

Strahlenther Onkol 2014 · 190:106–108  
 DOI 10.1007/s00066-013-0491-2  
 Online publiziert: 5. Dezember 2013  
 © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013

R.-D. Kortmann  
 Universitätsklinikum Leipzig

# Die Chemotherapiesequenz vor oder nach Strahlentherapie hat keinen Einfluss auf das Überleben der Kinder mit Hochrisiko-Medulloblastomen

## Ergebnisse der multizentrischen und randomisierten Studie der Pediatric Oncology Group (POG 9031)

### Originalbeitrag

Tarbell NJ, Friedman H, Polkinghorn WR et al. (2013) High-risk medulloblastoma: a pediatric oncology group randomized trial of chemotherapy before or after radiation therapy (POG 9031) J Clin Oncol 31:2936–41

**Hintergrund.** Die Strahlenbehandlung des gesamten Liquorraums, gefolgt von einer Aufsättigung der hinteren Schädelgrube bzw. der Metastasen steht unverändert im Mittelpunkt der kurativen Therapie des Hochrisiko-Medulloblastoms. In früheren Studien, vor allem der SIOP, scheint es als habe die zusätzliche Chemotherapie die Überlebensraten verbessert. Die Untersuchung der Sequenz der Chemotherapie vor oder nach Bestrahlung war Gegenstand der prospektiven randomisierten Studie der Pediatric Oncology Group (POG). Die Definition Hochrisiko-Profil orientierte sich an früheren prognostischen Faktoren, die sich an der liquorigenen Metastasierung, vor allem aber der lokalen Tumorausbreitung orientierte und heute nicht mehr gültig ist. Demzufolge wurden auch Tumoren ohne Fernmetastasierung (M2/3 nach Chang) eingeschlossen [1].

**Methode.** 224 Patienten wurden in das Protokoll einbezogen (112 Patienten in jedem Arm). Die Kriterien, die für die Einordnung nach Hochrisiko-Profil verwandt wurden, schlossen M1–4 nach Chang ein. Ferner wurden T3b- und T4-Tumoren unabhängig von Resektionsausmaß oder Resttumor mit einem Durchmesser von über 1,5 cm berücksichtigt. Postoperativ wurden die Patienten in zwei Arme randomisiert, entweder in einen Arm mit 3 Zyklen Cisplatin/Etoposid vor Bestrahlung („Chemotherapie zuerst“) oder in einen Arm mit derselben Chemotherapie nach Bestrahlung („Bestrahlung zuerst“). Beide Behandlungsgruppen erhielten eine Erhaltungskemotherapie mit Vincristin und Cyclophosphamid. Lag keine makroskopische Metastasierung vor (M0–1 nach Chang), wurde eine konventionell fraktionierte Strahlentherapie des gesamten Liquorraums in Standarddosierung mit 35,2 Gy in 22 Fraktionen mit einer Einzeldosis von 1,6 Gy appliziert, gefolgt von einer Aufsättigung der hinteren Schädelgrube bis 53,2 Gy. Lag eine makroskopische Metastasierung vor (M2–3 nach Chang), wurde im gesamten Liquorraum eine höhere Dosis mit 5-mal 1,6 Gy/Woche bis 40,0 Gy Zielvolumendosis appliziert und die hintere Schädelgrube bis 54,4 Gy mit einer Fraktionierung

von 5-mal 1,8 Gy aufgesättigt. Metastasen wurden bis kumulativ 44,8 Gy bestrahlt mit einer Einzeldosis von 1,6 Gy. Die Patientenrekrutierung erfolgte zwischen Juli 1990 und März 1996. In der (erst) jetzt erschienenen Publikation wird über die ereignisfreien und Gesamtüberlebensraten in Abhängigkeit von der Sequenz von Bestrahlung und Chemotherapie berichtet. Ferner wurden prognostische Faktoren (Geschlecht, ethnische Zugehörigkeit und M-Stadium nach Chang) untersucht. Das sekundäre Studienziel war das Ansprechen auf Chemotherapie bei postoperativem Resttumor.

**Ergebnisse.** Nach einer medialen Nachbeobachtung von 6 Jahren, lag das ereignisfreie 5-Jahres-Überleben im Arm „Chemotherapie zuerst“ bei 66% und im Arm „Radiotherapie zuerst“ bei 70% ( $p=0,54$ ). Das 5-Jahres-Überleben lag insgesamt bei 73,1% bzw. 76,1 ( $p=0,47$ ). Im Arm „Chemotherapie zuerst“ erreichten vor Beginn der Bestrahlung 40 von 62 Patienten mit Resttumor eine komplette oder partielle Remission.

**Schlussfolgerung der Autoren.** Im Falle des Vorliegens von Hochrisiko-Medulloblastomen macht es beim ereignisfreien Überleben nach 5 Jahren und beim Ge-

samtüberleben keinen Unterschied, ob die Chemotherapie vor oder nach der Strahlentherapie verabfolgt wird.

## Kommentar

In den ersten internationalen Phase-III-Studien der 1980er und frühen 1990er Jahre wurde die Effektivität einer adjuvanten Erhaltungstherapie nach konventionell fraktionierter Bestrahlung untersucht [3, 5, 8]. Das Ergebnis war, dass von der Chemotherapie vor allem Kinder mit einem hohen Rezidivrisiko profitierten, d. h. mit fortgeschrittenem Tumorstadium (T3/4) und initialer Metastasierung. Kinder mit diesem „Hochrisiko-Profil“ schienen besonders von einer neoadjuvanten Chemotherapie vor Bestrahlung zu profitieren [6].

Während die europäischen Philosophien bei ihren Fragestellungen von einer besseren Wirksamkeit einer Chemotherapie vor Bestrahlung ausgingen (SIOP 2, [1], SIOP 3 [9], HIT 91 [10]), wurde in Amerika vorwiegend die Philosophie der Erhaltungstherapie verfolgt. 1983 behandelten Packer et al. [7] 26 Kinder mit „poor risk“ nach Standardradiotherapie mit Vincristin, Cisplatin und CCNU (Lomustin), dem Chemotherapieprotokoll, das sich heute bei fehlender Metastasierung als Standard verankert hat. Sie berichteten von einem erkrankungsfreien Überleben nach 2 Jahren von 96%. Basierend auf diesen Aussagen beabsichtigte daher die damalige POG, beide Behandlungsphilosophien im Rahmen einer randomisierten Phase-III-Studie prospektiv zu vergleichen. Die Ergebnisse wurden auf dem ASTRO 2000 vorgestellt und wurden bisher nur als Abstract publiziert. Erst jetzt, 13 Jahre nach der Erstvorstellung der Daten, kam es zur Vollpublikation. Es konnte gezeigt werden, dass die Sequenz der Chemotherapie vor oder nach der Bestrahlung bei „Hochrisiko-Profil“ von untergeordneter Bedeutung ist. Nach den Erfahrungen der HIT-91-Studie ist sie bei fehlender Metastasierung sogar von Nachteil. Die ereignisfreie Überlebensrate 10 Jahre nach neoadjuvanten Chemotherapie (vor Bestrahlung) lag bei 53%, verglichen mit 83% nach sofortiger postoperativer Bestrahlung [10]. Lediglich Kurzzeitkonzepte, wie in der SI-

OP-3-Studie untersucht, sind nicht von Nachteil [9]. In der HIT-91-Studie hingegen konnte bei metastatischer Erkrankung (M2/3) nach neoadjuvanten Chemotherapie ein ereignisfreies Überleben nach 10 Jahren von 40% erreicht werden, gegenüber von nur 32% nach Erhaltungstherapie; wegen der geringen Fallzahlen ergab sich jedoch kein signifikanter Vorteil [10]. Heute erfolgt nur bei Metastasierung eine Einstufung als Hochrisiko-Profil. Protokolle neuerer Serien mit intensiver Chemotherapie vor Bestrahlung, die sich inzwischen bei Kindern mit liquorgener Metastasierung durchgesetzt haben, scheinen ein deutlich besseres Ergebnis zu versprechen. In der Serie von Chi et al. [2] wurde durch eine intensive Chemotherapie unter Einschluss einer Stammzelltransplantation vor einer konventionell dosierten Bestrahlung nach 3 Jahren ein ereignisfreies Überleben von 49% und eine Gesamtüberlebensrate von 60% erzielt. Nach heutigem Verständnis in der pädiatrischen Onkologie muss man also die damals applizierte Chemotherapie als eher milde einstufen. Denn die Protokolle jener Ära, die auch eine standardisierte Radiotherapie beinhalteten (35,2 bzw. 36 Gy im Bereich des Liquorraums) konnten 3- bis 5-Jahres-Überlebenszeiten zwischen 30 und 40% nicht übertreffen ([1, 9, 11], HIT 91, [10]).

Intensivere radioonkologische Konzepte scheinen jedoch einen wesentlichen Einfluss auf die Verbesserung der Überlebenszeiten auszuüben. Wesentlicher Anhaltspunkt, der in der hier vorliegenden Studie lediglich in der Diskussion nur kurz gewürdigt wird, ist das sehr gute Therapieergebnis bei Kindern mit metastatischer Erkrankung (M2/3), die also das heute gültige Hochrisiko-Profil ausmachen. Bereits in den 1980er Jahren wurden die Dosiswirkungsbeziehungen beim Medulloblastom auch im Bereich des Liquorraums angenommen, so dass bei metastatischer Erkrankung das Studiendesign eine Dosiserhöhung von 36 auf 39,4 Gy bei konventioneller Fraktionierung vorsah. Diese Dosiserhöhung wurde allerdings nicht im Rahmen des Therapieprotokolls untersucht. Auch wenn man die Ergebnisse aus biometrischer Sicht mit Vorsicht betrachten sollte, sind dennoch beim metastasierten Medulloblas-

tom M2/3 die Daten für das ereignisfreie und Gesamtüberleben nach 5 Jahren bemerkenswert: bei M2 betrug das ereignisfreie Überleben 69,2% und bei M3 61,6%. Die korrespondierenden 5-Jahres-Überlebensraten lagen bei 77,6 bzw. 64,5%.

Die bisher besten Ergebnisse bei metastatischer Erkrankung wurden mit einem intensiven Strahlentherapieprotokoll erreicht ([4], HIT 2000 zur Publikation eingereicht). In diesen Serien wurden eine hyperfraktionierte und eine akzelerierte Bestrahlung untersucht. In der monozentrischen italienischen Serie erreichte die hyperfraktionierte akzelerierte Bestrahlung bei 33 Patienten nach intensiver Chemotherapie ein ereignisfreies Überleben nach 5 Jahren von 70% bei einer Gesamtüberlebenszeit von 73% [4]. In der multizentrischen Serie des HIT-2000-Protokolls mit „Sandwich“-Chemotherapie vor einer hyperfraktionierten Bestrahlung mit lokaler Dosiserhöhung liegen die ereignisfreien und Gesamtüberlebensraten bei 125 Patienten bei 62 bzw. 74%.

Damit liegen die Ergebnisse in dem Bereich, der auch von der hier kommentierten POG-9031-Studie mit einer milderen Chemotherapie beobachtet wurde. Vor diesem Hintergrund sind Daten zum langfristigen funktionellen Ergebnis (neurokognitive Funktion und Lebensqualität) von ausschlaggebender Bedeutung. Es ist bedauerlich, dass hierzu in der Publikation keine Angaben gemacht werden. Obwohl die Nachbeobachtungszeit der POG-9031-Studie inzwischen deutlich bei über 10 Jahren liegen dürfte, erfolgte bisher noch keine entsprechende Datenanalyse. Auch über das funktionelle Ergebnis wurde in der Publikation nicht berichtet. Höhere Dosierungen sind ja potentiell mit einem deutlich erhöhten Risiko für Einschränkungen in der Entwicklung, vor allem der neurokognitiven Funktion, und mit endokrinologischen Ausfällen verbunden.

---

## Fazit

**Auch wenn in der Publikation die inzwischen überholte Fragestellung der Sequenz von Strahlentherapie und Chemotherapie thematisiert wurde, sind die Daten zum Therapieergebnis nach Do-**

siseskalation im Liquorraum doch relevant für die Entwicklung zukünftiger Therapieprotokolle, die maßgeblich von einer intensiveren Strahlentherapie geprägt sein werden. Aktuell wird diese für ein Folgeprotokoll in der Hirntumorgruppe der SIOP intensiv diskutiert. Inwieweit auch molekulargenetische Profile, wie sie jetzt beim nichtmetastasierten Medulloblastom Eingang finden, in Zukunft auch bei liquorgener Metastasierung eine Rolle spielen werden, ist noch offen. Sie sind zukünftiger Protokollbestandteil. Die derzeitigen Protokollentwicklungen basieren jedoch weiterhin unverändert auf den bekannten klinischen Stratifikationsmerkmalen.

Rolf-Dieter Kortmann, Leipzig

### Korrespondenzadresse

#### Prof. Dr. R.-D. Kortmann

Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Universitätsklinikum Leipzig  
Stephanstr. 9a, 04103 Leipzig  
Rolf-Dieter.Kortmann@medizin.uni-leipzig.de

### Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** R.-D. Kortmann gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

### Literatur

1. Tarbell NJ, Friedman H, Polkinghorn WR et al (2013) High-risk medulloblastoma: a pediatric oncology group randomized trial of chemotherapy before or after radiation therapy (POG 9031) *J Clin Oncol* 31:2936–41
2. Chi SN, Gardner SL, Levy AS et al (2004) Feasibility and response to induction chemotherapy intensified with high-dose methotrexate for young children with newly diagnosed high-risk disseminated medulloblastoma. *J Clin Oncol* 22:4881–4887
3. Evans AE, Jenkin RD, Spoto R et al (1990) The treatment of medulloblastoma. Results of a prospective randomized trial of radiation therapy with and without CCNU, vincristine, and prednisone. *J Neurosurg* 72:572–582
4. Gandola L, Massimino M, Cefalo G et al (2009) Hyperfractionated accelerated radiotherapy in the Milan strategy for metastatic medulloblastoma. *J Clin Oncol* 27:566–571
5. Krischer JP, Ragab AH, Kun L et al (1991) Nitrogen mustard, vincristine, procarbazine, and prednisone as adjuvant chemotherapy in the treatment of medulloblastoma. A Pediatric Oncology Group study. *J Neurosurg* 74:905–909
6. Mosijczuk AD, Nigro MA, Thomas PR et al (1993) Preradiation chemotherapy in advanced medulloblastoma. A Pediatric Oncology Group pilot study. *Cancer* 72:2755–2762
7. Packer RJ, Sutton LN, Elterman R et al (1994) Outcome for children with medulloblastoma treated with radiation and cisplatin, CCNU, and vincristine chemotherapy. *J Neurosurg* 81:690–698
8. Tait DM, Thornton-Jones H, Bloom HJ et al (1990) Adjuvant chemotherapy for medulloblastoma: the first multi-centre control trial of the International Society of Paediatric Oncology (SIOP I). *Eur J Cancer* 26:464–469
9. Taylor RE, Bailey CC, Robinson KJ et al (2005) Outcome for patients with metastatic (M2-3) medulloblastoma treated with SIOP/UKCCSG PNET-3 chemotherapy. *Eur J Cancer* 41:727–734
10. Hoff K von, Hinkes B, Gerber NU et al (2009) Long-term outcome and clinical prognostic factors in children with medulloblastoma treated in the prospective randomised multicentre trial HIT'91. *Eur J Cancer* 45:1209–1217
11. Zeltzer PM, Boyett JM, Finlay JL et al (1999) Metastasis stage, adjuvant treatment, and residual tumor are prognostic factors for medulloblastoma in children: conclusions from the Children's Cancer Group 921 randomized phase III study. *J Clin Oncol* 17:832–845

Strahlenther Onkol 2014 · 190:109–110  
 DOI 10.1007/s00066-013-0490-3  
 Online publiziert: 21. November 2013  
 © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013

C. Nieder  
 Bodø

# Chemo- versus Radiochemotherapie beim nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom im Stadium III mit ungünstigen Prognosefaktoren

## Die Conrad-Studie

### Originalbeitrag

Strøm HH, Bremnes RM, Sundstrøm SH et al (2013) Concurrent palliative chemoradiation leads to survival and quality of life benefits in poor prognosis stage III non-small-cell lung cancer: a randomised trial by the Norwegian Lung Cancer Study Group. *Br J Cancer* 109:1467–1475

**Fragestellung und Hintergrund.** Trotz unterschiedlicher, oftmals multimodaler Therapieansätze ist das nicht-kleinzellige Bronchialkarzinom (NSCLC) im Stadium IIIA und B immer noch eine Erkrankung, die oft lokoregional rezidiert, metastasiert und unbefriedigende Überlebensraten aufweist. Eine simultane Radiochemotherapie gehört zu den etablierten, durch randomisierte Phase-III-Studien belegten Strategien. Allerdings weisen zahlreiche Patienten ungünstige Prognosefaktoren auf, die den Sinn und die Durchführbarkeit einer radikalen und oft auch toxischen Behandlung in Frage stellen. Die vorliegende Studie untersucht den Stellenwert einer moderat aggressiven Radiochemotherapie im Vergleich zu einer alleinigen Chemotherapie [1].

**Material und Methodik.** Die prospektive randomisierte Phase-III-Studie der Norwegian Lung Cancer Study Group inkludierte Patienten mit WHO-Leistungszustand 0–2, die keinen Pleuraerguss aufwiesen. Mindestens ein ungünstiger Progno-

sefaktor musste vorhanden sein: WHO-Leistungszustand 2, Gewichtsverlust von mehr als 10% innerhalb von 6 Monaten oder Tumorgroße von 8 cm oder mehr. Es wurde nach Alter, Leistungszustand und Geschlecht stratifiziert. Der primäre Endpunkt war das Überleben. Um eine Verbesserung des 1-Jahres-Überlebens um 15% mit einer 80%-Power bei einem Signifikanzniveau von 5% nachweisen zu können, wurden 350 Patienten benötigt. Alle Patienten sollten 4 Zyklen Chemotherapie erhalten (alle 3 Wochen orales Vinorelbin 60 mg/m<sup>2</sup> an Tag 1 und 8, intravenöses Carboplatin AUC 5 an Tag 1). Simultan dazu oder kurz nach dem 2. Zyklus sollte in einem Studienarm eine Strahlentherapie mit 42 Gy in 15 Fraktionen erfolgen.

**Ergebnisse.** Die Rekrutierung erfolgte langsamer als erwartet, so dass die Studie vorzeitig beendet wurde. Zwischen 2006 und 2011 wurden 191 Patienten von 25 Zentren aufgenommen. Das mediane Alter betrug 67 Jahre. Knapp 80% hatten einen Leistungszustand von 0–1 und etwas über 50% ein Tumorstadium IIIB. In beiden Armen erhielten zirka 75% alle 4 Chemotherapiezyklen, 89% auch die geplante Strahlentherapie; 5% konnten nicht alle 15 Fraktionen erhalten und 5% starteten überhaupt nicht. Hauptgrund für den vorzeitigen Abbruch der Behandlung war eine Krankheitsprogression im Chemotherapiearm (14 von 23) bzw. die Toxizität

im Radiochemotherapiearm (10 von 23). Das mediane Überleben unterschied sich aber signifikant in beiden Studienarmen (12,6 vs. 9,7 Monate;  $p < 0,001$ ). Auch das 1- und 2-Jahres-Überleben waren nach Radiochemotherapie deutlich besser (53% vs. 34% bzw. 28% vs. 7%). Während Patienten mit ausgeprägtem Gewichtsverlust oder großen Tumoren von der Kombinationsbehandlung profitierten, war das 1-Jahres-Überleben derer mit Leistungszustand 2 nicht signifikant verbessert (29% vs. 11%;  $p = 0,24$ ). Das Alter beeinflusste die Prognose nicht. Die Radiochemotherapie führte erwartungsgemäß zu vermehrten ösophagealen Nebenwirkungen, jedoch ohne Grad-IV-Toxizität, und war mit einer erhöhten Zahl stationärer Aufnahmen assoziiert. Nach dieser initialen Phase war die Lebensqualität im Radiochemotherapiearm besser (längere Palliation).

**Schlussfolgerung der Autoren .** Die untersuchte Radiochemotherapie verbesserte das Überleben signifikant.

### Kommentar

Diese Multizenterstudie leistet einen wichtigen Beitrag zum Thema optimale Palliativbehandlung von Patienten, die nicht für eine höher dosierte radikale Radiochemotherapie in Frage kommen, auch wenn das Rekrutierungsziel verfehlt wurde. Die beobachtete Verlängerung des Überlebens ist hochrelevant, insbesonde-

re da zusätzlich auch eine bessere Erhaltung der Lebensqualität resultierte. Initial ist die kombinierte Behandlung jedoch toxischer [2]. Die Bestrahlungstechniken, Feldgrößen und Ösophagusdosen wurden allerdings nicht berichtet. Nach eigener Erfahrung aus den Besuchen verschiedener Zentren wird der Ösophagus oftmals nicht als Risikoorgan konturiert bzw. in der Planung nicht besonders hoch gewichtet. Eine intensitätsmodulierte Bestrahlung kam nicht zum Einsatz. Die Publikation berichtet auch nicht über die applizierte Lungendosis und die beobachtete Lungentoxizität. Eine Schwäche der Analyse ist auch die geringe Zahl von Patienten mit Leistungszustand 2 (19 bzw. 21), so dass man deren Resultate zurückhaltend interpretieren sollte. Die Autoren der Studie sehen nämlich solche Patienten nicht als geeignete Kandidaten für eine Radiochemotherapie an.

Das Alter ist dagegen kein entscheidendes Selektionskriterium, solange der Allgemeinzustand gut ist und eine generelle Chemotherapiefähigkeit vorliegt [3]. Der älteste Studienteilnehmer war 88 Jahre alt. Das untersuchte Fraktionierungsregime erscheint pragmatisch, was die Balance zwischen Zeitaufwand, Nebenwirkungen und Effektivität angeht, und ist meist auch bei großen Zielvolumina durchführbar. Das Timing ist kontroversiell, da viele Patienten bereits schon 2 Zyklen der Chemotherapie erhalten hatten, bevor die konkomitante Therapiephase begann (medianer Start an Tag 24). Einige Zentren hatten beträchtliche Wartelisten.

Die Chemotherapie kann insofern kritisiert werden, da zahlreiche Patienten mit nichtplatteneithelialer Histologie im Verlauf niemals mit Pemetrexed behandelt worden sind und weil einige fitte Patienten mit einem Leistungszustand 0–1 mit Cisplatin hätten behandelt werden können. Pemetrexed-haltige Kombinationen lassen sich bekanntlich ebenfalls mit konkomitanter Strahlentherapie vereinbaren [4].

Eine ähnliche Studie wie die norwegische wurde in Polen als randomisierte Phase-II-Studie mit 99 Patienten durchgeführt. Allerdings erhielten die Patienten eine Totaldosis von 30 Gy in 10 Fraktionen und Cisplatin/Vinorelbine sowie im

Vergleichsarm eine alleinige Strahlentherapie anstelle einer Chemotherapie [5]. Auch hier war die Radiochemotherapie signifikant besser (medianes Überleben 12,9 vs. 9,0 Monate).

### Fazit

**Diese Multizenterstudie leistet einen wichtigen Beitrag zur optimalen Palliativbehandlung von Patienten, die nicht für eine höher dosierte radikale Radiochemotherapie in Frage kommen. Die beobachtete Verlängerung des Überlebens ist hochrelevant, zumal zusätzlich eine gute Lebensqualität erhalten werden konnte. Damit möglichst viele Patienten von einer Radiochemotherapie profitieren können, bedarf es einer raschen Verbreitung der hier vorgestellten Ergebnisse und einer offensiven Diskussion bei den interdisziplinären Fallvorstellungen. Dabei sollten insbesondere auch die guten Daten zum Verlauf der Lebensqualität betont werden.**

C. Nieder, Bodø (Norwegen)

### Korrespondenzadresse

**Prof. Dr. C. Nieder**  
Bodø  
Norwegen  
cnied@hotmail.com

### Einhaltung ethischer Richtlinien

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

### Literatur

1. Strøm HH, Bremnes RM, Sundstrøm SH et al (2013) Concurrent palliative chemoradiation leads to survival and quality of life benefits in poor prognosis stage III non-small-cell lung cancer: a randomised trial by the Norwegian Lung Cancer Study Group. *Br J Cancer* 109:1467–1475
2. Guckenberger M, Kavanagh A, Partridge M (2012) Combining advanced radiotherapy technologies to maximize safety and tumor control probability in stage III non-small cell lung cancer. *Strahlenther Onkol* 188:894–900
3. Nieder C, Pawinski A, Andratschke NH (2013) Combined radio- and chemotherapy for non-small cell lung cancer: systematic review of landmark studies based on acquired citations. *Front Oncol* 3:176
4. Choy H, Schwartzberg LS, Dakhil SR et al (2013) Phase 2 study of pemetrexed plus carboplatin, or pemetrexed plus cisplatin with concurrent radiation therapy followed by pemetrexed consolidation in patients with favorable-prognosis inoperable stage IIIA/B non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol* (im Druck)
5. Nawrocki S, Krzakowski M, Wasilewska-Tesluk E et al (2010) Concurrent chemotherapy and short course radiotherapy in patients with stage IIIA to IIIB non-small cell lung cancer not eligible for radical treatment: results of a randomized phase II study. *J Thorac Oncol* 5:1255–1262

Strahlenther Onkol 2014 · 190:111–112  
 DOI 10.1007/s00066-013-0492-1  
 Online publiziert: 5. Dezember 2013  
 © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013

M. Krause · M. Baumann

Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Universitätsklinikum  
 Carl Gustav Carus, Technische Universität Dresden

## Geringere Akuttoxizität bei Erwachsenen mit Medulloblastom durch kraniospinale Strahlentherapie mit Protonen

### Originalbeitrag

Brown AP, Barney CL, Grosshans DR et al (2013) Proton beam craniospinal irradiation reduces acute toxicity for adults with medulloblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 86:277–284

**Ziel der Arbeit.** Kann bei Erwachsenen mit Medulloblastom die Akuttoxizität einer kraniospinalen Strahlentherapie (CSI) mit Protonen bei gleicher Effizienz im Vergleich mit einer konventionellen Photonen-CSI verringert werden?

**Patienten und Methode.** Retrospektiv wurden 40 erwachsene Patienten mit Medulloblastomen, die in der Zeit von 2003 bis 2011 entweder mit konventioneller Photonen-CSI (n=21) oder mit Protonen-CSI (n=19) am MD Anderson Cancer Center der Universität Texas bestrahlt worden waren, ausgewertet [1]. Die mediane Dosis der CSI betrug 30,6 Gy, die mediane Gesamtdosis in der hinteren Schädelgrube 54 Gy. Das mediane Follow-up lag bei 57 Monaten (4–103 Monate) für Photonen-CSI-Patienten und bei 26 Monaten (11–63 Monate) für Protonen-CSI-Patienten.

**Ergebnisse.** Protonen-CSI-Patienten verloren weniger Gewicht als Photonen-CSI-Patienten (1,2% vs. 5,8%;  $p=0,004$ ). Verglichen mit den Photonen-CSI-Patienten hatten weniger Protonen-CSI-Patienten einen Gewichtsverlust >5% (16% vs. 64%;  $p=0,004$ ). Protonen-CSI-Patienten entwickelten seltener Übelkeit und Er-

brechen vom Grad 2, verglichen mit den Photonen-CSI-Patienten (26% vs. 71%;  $p=0,004$ ). Photonen-CSI-Patienten benötigten öfter medizinische Maßnahmen zur Behandlung einer Ösophagitis als Protonen-CSI-Patienten (57% vs. 5%;  $p<0,001$ ). Protonen-CSI-Patienten hatten einen geringeren Abfall der peripheren Leukozytenzahlen sowie von Hämoglobin und Thrombozyten, verglichen mit Photonen-CSI-Patienten (Leukozyten 46% vs. 55%,  $p=0,004$ ; Hämoglobin 88% vs. 97%,  $p=0,009$ ; Thrombozyten 48% vs. 65%,  $p=0,05$ ). Die mittlere Dosis an den Wirbelkörpern korrelierte signifikant mit den Blutbildveränderungen.

**Schlussfolgerung der Autoren.** Dieser Bericht ist die erste Analyse des klinischen Ergebnisses der Behandlung erwachsener Medulloblastompatienten nach kraniospinaler Strahlentherapie mit Protonen. Patienten mit Protonen-CSI entwickelten weniger therapiebedingte Nebenwirkungen einschließlich der akuten gastrointestinalen und hämatologischen Toxizitäten.

### Kommentar

Das Medulloblastom stellt aufgrund seiner embryonalen Genese eine häufige Tumorerkrankung bei Kindern (20–30% der Hirntumoren bei Kindern), jedoch einen seltenen Tumor bei Erwachsenen dar. Die Therapiekonzepte für Erwachsene werden daher häufig aus Erfahrungen mit der Strahlentherapie bei Kindern hergeleitet und beinhalten als einen der wichtigsten Bausteine eine kraniospi-

nale Strahlentherapie mit lokaler Boost-Bestrahlung. Für Kinder liegen zur kraniospinalen Strahlentherapie Langzeittoxizitätsuntersuchungen zur Photonentherapie sowie Planvergleichs- und Risikoabschätzungsstudien mit der Protonentherapie vor, die bei Letzterer auf deutlich geringere Organdosen und somit ein geringeres Risiko für chronische Toxizität inklusive Zweittumoren hinweisen [2]. Die CSI von Kindern ist daher eine akzeptierte Indikation für die Protonentherapie. Zentren mit entsprechender Ausstattung haben daher die Protonen-CSI in die klinische Routine in der pädiatrischen Radioonkologie implementiert.

Die Verbreitung dieser Therapieform ist jedoch limitiert durch die nicht ubiquitäre Verfügbarkeit der Protonenstrahlentherapie sowie durch die Komplexität der Technik mit mehrfachem Ansetzen von Bestrahlungsfeldern und der daraus resultierenden teils sehr langen Bestrahlungszeit. Trotz der Komplexität der Technik wird die Protonen-CSI aber an zunehmend mehr Protonentherapiezentren im klinischen Alltag angewandt, zumindest bei Kindern. Bei Erwachsenen, für die die Risikokonstellation für sehr späte Toxizität sicher geringer ist als bei Kindern und z. B. auf die Blutbildung in den großen Knochen konzentriert ist, wurde die Frage eines Vorteils der Partikelbestrahlung bisher nicht untersucht.

Die vorliegende Auswertung von Patientendaten zeigt nun, dass eine Reduktion des bestrahlten Volumens durch die Protonentechnik bei Erwachsenen sowohl gastrointestinal als auch hämatologisch

weniger toxisch ist. Der Vorteil bei der Strahlentherapieplanung für Erwachsene gegenüber Kindern liegt darin, dass ein steiler Dosisabfall innerhalb der Wirbelkörper erlaubt und gewollt ist, während er bei Kindern aufgrund der zu erwartenden Wachstumsstörungen und damit verbundenen späteren Deformierungen vermieden werden soll. Daher kann bei Erwachsenen der vordere Anteil der Wirbelkörper bei einer Protonen-CSI geschont und somit mehr blutbildendes Knochenmark geschont werden.

Einige wichtige Limitationen der Aussagekraft der Studienergebnisse müssen bei der Interpretation aber beachtet werden:

- Die ausgewerteten Patientenkollektive sind zwar insgesamt gut vergleichbar, allerdings ist der Anteil der Patienten ohne Fernmetastasen (intraspinaler Befall) in der Protonengruppe höher als in der Photonengruppe. Durch eine Überlagerung mit Veränderungen, wie z. B. des Allgemeinzustands oder von Nebenwirkungen der Chemotherapie, könnte daher der Vorteil der Protonentherapie überschätzt werden.
- Ein weiterer potenzieller Bias besteht durch die Patientenselektion. Patienten ab 2003 wurden mit Photonen, ab 2007 mit Photonen oder Protonen bestrahlt. Obwohl von den Autoren nicht diskutiert, kann die o. g. ungleiche Patientenverteilung möglicherweise auf die Selektion metastasierter und nichtmetastasierter Patienten ab 2007 für die Photonen- versus Protonenbestrahlung zurückgeführt werden.
- Der Vergleich erfolgte mit der klassischen Photonen-CSI. Entsprechend ausgestattete Zentren nutzen heute die Tomotherapie zur Durchführung der CSI. Dies ist insbesondere der Tatsache geschuldet, dass die Bestrahlung langer Zielvolumina mittels Tomotherapie technisch leichter zu realisieren ist. Bei Kindern besteht gegenüber der konventionellen Photonentherapie eine bessere Möglichkeit zur Vermeidung starker Dosisabfälle innerhalb der Wirbelkörper als weiterer Vorteil. Dosimetrisch resultiert die helikale Tomotherapie in einer Reduktion der Hochdosis-Area-

le in gesunden Organen bei jedoch größeren Niedrigdosis-Volumina und einer höheren Ganzkörperdosis [3]. Inwieweit hieraus ein Unterschied in der Toxizität gegenüber einer klassischen Photonentherapie resultiert, ist bisher nicht ausreichend untersucht.

- Naturgemäß fehlen derzeit noch Langzeitverlaufsdaten zur Protonentherapie, um eventuell doch noch auftretende Spättoxizitäten beurteilen zu können.

Die genannten Einschränkungen sind überwiegend der retrospektiven Natur des Vergleichs, der geringen Patientenzahl sowie der noch kurzen Nachbeobachtungszeit geschuldet. Wie bei einigen anderen Erkrankungen ist ein höheres Evidenzlevel z. B. durch den direkten prospektiven Vergleich erreichbar, jedoch bei der Seltenheit der Indikation und der Verfügbarkeit der Techniken wahrscheinlich nicht realisierbar [4]. Ein späterer „Matched-pair“-Vergleich akuter und chronischer Toxizitäten mit der besten verfügbaren Photonentherapie erscheint sinnvoll, würde jedoch eine noch größere Patientenzahl erfordern und wäre deshalb nur multizentrisch denkbar. Dabei wären Artefakte durch Center-Effekte zu berücksichtigen, die verstärkt werden durch die Tatsache, dass die wenigsten Zentren Patienten in beide Vergleichsarmer einbringen könnten. Die vorliegende Studie stellt daher zum jetzigen Zeitpunkt die bestmögliche Art dar, die Effekte der Protonen-CSI zu erkennen.

## Fazit

**Die Protonentherapie sollte nach jetzigem Wissensstand entsprechend ihrer Verfügbarkeit auch bei Erwachsenen mit Medulloblastom erwogen werden. Dies trifft insbesondere für Patienten mit langer Lebenserwartung und somit höherem Risiko für sehr späte Toxizitäten zu.**

*Mechthild Krause und Michael Baumann,  
Dresden*

## Korrespondenzadresse

### Prof. Dr. M. Krause

Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Technische Universität Dresden  
Fetscherstr. 74, 01307 Dresden  
mechthild.krause@uniklinikum-dresden.de

## Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** M. Krause und M. Baumann geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

## Literatur

1. Brown AP, Barney CL, Grosshans DR (2013) Proton beam craniospinal irradiation reduces acute toxicity for adults with medulloblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 86:277–284
2. Merchant TE (2013) Clinical controversies: proton therapy for pediatric tumors. *Semin Radiat Oncol* 23:97–108
3. Peñagaricano J, Moros E, Corry P et al (2009) Pediatric craniospinal axis irradiation with helical tomotherapy: patient outcome and lack of acute pulmonary toxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 75:1155–1161
4. Zips D, Baumann M (2013) Place of proton radiotherapy in future radiotherapy practice. *Semin Radiat Oncol* 23:149–153

Die in der Rubrik „Literatur kommentiert“ seit 2010 erschienenen Beiträge sind online verfügbar unter [www.degro.org](http://www.degro.org)