war signifikant erhöht nach WPRT als nach alleiniger Strahlentherapie der Prostata (20% vs. 8,9%; $p = 0,02$).

Schlussfolgerung In der POP-RT-Studie wurde der primäre Endpunkt der Überlegenheit des biochemisch rezidivfreien Überlebens nach einer WPRT erreicht, jedoch ohne Ver-

✉ Dr. med. Mohamed Shelan
mohamed.shelan@insel.ch

¹ Department of Radiation Oncology, Inselspital, Bern University, Freiburgstr. 10, 3010 Bern, Schweiz

besserung des Gesamtüberlebens. Das biochemisch rezidivfreie Überleben wird allerdings im Gegensatz zum metastasenfreien Überleben bereits als schwacher Surrogatparameter für das Gesamtüberleben gewertet [4, 5]. In der POP-RT-Studie traten Lokalrezidive vor allem in den pelvinen Lymphknoten auf, die Frage ist, ob eine gezielte Behandlung dieser Rezidive, zum Beispiel mittels SBRT, ein schlechteres Gesamtüberleben hätte als eine Ad-hoc-WPRT initial. Diese Frage stellt sich insbesondere in Anbetracht der höheren urogenitalen Grad- ≥ 2 -Toxizität nach WPRT, die im Gegensatz dazu nach einer gezielten SBRT möglicher lokoregionärer Rezidive gering ist [6]. Insgesamt sind die Ergebnisse der POP-RT-Studie vielversprechend und das Outcome ähnlich wie bei anderen Studien, die zwar keine WPRT verwendeten, sondern eine Hypofraktionierung oder eine fokale Dosisescalation bei Patienten mit intermediärem bis hohem Risikoprofil.

2. Fokale Dosisescalation bei Patienten mit mittlerem bis hohem Risikoprofil

Patientengut und Methoden Die Flame-Studie ist eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte Phase-III-Studie, die die Auswirkung eines fokalen Dosis-Boosts auf den intraprostatatischen Makrotumor auf das biochemisch krankheitsfreie Überleben (bDFS) untersucht. Von 2009 bis 2015 wurden 571 Patienten mit intermediärem bis hohem Risiko eingeschlossen (Ausschlusskriterien: WHO-Performance-Status > 2 , IPSS-Score ≥ 20 , N+, Fernmetastasen, vorangegangene Beckenbestrahlung, Prostatektomie, TURP vor weniger als 3 Monaten, Kontraindikation gegen MR-Untersuchung). Insgesamt 84 % der eingeschlossenen Patienten hatten ein hohes Risikoprofil.

Es erfolgte eine 1:1-Randomisierung in den Standardarm mit 77 Gy in 35 Fraktionen (EQD2: 81,8 Gy) auf die gesamte Prostata und den Boost-Arm mit einem zusätzlichen, simultan integrierten Boost auf den makroskopischen Tumor von bis zu 95 Gy (EQD2: 115,8 Gy, bei α/β 1,2). Primärer Endpunkt war das biochemisch rezidivfreie Überleben (bDFS) nach 5 Jahren, sekundäre Endpunkte das prostatakarzinomspezifische Überleben (PCSS), Gesamtüberleben (OS), Toxizität und gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL).

Ergebnisse Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 72 Monaten zeigte sich, dass nach fokaler Dosisescalation das biochemisch rezidivfreie Überleben signifikant erhöht war (Hazard Ratio [HR] 0,45, 95 %-Konfidenzintervall [CI] 0,28–0,71, $p=0,001$). Das biochemisch rezidivfreie Überleben nach 5 Jahren lag bei 92 % bzw. 85 %. Es gab keinen Unterschied beim PCSS ($p=5,49$) und dem OS ($p=5,50$). Die kumulative Inzidenz von späteren urogeni-

talen und gastrointestinalen Toxizitäten vom Grad 2 betrug 23 % und 12 % im Standardarm gegenüber 28 % bzw. 13 % im experimentellen Boost-Arm. Sowohl bei der Spättoxizität als auch bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität waren die Unterschiede statistisch nicht signifikant.

Schlussfolgerung Die Autoren schlussfolgern, dass ein simultan integrierter Boost auf den intraprostatatischen Makrotumor zum besseren biochemisch rezidivfreien Überleben führt, ohne die Toxizität und Lebensqualität zu beeinträchtigen. Das Konzept des simultan integrierten Boosts stellt eine wirksame und sichere Methode zur Verbesserung der Tumorkontrolle dar und dies unter Berücksichtigung der Dosisbeschränkungen an den Risikoorganen.

3. Androgendeprivationstherapie mit Abirateron vs. Abirateron und Enzalutamid in der STAMPEDE-Studie

Die STAMPEDE-Studie ist eine multizentrische, mehrarmige Phase-III-Studie, die unter anderem die Wirksamkeit der Kombination von Abirateron und Prednisolon allein oder in Kombination mit Enzalutamid zur ADT untersuchte.

Patientengut und Methoden Von 2011 bis 2016 wurden 1974 Patienten mit hohem Risikoprofil eingeschlossen (Einschlusskriterien: nodal positiver Tumor oder bei nodaler Negativität: mindestens zwei der folgenden Merkmale: Tumorstadium T3/T4, Gleason-Score 8–10 und PSA ≥ 40 ng/ml oder Rezidiv mit Hochrisikomerkmale: ≤ 12 Monate Gesamt-ADT mit einem Intervall von ≥ 12 Monaten ohne Behandlung und PSA-Konzentration ≥ 4 ng/ml mit einer Verdoppelungszeit von < 6 Monaten, oder eine PSA-Konzentration ≥ 20 ng/ml oder nodales Rezidiv nicht metastasiert und WHO-Performance-Status von 0 bis 2). Die Patienten erhielten eine lokale Radiotherapie mit 74 Gy in 37 Fraktionen auf die Prostata und die Samenblasen oder das Äquivalent unter Verwendung hypofraktionierter Schemata bei nodal negativer Erkrankung; dies wurde auch bei nodal positiver Erkrankung empfohlen. In der ersten Studie erfolgte eine 1:1-Randomisierung in die Kontrollgruppe mit einer alleinigen ADT (chirurgisch, LHRH-Agonisten und -Antagonisten) oder in die Kombinationsgruppe mit oralem Abirateronacetat (1000 mg täglich) und Prednisolon (5 mg täglich). In der zweiten Studie erhielten die Patienten zusätzlich zur Kombinationstherapie Enzalutamid oral (160 mg täglich). Die ADT wurde 3 Jahre lang verabreicht und die Kombinationstherapie 2 Jahre lang. Es sei denn, es wurde auf eine lokale Strahlentherapie verzichtet, dann erfolgte die Behandlung bis zum Tumorprogress. Primärer Endpunkt

war das metastasenfremie Überleben, sekundäre das OS, das PCSS und progressionsfreie Überleben sowie Toxizität und unerwünschte Ereignisse. Insgesamt 39 % der 1974 Patienten waren nodal positiv und bei 1684 (85 %) war eine Strahlentherapie geplant.

Ergebnisse Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 72 Monaten (60–84) war das metastasenfremie Überleben in der Kombinationstherapiegruppe signifikant erhöht im Vergleich zur Kontrollgruppe (Hazard Ratio [HR] 0,53, 95 % KI 0,44–0,64, $p < 0,0001$). Das metastasenfremie Überleben nach 6 Jahren betrug 82 % (95 % KI 79–85) in der Kombinationstherapiegruppe und 69 % (66–72) in der Kontrollgruppe. Es gab keine Unterschiede im metastasenfremien Überleben bei gleichzeitiger Verabreichung von Enzalutamid und Abirateronacetat und Abirateronacetat allein (Interaktion HR 1,02, 0,70–1,50, $p = 0,91$). Das Gesamtüberleben in den Kombinationstherapiegruppen, das PC-spezifische Überleben, das bDFS und das DFS waren bei Patienten mit Kombinationstherapie signifikant höher. Unerwünschte Ereignisse Grad ≥ 3 während der ersten 24 Monate traten bei 37 % bzw. 29 % in der Kombinationstherapie- und der Kontrollgruppe der Abirateron-Studie und bei 58 % bzw. 32 % in der Kombinationstherapie- und der Kontrollgruppe der Abirateron- und Enzalutamidstudie auf. Die beiden häufigsten Ereignisse traten bei der Kombinationstherapie auf und waren Bluthochdruck (Abirateronstudie: 5 % in der Gruppe der Kombinationstherapie und 1 % in der Kontrollgruppe; Abirateron- und Enzalutamidstudie: 14 % bzw. 2 %) und erhöhte Alanin-Aminotransferase (Abirateronstudie: 6 % in der Kombinationstherapiegruppe und < 1 % in der Kontrollgruppe; Abirateron- und Enzalutamidstudie: 13 % bzw. 1 %). Es gab sieben Grad-5-Ereignisse: keine in den Kontrollgruppen, drei in der Abirateronacetat- und Prednisolongruppe (je ein rektales Adenokarzinom, Lungenblutung und Atemwegserkrankung) und vier in der Abirateronacetat- und Prednisolongruppe mit Enzalutamid (jeweils zwei septische Schocks und plötzlicher Herztod).

Schlussfolgerung Die Autoren schlussfolgern, dass bei Männern mit nichtmetastasiertem Hochrisikoprostatakarzinom die Kombinationstherapie mit einem signifikant besseren metastasenfremien Überleben im Vergleich zur alleinigen ADT verbunden ist. Abirateronacetat mit Prednisolon sollte daher als neue Standardbehandlung für diese Patientengruppe eingeführt werden.

Kommentar

Die erfolgreiche Durchführung der POP-RT-, FLAME- und STAMPEDE-Studien ist eine beachtliche Leistung der jeweiligen Studienteams und erlaubt den prospektiven, ran-

domisierten Vergleich zwischen diesen eskalierten Behandlungskonzepten und den in den Leitlinien beschriebenen Behandlungskonzepten.

Die Daten der drei Studien lassen signifikante Wirksamkeitsunterschiede bzgl. des biochemischen und metastasenfremien Überlebens erkennen. Eine signifikante Verbesserung des OS wurde im experimentellen Arm der STAMPEDE-Studie gezeigt. Allerdings sind hierbei folgende Punkte zu berücksichtigen:

- Allgemein lässt sich festhalten, dass, als die Konzepte dieser verschiedenen Studien festgelegt wurden, die normofraktionierte Strahlentherapie der Prostata mit 2 Gy Einzeldosis der Therapiestandard war. Heutzutage bevorzugt man eher hypofraktionierte Schemata, die auch bereits in die neue NCCN-Leitlinie integriert wurden.
- In der FLAME-Studie wurden Patienten mit intermediärem Risiko (16 %) eingeschlossen, aber auch Patienten mit einem hohen Risikoprofil (84 %). Nichtsdestotrotz erhielten nur 65 % der Studienteilnehmer eine Androgendeprivationstherapie. Im Vergleich zum Standardtherapiearm erhielten im experimentellen Arm 5 % mehr Patienten eine ADT für 36 Monate. Dies könnte einen Einfluss auf das um 7 % verbesserte biochemisch rezidivfreie Überleben im experimentellen Arm gehabt haben.
- In Bezug auf die primäre Staging-Untersuchung wurde eine PSMA/PET-CT bei 80 % der Teilnehmer der POP-RT-Studie durchgeführt. Daher lässt sich die Frage stellen, ob die Studienergebnisse auf Patienten übertragbar sind, die, wie in der Mehrzahl der Fälle, eine vergleichbar simple Staging-Untersuchung mittels konventioneller Bildgebung erhalten hatten. Trotz des signifikanten Unterschieds im biochemisch rezidivfreien Überleben ($p < 0,00001$) stellt sich auch die Frage, ob die POP-RT-Studie, gegeben durch die Monozentrität, repräsentativ für ein größeres Patientenkollektiv ist. Ob ein Vorteil im Gesamtüberleben durch eine WPRT erreicht werden kann, lässt sich erst nach einer längeren Nachbeobachtungszeit beantworten.
- Im STAMPEDE-Protokoll wurde ein konventionelles Staging benutzt. Zirka 39 % der Teilnehmer waren nodal positiv. Dies bedeutet, dass dieses Patientenkollektiv in einem fortgeschritteneren Stadium war als die Patienten in der POP-RT- und FLAME-Studie. Nichtsdestotrotz wurde nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 72 Monaten ein Gesamtüberlevensvorteil erreicht. Zusammengefasst geben die oben genannten Daten Hinweise darauf, dass die Hinzunahme einer systemischen Behandlung mit Abirateron für mindestens zwei Jahre die bisherige Behandlungsstrategie ändern wird, die mehrere Jahre lang nur aus einer ADT plus einer Strahlentherapie der Prostata bestand.

- Dennoch scheint es eine starke Heterogenität auch in der High-risk-Konstellation zu geben, die prognostisch entscheidend sein kann [7]. Neben den traditionellen klinischen bzw. histopathologischen Kriterien könnten auch in der primären Behandlungssituation Biomarker eine erweiterte Risikostratifizierung ermöglichen. Kürzlich erfolgte die Validierung von Genexpressionsmarkern anhand von aus drei prospektiven, randomisierten Studien prätherapeutisch gewonnenen Biopsieproben. Hier konnte eine unabhängige Assoziation des genomischen Klassifizierungsscores mit Fernmetastasen, prostatakarzinomspezifischer Letalität und OS gezeigt werden [7, 8].
- Der laufende NRG PREDICT-RT Trial (NCT04513717) vergleicht eine weniger intensive Androgendeprivations- und Strahlentherapie mit der üblichen Hormon- und Strahlentherapie bei der Behandlung von Prostatapatienten mit hohem Risikoprofil und niedrigem genetischem Risikoprofil. Auch hier wird eine intensivierete Androgendeprivations- und Strahlentherapie mit der Standardtherapie bei Patienten mit Hochrisikoprofil und hohem genetischem Risikoprofil verglichen.

Fazit

Patienten mit einem High-risk-Prostatakarzinom stellen ein heterogenes Patientenkollektiv dar, bei dem zwar große Fortschritte bei den Behandlungsstrategien erreicht wurden – sei es durch systemische Therapien oder Dosisaufsättigung in der definitiven Strahlentherapie. Dennoch scheint es sinnvoll zu sein, weiterhin eine individuelle Risikoabschätzung vorzunehmen, zum Beispiel durch genomische Biomarker, um die Behandlungsergebnisse von Patienten mit Hochrisikoprostatakarzinomen weiterhin zu verbessern.

Etienne Mathier, Astrid Heusel und Mohamed Shelan, Bern

Interessenkonflikt E. Mathier, A. Heusel und M. Shelan geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Murthy V, Maitre P, Kannan S et al (2021) Prostate-only versus whole-pelvic radiation therapy in high-risk and very high-risk prostate cancer (POP-RT): outcomes from phase III randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 39(11):1234–1242. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.03282>
2. Kerkmeijer LGW, Groen VH, Pos FJ et al (2021) Focal boost to the Intraprostatic tumor in external beam radiotherapy for patients with localized prostate cancer: results from the FLAME randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 39(7):787–796. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.02873>
3. Attard G, Murphy L, Clarke NW et al (2022) Abiraterone acetate and prednisolone with or without enzalutamide for high-risk non-metastatic prostate cancer: a meta-analysis of primary results from two randomised controlled phase 3 trials of the STAMPEDE platform protocol. *Lancet* 399(10323):447–460. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02437-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02437-5)
4. Xie W, Regan M, Buyse M, Halabi S, Kantoff P, Sartor O, Soule H, Berry D, Clarke N, Collette L, D'Amico A, Lourenco R, Dignam J, Eisenberger M, James N, Fizazi K, Gillesen S, Loriot Y, Mottet N, Parulekar W, Sandler H, Spratt D, Sydes M, Tombal B, Williams S, Sweeney C (2020) Event-free survival, a prostate-specific antigen-based composite end point, is not a surrogate for overall survival in men with localized prostate cancer treated with radiation. *J Clin Oncol* 38(26):3032–3041
5. Xie W, Regan M, Buyse M, Halabi S, Kantoff P, Sartor O, Soule H, Clarke N, Collette L, Dignam J, Fizazi K, Parulekar W, Sandler H, Sydes M, Tombal B, Williams S, Sweeney C (2017) Metastasis-free survival is a strong surrogate of overall survival in localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 35(27):3097–3104
6. Valle L, Lehrer E, Markovic D, Elashoff D, Levin-Epstein R, Karnes R, Reiter R, Rettig M, Calais J, Nickols N, Dess R, Spratt D, Steinberg M, Nguyen P, Davis B, Zaorsky N, Kishan A (2021) A systematic review and meta-analysis of local salvage therapies after radiotherapy for prostate cancer (MASTER). *Eur Urol* 80(3):280–292
7. Cagney DN, Dunne M, O'Shea C et al (2017) Heterogeneity in high-risk prostate cancer treated with high-dose radiation therapy and androgen deprivation therapy. *BMC Urol* 17:60. <https://doi.org/10.1186/s12894-017-0250-2>
8. Nguyen PL, Huang HC, Davicioni E, Sandler HM, Shipley WU, Efstathiou JA, Simko J, Pollack A, Dicker AP, Roach M, Rosenthal SA, Morginstin M, Mendez L, Hartford AC, Hall WA, Desai AB, Rabinovitch R, Peters CA, Rodgers J, Feng FY (2021) Validation of a 22-gene Genomic Classifier in the NRG Oncology/RTOG 9202, 9413 and 9902 Phase III Randomized Trials: A Biopsy-Based Individual Patient Meta-Analysis in High-Risk Prostate Cancer. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics* 111(3 Suppl):S50. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2021.07.133>



Wöchentliche versus dreiwöchentliche Cisplatingabe bei der postoperativen Radiochemotherapie von lokal fortgeschrittenen Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinomen – Ergebnisse der JCOG1008-Studie

Alexander Rühle^{1,2} · Nils H. Nicolay^{1,2}

Angenommen: 7. Juni 2022 / Online publiziert: 20. Juni 2022
© Der/die Autor(en) 2022

Hintergrund und Ziel der Studie Sowohl in der definitiven als auch in der postoperativen Situation stellt die dreiwöchentliche Administration von 100 mg/m² Cisplatin aufgrund einer Vielzahl prospektiver Phase-III-Studien den Goldstandard bei einer Radiochemotherapie (RCT) lokoregionär fortgeschrittener Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinome (LA-HNSCC) dar. In der klinischen Praxis wird aufgrund der besseren Steuerbarkeit und der geringeren Akuttoxizität oftmals auf das wöchentliche Schema mit 30–40 mg/m² Cisplatin zurückgegriffen, obgleich die Evidenz für eine onkologische Äquivalenz beider Schemata strittig ist. Die JCOG1008-Studie, eine multizentrische Phase-II/III-Studie, prüfte daher die Nichtunterlegenheit der wöchentlichen Gabe von 40 mg/m² Cisplatin gegenüber dem etablierten dreiwöchentlichen Schema in der postoperativen Situation.

Patienten und Methoden LA-HNSCC-Patienten mit postoperativen Hochrisikoeigenschaften (Lymphknotenmetastasen mit Kapseldurchbruch und/oder positive Resektionsränder) wurden zwischen dreiwöchentlichen Cisplatininfusionen mit 100 mg/m² und wöchentlichen mit 40 mg/m² parallel zur postoperativen Radiotherapie (RT, 66 Gy in 33 Fraktionen) randomisiert. Der primäre Endpunkt der

Phase-II-Studie war die Komplettierungsrate der Chemotherapie (definiert als kumulative Cisplatinosis von mindestens 200 mg/m²), während der primäre Endpunkt der anschließenden Phase-III-Studie das Gesamtüberleben (OS) war. Eine Nichtunterlegenheit des wöchentlichen Schemas wurde angenommen, wenn die obere Grenze des Konfidenzintervalls für die Hazard Ratio (HR) des OS den Wert von 1,32 nicht überschritt.

Ergebnisse Insgesamt 261 Patienten wurden zwischen Oktober 2012 und Dezember 2018 in die Studie eingeschlossen und zwischen dem dreiwöchentlichen ($n = 132$) und dem wöchentlichen Schema ($n = 129$) randomisiert. Die Komplettierungsrate der Chemotherapie (≥ 200 mg/m² Cisplatin) betrug 86,8 % mit dem wöchentlichen und 93,2 % mit dem dreiwöchentlichen Schema. Die mediane kumulativ applizierte Cisplatinosis lag bei 239 mg/m² im wöchentlichen und bei 280 mg/m² im dreiwöchentlichen Arm. Mit einer HR von 0,69 (99,1 %-Konfidenzintervall: 0,374–1,273) für das OS zugunsten des wöchentlichen Schemas konnte die Nichtunterlegenheit der wöchentlichen Cisplatintherapie gezeigt werden (einseitiger p -Wert für die Nichtunterlegenheit = 0,027). Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 2,2 Jahren betrug das 3-Jahres-Gesamtüberleben 71,6 % im wöchentlichen und 59,1 % im dreiwöchentlichen Cisplatinarm. Auch die HR für das rezidivfreie (0,71) und lokalrezidivfreie Überleben (0,73) zeigten einen Trend zugunsten des wöchentlichen Cisplatinschemas. Es ließ sich keine Subgruppe identifizieren, bei der die HR > 1 betrug und somit einen Vorteil für das dreiwöchentliche Cisplatin-schema suggeriert hätte. Zudem ließen sich signifikant höhere Toxizitätsraten in der Gruppe mit dreiwöchentlicher Cisplatinbehandlung (Neutropenie Grad ≥ 3 : 49 % versus 35 %, Infektion Grad ≥ 3 : 12 % versus 7 %, Nephrotoxizität Grad ≥ 1 : 40 % versus 30 %, Tinnitus

Originalpublikation Kiyota N, Tahara M, Mizusawa J et al Weekly Cisplatin Plus Radiation for Postoperative Head and Neck Cancer (JCOG1008): A Multicenter, Noninferiority, Phase II/III Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol* 2022 Mar 1; JCO2101293. <https://doi.org/10.1200/JCO.21.01293>.

✉ Dr. Alexander Rühle
alexander.ruehle@uniklinik-freiburg.de

- ¹ Klinik für Strahlenheilkunde, Universitätsklinikum Freiburg, Robert-Koch-Str. 3, 79106 Freiburg, Deutschland
- ² Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK), Partnerstandort Freiburg, Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), Heidelberg, Deutschland

Grad ≥ 1 : 25 % versus 5 %, akute Grad- ≥ 4 -Toxizitäten: 19 % versus 8 %) feststellen.

Schlussfolgerung der Autoren Wöchentliche Cisplatingaben mit 40 mg/m² sind in der postoperativen RCT bei LA-HNSCC dem dreiwöchentlichen 100 mg/m²-Schema onkologisch nicht unterlegen und weisen geringere Toxizitätsraten auf. Ein solches Schema ist in der postoperativen Situation daher eine gute Alternative zum bisherigen Therapiestandard mit dreiwöchentlichen Gaben von Cisplatin 100 mg/m².

Kommentar

Die JCOG1008-Studie hatte zum Ziel, die in der klinischen Routine häufig diskutierte und in vielen retrospektiven und wenigen prospektiven Studien untersuchte Fragestellung zu klären, ob ein wöchentliches Cisplatin-Schema mit 40 mg/m² gegenüber dem auf den EORTC-22931- und RTOG-9501-Studien basierenden Therapiestandard mit dreiwöchentlich Cisplatin 100 mg/m² onkologisch gleichwertig ist [1–3]. In der definitiven Situation bei LA-HNSCC hat die RTOG-91-11-Studie Cisplatin 100 mg/m² in Woche 1, 4 und 7 als Standard etabliert [4]. Die beiden Landmark-Studien zur postoperativen RCT bei histopathologischen Hochrisikoeigenschaften, die EORTC-22931- und RTOG-9501-Studie, begründeten das dreiwöchentliche Cisplatin-Schema dann auch in der postoperativen Situation [2, 3]. Zumindest bei Plattenepithelkarzinomen anderer Lokalisation, wie beispielsweise der Zervix, sind jedoch wöchentliche 40 mg/m²-Applikationen basierend auf großen randomisierten Studien die etablierten Schemata [5].

In einer systematischen Übersichtsarbeit, die 4209 HNSCC-Patienten aus 52 prospektiven Studien einschloss, konnten Szturz et al. keine Unterschiede im OS zwischen wöchentlichen und dreiwöchentlichen Schemata detektieren, wohingegen das wöchentliche Schema zumindest im definitiven Setting mit verminderten Toxizitäten einherging [6]. Allerdings hatte nur eine der berücksichtigten Studien eine Randomisierung zwischen dem wöchentlichen und dreiwöchentlichen Schema durchgeführt [7]. In einer Studie von Bauml und Kollegen, bei der Daten von 2901 Patienten der amerikanischen *Veterans-Affairs*-Kohorte nach definitiver RCT analysiert wurden, konnte nach *Propensity Score Matching* kein Unterschied zwischen dem wöchentlichen und dreiwöchentlichen Schema im Hinblick auf das OS festgestellt werden. Jedoch zeigten sich auch hier signifikant mehr Toxizitäten im dreiwöchentlichen Cisplatinarm [8].

In einer der hier diskutierten JCOG1008-Studie ähnlichen randomisierten indischen Phase-III-Studie verglichen Noronha und Kollegen eine konkomitante Therapie mit

30 mg/m² Cisplatin wöchentlich mit 100 mg/m² Cisplatin dreiwöchentlich: Hier war die lokoregionäre Kontrolle nach 2 Jahren als primärer Endpunkt der Studie in der wöchentlichen Cisplatingruppe signifikant geringer (58,5 % versus 73,1 %, HR = 1,76, $p = 0,014$; [9]). Die hier diskutierte JCOG1008-Studie hebt sich allerdings methodisch von der vorherigen Studie ab: In der Studie von Noronha und Kollegen wurden beispielsweise noch veraltete Bestrahlungstechniken (z.B. Telekobaltbestrahlung mit Gegenfeldern) verwendet und sowohl bei definitiv als auch postoperativ behandelten Patienten eingesetzt. Ein wesentlicher Unterschied zwischen beiden Studien war außerdem die in der JCOG1008-Studie verwendete höhere kumulative Cisplatin-Dosis: Während in der japanischen Studie median 239 mg/m² (Interquartilsrange [IQR] 199–277) Cisplatin im wöchentlichen Arm appliziert wurden, waren es nur 210 mg/m² (IQR 180–210) in der indischen Studie. Angesichts des in zahlreichen retrospektiven Arbeiten demonstrierten Zusammenhangs zwischen der kumulativen Cisplatin-Dosis und der lokoregionären Tumorkontrolle sowie der Wichtigkeit einer kumulativen Dosis von mindestens 200 mg/m² scheinen also 30 mg/m² wöchentlich keine ausreichende Dosis zu sein, wenn man Äquipotenz mit den dreiwöchentlichen Gaben von 100 mg/m² erreichen will. Während in der JCOG1008-Studie 87 % der Patienten bei wöchentlicher Cisplatin-Administration mindestens 200 mg/m² erhielten, konnte bei wöchentlichen Gaben diese kumulative Dosis nur bei 58 % der Patienten in der indischen Studie erreicht werden, womit sich die unterschiedlichen Ergebnisse beider Studien zumindest partiell erklären lassen [10].

Unterschiede in den Patientencharakteristika sowie bei den Bestrahlungsparametern könnten weitere Gründe für die beobachteten Unterschiede zwischen diesen beiden Studien sein: Beispielsweise waren die Patienten in der indischen Studie im Durchschnitt 18 Jahre jünger (44 Jahre versus 62 Jahre im Median) und hatten deutlich häufiger Mundhöhlenkarzinome (87 % versus 46 %); ebenso unterschieden sich die median applizierten Dosen zwischen der indischen (60 Gy) und japanischen (66 Gy) Studie. Auch die Tatsache, dass das OS wie auch das rezidivfreie und krebs-spezifische Überleben in der JCOG1008-Studie trotz der geringeren kumulativen Cisplatin-Dosis im wöchentlichen Arm (median 239 mg/m² versus 280 mg/m²) eher zugunsten der wöchentlichen Cisplatin-Kohorte ausfiel, unterstreicht die Wichtigkeit der kritischen Dosis von 200 mg/m² und den fehlenden oder zumindest nur noch geringen Zusatznutzen bei höheren kumulativen Dosen [10].

Die geringeren Akuttoxizitätsraten im wöchentlichen Arm der JCOG1008-Studie (Grad ≥ 4 : 8 % versus 19 %, $p = 0,017$) sind in Übereinstimmung mit den Ergebnissen von Noronha et al. (Grad-3–4-Toxizitäten: 72 % versus 85 %, $p = 0,006$). Der wöchentliche Arm der JCOG1008-

Studie wies dabei in fast allen relevanten Domänen geringere Raten an höhergradigen Toxizitäten auf: 35 % versus 49 % für Neutropenie, 12 % versus 19 % für Dysphagie, 5 % versus 13 % für Nausea und 7 % versus 12 % für Infektionen. Konkordant mit den Daten von Noronha et al. zeigte sich auch ein signifikanter Vorteil zugunsten der wöchentlichen Cisplatinadministration im Hinblick auf die Häufigkeit eines Tinnitus (5 % versus 25 %). Wahrscheinlich sind die höheren Peak-Dosen bei Cisplatingaben von 100 mg/m² die Ursache für die häufigere Ototoxizität im dreiwöchentlichen Schema. Inwieweit daher fraktionierte Hochdosisschemata, also beispielsweise 5 × 20 mg/m² Cisplatin, im Hinblick auf onkologische Gleichwertigkeit und geringere Toxizität eine Alternative zu Cisplatin 100 mg/m² an Tag 1, 22 und 43 sein könnten, bleibt eine relevante und bisher nicht suffizient beantwortete Frage.

Obgleich den Autoren zu der erfolgreichen Durchführung ihrer multizentrischen randomisierten Studie und dem erreichten hohen Evidenzgrad nur zu gratulieren ist, müssen doch einige wenige Unzulänglichkeiten benannt werden: Erstens ist die mediane Nachbeobachtungszeit von etwas mehr als zwei Jahren noch relativ kurz für eine gesicherte Aussage. Zweitens wird das Studienkollektiv dominiert von Mundhöhlenkarzinomen (46 %), wohingegen Larynxkarzinome (9 %) und Oropharynxkarzinome (14 %, davon 77 % p16-positiv) relativ selten vertreten sind, was die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf diese Lokalisationen einschränkt. Drittens ist die mediane Zeitspanne von 7 Wochen zwischen Operation und Beginn der RCT bzw. 14 Wochen zwischen Operation und Ende der RCT länger, als es die aktuellen Leitlinien empfehlen.

In der definitiven Behandlungssituation wird die aktuell noch rekrutierende NRG-HN009-Studie, eine große multizentrische randomisierte Phase-II/III-Studie, hoffentlich die Frage beantworten, inwieweit die wöchentliche Cisplatingabe von 40 mg/m² verglichen mit dreiwöchentlichen Cisplatingaben von 100 mg/m² geringere Akuttoxizitäten verursacht und bezüglich des OS nicht unterlegen ist. Die randomisierte TROG12.01-Studie (Vergleich zwischen Cisplatin und Cetuximab bei HPV-positiven Oropharynxkarzinomen) verwendete beispielsweise bereits routinemäßig das wöchentliche Cisplatin-Schema mit 40 mg/m².

Weiterhin offen bleibt zudem die Frage, inwieweit 2 Zyklen Cisplatin mit 100 mg/m² onkologisch gleich effektiv zu bewerten sind wie 3 Zyklen. In der RTOG-0129-Studie, einer Phase-III-Studie zum Vergleich einer akzelerierten RCT mit 2 Zyklen Hochdosiscisplatin versus eine normofraktionierte RCT mit 3 Zyklen, wiesen Patienten mit lediglich einem Zyklus Cisplatin signifikant geringere OS-Raten auf, allerdings zeigte sich kein OS-Unterschied zwischen 2 und 3 Zyklen Hochdosiscisplatin [11]. Retrospektive multizentrische Daten deuten zwar auf eine Überlegenheit von kumulativen Dosen > 200 mg/m² verglichen mit ex-

akt 200 mg/m² hin, allerdings nur bei HPV-negativen, nicht jedoch bei HPV-positiven LA-HNSCC-Patienten [12]. Lediglich 2 Zyklen Hochdosiscisplatin wurden in der RTOG-1016-Studie, einer randomisierten HPV-Deeskalationsstudie zum möglichen Ersatz von Cisplatin durch Cetuximab, appliziert – diese Studie präsentierte dabei überzeugende onkologische Daten für dieses Cisplatinschema (z. B. eine lokoregionäre Rezidivrate von lediglich noch 10 % nach 5 Jahren; [13]). In der De-ESCALaTE-HPV-Studie, welche dieselbe Fragestellung untersuchte wie die RTOG-1016-Studie, waren zwar 3 Zyklen Cisplatin vorgesehen, jedoch erhielt die Mehrheit der HPV-positiven Oropharynxkarzinompatienten nur 2 Zyklen [14].

Fazit

Die hier diskutierte Phase-II/III-Studie zur Frage der geeigneten Cisplatindosierung im Rahmen der postoperativen RCT bei der Hochrisikosituation von LA-HNSCC zeigt die Nichtunterlegenheit von wöchentlichen Cisplatininfusionen mit 40 mg/m² im Vergleich zu dreiwöchentlichen Gaben von 100 mg/m² Cisplatin. Diese Studienergebnisse liefern einen hohen Evidenzgrad für die bereits in der klinischen Routine und einigen prospektive Studien (z. B. in den HPV-Deeskalationsstudien ECOG3311 und PATHOS) angewandte Praxis der konkomitanten wöchentlichen Cisplatinadministration bei der postoperativen RCT.

Gerade bei älteren Patienten mit Komorbiditäten müssen für das klassische Cisplatinschema 100 mg/m² an Tag 1, 22 und 43 kritisch mögliche minimale Vorteile hinsichtlich der lokoregionären Kontrolle mit dem höheren Risiko höhergradiger Toxizitäten (und dadurch gegebenenfalls auch häufigeren therapiebedingten Todesfällen) abgewogen werden [15]. Das wöchentliche Schema mit 40 mg/m² stellt speziell für diese Patientenpopulation in der postoperativen Situation wegen der geringeren Akuttoxizität ein attraktives Behandlungskonzept dar. In der JCOG1008-Studie waren immerhin 36 % der Patienten im Alter von mindestens 65 Jahren.

Alexander Rühle und Nils H. Nicolay, Freiburg

Funding Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

Interessenkonflikt A. Rühle und N.H. Nicolay 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

- Kiyota N, Tahara M, Mizusawa J, Kodaira T, Fujii H, Yamazaki T et al (2022) Weekly cisplatin plus radiation for postoperative head and neck cancer (JCOG1008): a multicenter, noninferiority, phase II/III randomized controlled trial. *J Clin Oncol*. <https://doi.org/10.1200/JCO.21.01293>
- Bernier J, Domenge C, Ozsahin M, Matuszewska K, Lefèbvre JL, Greiner RH et al (2004) Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med* 350:1945–1952
- Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, Jacobs J, Campbell BH, Saxman SB et al (2004) Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 350:1937–1944
- Forastiere AA, Zhang Q, Weber RS, Maor MH, Goepfert H, Pajak TF et al (2013) Long-term results of RTOG 91–11: a comparison of three nonsurgical treatment strategies to preserve the larynx in patients with locally advanced larynx cancer. *J Clin Oncol* 31:845–852
- Keys HM, Bundy BN, Stehman FB, Muderspach LI, Chafe WE, Suggs CL et al (1999) Cisplatin, radiation, and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma. *N Engl J Med* 340:1154–1161
- Szturcz P, Wouters K, Kiyota N, Tahara M, Prabhaskar K, Noronha V et al (2017) Weekly low-dose versus three-weekly high-dose cisplatin for concurrent chemoradiation in locoregionally advanced nonnasopharyngeal head and neck cancer: a systematic review and meta-analysis of aggregate data. *Oncologist* 22:1056–1066
- Tsan DL, Lin CY, Kang CJ, Huang SF, Fan KH, Liao CT et al (2012) The comparison between weekly and three-weekly cisplatin delivered concurrently with radiotherapy for patients with postoperative high-risk squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Radiat Oncol* 7:215
- Bauml JM, Vinnakota R, Park AYH, Bates SE, Fojo T, Aggarwal C et al (2019) Cisplatin every 3 weeks versus weekly with definitive concurrent radiotherapy for squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Natl Cancer Inst* 111:490–497
- Noronha V, Joshi A, Patil VM, Agarwal J, Ghosh-Laskar S, Budrukkar A et al (2018) Once-a-week versus once-every-3-weeks cisplatin chemoradiation for locally advanced head and neck cancer: a phase III randomized noninferiority trial. *J Clin Oncol* 36:1064–1072
- Strojan P, Vermorken JB, Beitler JJ, Saba NF, Haigentz M Jr., Bossi P et al (2016) Cumulative cisplatin dose in concurrent chemoradiotherapy for head and neck cancer: a systematic review. *Head Neck* 38(Suppl 1):E2151–E2158
- Nguyen-Tan PF, Zhang Q, Ang KK, Weber RS, Rosenthal DI, Soulieres D et al (2014) Randomized phase III trial to test accelerated versus standard fractionation in combination with concurrent cisplatin for head and neck carcinomas in the Radiation Therapy Oncology Group 0129 trial: long-term report of efficacy and toxicity. *J Clin Oncol* 32:3858–3866
- Spreato A, Huang SH, Xu W, Granata R, Liu C-S, Waldron JN et al (2016) Impact of cisplatin dose intensity on human papillomavirus-related and-unrelated locally advanced head and neck squamous cell carcinoma. *Eur J Cancer* 67:174–182
- Gillison ML, Trotti AM, Harris J, Eisbruch A, Harari PM, Adelstein DJ et al (2019) Radiotherapy plus cetuximab or cisplatin in human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer (NRG Oncology RTOG 1016): a randomised, multicentre, non-inferiority trial. *Lancet* 393:40–50
- Mehanna H, Robinson M, Hartley A, Kong A, Foran B, Fulton-Lieuw T et al (2019) Radiotherapy plus cisplatin or cetuximab in low-risk human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer (DeESCALaTE HPV): an open-label randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 393:51–60
- Haehl E, Rühle A, Spohn S, Sprave T, Gkika E, Zamboglou C et al (2021) Patterns-of-care analysis for radiotherapy of elderly head-and-neck cancer patients: a trinational survey in Germany, Austria and Switzerland. *Front Oncol* 11:723716