

Strahlenther Onkol 2014 · 190:233–234  
 DOI 10.1007/s00066-013-0523-y  
 Online publiziert: 22. Dezember 2013  
 © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013

N.H. Nicolay · K. Herfarth

Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie, Universitätsklinikum Heidelberg

## Zusatz von Cetuximab zur primären Radiochemotherapie von Ösophaguskarzinomen verursacht schlechteres Gesamtüberleben

### Originalbeitrag

Crosby T, Hurt CN, Falk S et al (2013) Chemo-radiotherapy with or without cetuximab in patients with oesophageal cancer (SCOPE1): a multicentre, phase 2/3 randomised trial. *Lancet Oncol* 14:627–637

**Ziel der Arbeit.** Die definitive Radiochemotherapie stellt eine Alternative zur Chirurgie bei der kurativen Behandlung von Ösophaguskarzinomen dar. Die Autoren der SCOPE1-Studie untersuchten den Zusatz von Cetuximab zur primären Radiochemotherapie mit Cisplatin und Capecitabin bei Patienten mit nichtmetastasierten Plattenepithel- und Adenokarzinomen der Speiseröhre im Hinblick auf seine antitumorale Aktivität, Sicherheit und klinische Praktikabilität [1].

**Patienten und Methode.** In dieser multizentrischen, randomisierten, offenen Phase-II/III-Studie wurden Patienten aus britischen Strahlenkliniken eingeschlossen, die ein nichtmetastasiertes, histologisch gesichertes Ösophaguskarzinom (Adeno-, Plattenepithel- oder undifferenziertes Karzinom, Stadium I–III) aufwiesen und für eine primär nichtoperative Behandlung ausgewählt waren. Die Patienten wurden zentral in die Behandlungsarme randomisiert, um dann eine definitive Radiochemotherapie mit oder ohne Zusatz von Cetuximab (400 mg/m<sup>2</sup> an Tag 1, gefolgt von 250 mg/m<sup>2</sup> 1-mal wöchentlich) zu erhalten; eine Stratifizierung wurde hinsichtlich des Studienzentrums,

der Begründung für eine primär nichtoperative Behandlung, der Histologie und des Tumorstadiums vorgenommen. Die Chemotherapie bestand aus 4 Zyklen mit 60 mg/m<sup>2</sup> Cisplatin an Tag 1 und Capecitabin 2-mal täglich an den Tagen 1–21; die beiden letzten Zyklen wurden simultan zur Radiotherapie (50 Gy in 25 Fraktionen) appliziert. Als primären Endpunkt der Phase-II-Studie wählten die Autoren den Prozentsatz an Patienten, die nach 24 Wochen ab Studieneinschluss kein Therapieversagen (Überleben, kein Tumornachweis in der endoskopischen Biopsie, kein Progress außerhalb des Bestrahlungsfelds) aufwiesen; als Endpunkt der Phase-III-Studie wurde das Gesamtüberleben festgelegt. Die Daten wurden nach dem „Intention-to-treat“-Prinzip ausgewertet.

**Ergebnisse.** Insgesamt wurden 258 Patienten (129 in jedem Behandlungsarm) rekrutiert. Aufgrund einer entsprechenden Futility-Zwischenanalyse wurde die Studie vor dem Erreichen der Phase III gestoppt, da im Arm mit Cetuximab-Zusatz weniger Patienten ohne Therapieversagen waren (79 von 119 Patienten) als Patienten im Standardarm (93 von 119 Patienten). Die Patienten im experimentellen Studienarm mit Cetuximab hatten darüber hinaus ein kürzeres mittleres Gesamtüberleben (22,1 vs. 25,4 Monate, angepasste HR 1,53; p=0,035) und mehr nicht-hämatologische Grad-3 und -4-Toxizitäten (79% vs. 63% der Patienten; p=0,004).

**Schlussfolgerung der Autoren.** Der Zusatz von Cetuximab zur etablierten primären Radiochemotherapie kann für Patienten mit Ösophaguskarzinom nicht empfohlen werden.

### Kommentar

Die Idee für eine Kombination des EGF-Rezeptorinhibitors Cetuximab mit Radio- oder Radiochemotherapie basiert auf präklinischen Daten, die eine Rolle des EGF-Signalwegs bei der Entwicklung von Strahlenresistenz gezeigt haben [2]. Von diesen Ergebnissen ausgehend hat sich die Kombinationsbehandlung in Phase-III-Studien allerdings nur beim Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereichs als prognoseverbessernd durchgesetzt [3]. In einer Reihe von Analysen bei verschiedenen anderen Tumorentitäten konnte kein Vorteil durch eine Radiochemotherapie mit Cetuximab nachgewiesen werden. Auch beim hier untersuchten, nichtmetastasierten Ösophaguskarzinom fanden die Autoren der vorliegenden Publikation [1] keinen Vorteil von Cetuximab im Rahmen einer Radiochemotherapie. Es ergab sich sogar ein negativer Effekt, sowohl auf das Gesamtüberleben als auch die Behandlungstoxizität.

In einer 2008 publizierten Phase-II-Studie zeigten Safran und Kollegen, dass eine Kombinationsbehandlung aus Cetuximab und einer Cisplatin-basierten Radiochemotherapie beim Ösophaguskarzinom mit vertretbarer Toxizität durchgeführt werden kann [4]. Ähnliche Daten

wurden aufgrund einer Phase-II-Studie zur neoadjuvanten Kombinationsbehandlung von Ruhstaller und Kollegen publiziert [5]. In der vorliegenden Studie zeigten sich die Toxizitäten der Cetuximab-basierten Kombination signifikant gegenüber einer Standardbehandlung erhöht und hatten eine entsprechend negative Auswirkung auf die Compliance der Patienten [6]. Während im Cetuximab-Arm nur 77% der Patienten alle 4 Gaben Cisplatin und nur 69% alle 4 vorgesehenen Zyklen Capecitabin tolerierten, erhielten im alleinigen Radiochemotherapie-Arm 90% der Patienten 4-mal Cisplatin und 85% alle 4 Zyklen Capecitabin. In ähnlicher Weise konnte nur bei 78% der mit Cetuximab behandelten Patienten die volle Bestrahlungsdosis von 50 Gy appliziert werden, während im Standardarm 90% der Patienten mit der verschriebenen Dosis bestrahlt wurden. Verglichen mit dem Standardarm erhielten fast doppelt so viel Patienten im Cetuximab-Arm wegen der chemotherapiebedingten Nebenwirkungen überhaupt keine Bestrahlung (19% vs. 8%;  $p=0,006$ ).

Aufgrund der für die Auswertung der Studie gewählten „Intention-to-treat“-Analyse könnte die fehlende Bestrahlung bei fast einem Fünftel der Patienten auch das schlechtere Gesamtüberleben und die höhere Rate an Therapieversagen für die Kombinationsbehandlung mit dem EGF-Rezeptorinhibitor erklären. Entsprechend ist eine abschließende Aussage zur Effektivität einer Cetuximab-basierten Behandlung nur sehr eingeschränkt zu treffen. Die Autoren diskutieren die Möglichkeit einer Dosisescalation durch eine Kombination von Cetuximab und Chemotherapie mit intensitätsmodulierter Bestrahlung. Allerdings bleibt zweifelhaft, ob das vorgeschlagene Verfahren bei der angegebenen schlechten Toleranz der Radiotherapie durch die Patienten eine Verbesserung der Prognose in diesem Kollektiv zur Folge hätte.

Basierend auf den präklinischen Daten zur Kombination von Cetuximab mit Radiotherapie räumen die Autoren in der Diskussion ein, dass die Rolle des EGF-Signalwegs beim Ösophaguskarzinom offenbar nur unvollständig verstanden ist. Zwar wurde in einer einzelnen genomischen Analyse eine Überexpression

des EGF-Rezeptors in mehr als 50% aller untersuchten Proben von Ösophaguskarzinomen gezeigt und eine Korrelation zwischen hoher Expression und schlechter klinischer Prognose hergestellt [7]. Allerdings beinhaltete diese von Wang und Kollegen publizierte Analyse nur Adenokarzinome. In der vorliegenden Publikation wiesen aber 73% der behandelten Tumore eine Plattenepithelhistologie auf; somit erscheint eine Übertragung der präklinischen Daten für diese Studie unangebracht. Zudem konnte wegen der relativ kleinen Patientenzahl der SCOPE1-Studie keine valide Subgruppenanalyse hinsichtlich der Histologie durchgeführt werden. In einer von Chen und Kollegen publizierten kleineren Phase-II-Studie, die 29 Patienten mit Plattenepithelkarzinomen des Ösophagus untersuchte, wurde trotz der hohen Bestrahlungsdosis von 59,4 Gy bei guter Wirksamkeit eine relativ gute Verträglichkeit der Kombination aus Radiochemotherapie und Cetuximab gezeigt und die Patienten mit hoher EGF-Rezeptorexpression profitierten mehr von der Kombinationsbehandlung [8]. Im Rahmen der REAL3-Studie wurden Mutation von BRAF, KRAS, PIK3CA sowie die Expression von PTEN bei Patienten unter Chemotherapie in Kombination mit einem EGF-Rezeptorinhibitor beim Ösophaguskarzinom analysiert, um Biomarker für Subgruppen zu etablieren, die von einer solchen Behandlung profitieren könnten. Das gelang wegen der geringen Mutations- und Expressionsraten allerdings nicht [9, 10].

## Fazit

**Der Zusatz von Cetuximab zur primären Radiochemotherapie von Patienten mit Ösophaguskarzinom ist nicht zu empfehlen. Wichtig erscheint grundsätzlich das Auffinden von Biomarkern, welche eine Aussage über den möglichen Nutzen von „Targeted Agents“ bei der Behandlung von Ösophaguskarzinomen erlauben.**

*Nils H. Nicolay und Klaus Herfarth, Heidelberg*

## Korrespondenzadressen

### Dr. Dr. N.H. Nicolay

Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie, Universitätsklinikum Heidelberg  
Neuenheimer Feld 400, 69120 Heidelberg  
Nils.Nicolay@med.uni-heidelberg.de

### Prof. Dr. K. Herfarth

Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie, Universitätsklinikum Heidelberg  
Neuenheimer Feld 400, 69120 Heidelberg  
Klaus.Herfarth@med.uni-heidelberg.de

## Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** N.H. Nicolay und K. Herfarth geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

## Literatur

- Crosby T, Hurt CN, Falk S et al (2013) Chemoradiotherapy with or without cetuximab in patients with oesophageal cancer (SCOPE1): a multicentre, phase 2/3 randomised trial. *Lancet Oncol* 14:627–637
- Baumann M, Krause M (2004) Targeting the epidermal growth factor receptor in radiotherapy: radiobiological mechanisms, preclinical and clinical results. *Radiother Oncol* 72:257–266
- Bonner JA, Harari PM, Giralt J et al (2006) Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 354:567–578
- Safran H, Suntharalingam M, Dipetrillo T et al (2008) Cetuximab with concurrent chemoradiation for esophagogastric cancer: assessment of toxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 70:391–395
- Ruhstaller T, Pless M, Dietrich D et al (2011) Cetuximab in combination with chemoradiotherapy before surgery in patients with resectable, locally advanced esophageal carcinoma: a prospective, multicenter phase IB/II Trial (SAKK 75/06). *J Clin Oncol* 29:626–631
- Hurt CN, Nixon LS, Griffiths GO et al (2011) SCOPE1: a randomised phase II/III multicentre clinical trial of definitive chemoradiation, with or without cetuximab, in carcinoma of the oesophagus. *BMC Cancer* 11:466
- Wang KL, Wu TT, Choi IS et al (2007) Expression of epidermal growth factor receptor in esophageal and esophagogastric junction adenocarcinomas: association with poor outcome. *Cancer* 109:658–667
- Chen Y, Wu X, Bu S et al (2012) Promising outcomes of definitive chemoradiation and cetuximab for patients with esophageal squamous cell carcinoma. *Cancer Sci* 103:1979–1984
- Okines AF, Gonzalez de Castro D, Cunningham D et al (2013) Biomarker analysis in oesophagogastric cancer: Results from the REAL3 and TransMAGIC trials. *Eur J Cancer*. doi: 10.1016/j.ejca.2013.02.007. [Epub ahead of print]
- Okines AF, Ashley SE, Cunningham D et al (2010) Epirubicin, oxaliplatin, and capecitabine with or without panitumumab for advanced esophagogastric cancer: dose-finding study for the prospective multicenter, randomized, phase II/III REAL-3 trial. *J Clin Oncol* 28:3945–3950

Strahlenther Onkol 2014 · 190:235–236  
 DOI 10.1007/s00066-013-0524-x  
 Online publiziert: 11. Januar 2014  
 © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2014

U. Haverkamp · C. Moustakis  
 Klinik für Strahlentherapie, Universitätsklinikum Münster

## Berechnungen der „equivalent uniform dose“ zur akzelerierten Teilbrustbestrahlung mit dem MammoSite-Applikator

### Originalbeitrag

Stewart AJ, Hepel JT, O'Farrell DA et al (2013) Equivalent uniform dose for accelerated partial breast irradiation using MammoSite applicator. *Radiother Oncol* 108:232–235

**Hintergrund.** Das Ziel dieser Studie war es, die strahlenbiologischen Verhältnisse bei Verwendung eines MammoSite-Applikators zu quantifizieren und zu evaluieren, ob es einen Zusammenhang zwischen der „equivalent uniform dose“ (EUD) und strahlentherapeutisch assoziierten Nebenwirkungen gibt [1].

**Methode.** Mit einer zuvor publizierten Version des linear-quadratischen Modells, die auch Dosisgradienten bei brachytherapeutischen Modalitäten berücksichtigt, wurden biologisch effektive Dosen (BED) für eine Äquivalenz von 2 Gy/Fraktion und EUD-Werte berechnet. Dabei wurden das übliche Fraktionierungsschema für MammoSite-Applikatoren (34 Gy in 10 Fraktionen, 1 cm von der Applikatoroberfläche entfernt), unterschiedliche Ballondurchmesser und unterschiedliche Dwell-Positionen („single dwell“ und „multiple dwell“) berücksichtigt. Die Akut- und Spättoxizität wurden berechnet und der Zusammenhang mit den beobachteten Nebenwirkungen untersucht.

**Ergebnisse.** Die EUD-Werte für akute und späte Toxizität liegen im Bereich von 35,8–39,4 Gy bzw. 33,4–37,6 Gy. Die Werte verringern sich mit steigendem Ballon-

durchmesser und zunehmender Anzahl von Dwell-Positionen. Es wurde ein positiver Zusammenhang zwischen EUD und der Hyperpigmentation und Telangiektasien beobachtet.

**Schlussfolgerung der Autoren.** Bei der Anwendung von MammoSite-Applikatoren sind die EUD-Werte höher als die verordnete Dosis. Für das betrachtete Dosisfraktionierungsschema gibt es einen Zusammenhang zwischen EUD und Akut- und Spättoxizitäten. EUD kann sinnvoll angewandt werden, um Dosisverteilungen in der Brachytherapie zu charakterisieren. Zukünftige Studien sollen folgen.

### Kommentar

Die Anwendung des MammoSite ist – auch in Bezug auf die Nebenwirkungen – umstritten [2, 3]. Die Arbeit von Stewart et al. [1] liefert einen Beitrag zur Klärung der biophysikalischen Verhältnisse und setzt die vorgestellten Berechnungen in Relation zu den beobachteten Toxizitätsraten. Die Betrachtung dieses Zusammenhangs macht u. a. die Originalität der Untersuchungen aus, während andere Autoren sich auf Berechnungen beschränken [4].

Um die Wahrscheinlichkeit der Nebenwirkungen abschätzen zu können, wenden die Autoren eine Modifikation des LQ-Modells an, bei der Dosisgradienten, wie sie in einer Brachytherapie typisch sind, berücksichtigt werden. Dieses Vorgehen geht über andere Arbeiten [5]

hinaus, die lediglich geometrische Faktoren, wie die Distanz zur Haut, berücksichtigen. Zudem kann man so auf die Analyse von Dosis-Volumen-Histogrammen verzichten. Eine zuvor publizierte Version des LQ-Modells wird auf die Geometrie des MammoSite-Applikators angewandt und so formuliert, dass Berechnungen in Abhängigkeit des Applikatordurchmessers, der Dwell-Positionen und des  $\alpha/\beta$ -Werts möglich sind. Die Kernfrage der Arbeit ist nun, ob die Parameter „EUD 10 Gy“, „EUD 3 Gy“ und der Ballon-Oberflächen-Abstand mit der akuten Hautreaktion, der Hyperpigmentierung, den Telangiektasien, Fibrosen, Seromen und überhaupt mit den kosmetischen Ergebnissen korrelieren. Die absoluten Zahlen der Nebenwirkungen liegen im Bereich der auch von anderen Autoren berichteten Raten [6].

Trotz der statistischen Analyse, die signifikante Relationen zeigt, wäre eine graphische Gegenüberstellung des Auftretens von Nebenwirkungen und berechneter EUD hilfreich gewesen, um dem Leser, der die Daten nicht selbst erhoben hat, in die Lage zu versetzen, das Potential der beobachteten Relationen beurteilen zu können. Eine Signifikanz findet sich für EUD-Werte und den Haut-Ballon-Oberflächen-Abstand, dem bisherigen Standardparameter, in Bezug auf Akutreaktionen, Hyperpigmentierung und Telangiektasien. Die Autoren selbst weisen auf eine Schwäche ihrer Publikation hin, nämlich die geringe Datenmenge (44 Patientinnen). Damit ist letztlich auch unge-

klärt, ob die hier vorgestellten Berechnungen und Relationen das bisherige Verfahren, den Haut-Ballon-Oberflächen-Abstand als Prognosefaktor für Hautreaktionen zu nutzen, ablösen kann. Zudem zeigen die betrachteten Parameter in der vorliegenden Studie nur geringe Unterschiede in den Werten für die verschiedenen, betrachteten Ballondurchmesser. Es wurden ausschließlich Ballone mit zentraler Strahlenquelle betrachtet. Außer Acht bleibt der Aspekt, dass der Applikator nicht ortsfest sein muss, sondern sich in Bezug auf die Haut verlagern kann und somit die Berechnungen auch eine Schwankungsbreite erfahren.

Möglicherweise entfaltet das Verfahren sein Potential stärker bei der Anwendung nichtzentrischer Quellenposition, wie z. B. bei dem SAVI-Applikator. Die vorliegende Untersuchung von Stewart et al. [1] beschäftigt sich ausschließlich mit dem MammoSite. Für die Beurteilung der Methode und die Anwendung in der Klinik ist es aber gerade mit Blick auf die Nebenwirkungen hilfreich, zusätzlich vergleichende Arbeiten, wie sie z. B. für einige Aspekte von Bovi et al. [4] publiziert wurden, mit zu berücksichtigen.

---

### Fazit

**Die Arbeit von Stewart et al. erweitert die Risikobetrachtung für Hautreaktionen bei der Anwendung des MammoSite-Applikators um berechnete EUD-Werte und deren Beziehung zu beobachteten Nebenwirkungen. Der Wert der Arbeit liegt nicht nur in der Betrachtung der Verhältnisse bei der Verwendung eines MammoSite-Applikators, sondern auch bei der Art des Vorgehens, indem eine geeignete Version des LQ-Modells für eine spezielle Anwendung modifiziert wird. Der hier vorgestellte biophysikalische Algorithmus kann auch mit entsprechenden Anpassungen in anderen Bereichen der Brachytherapie angewandt werden.**

*Uwe Haverkamp und Christos Moustakis,  
Münster*

---

### Korrespondenzadresse

---

**PD Dr. U. Haverkamp**  
Klinik für Strahlentherapie,  
Universitätsklinikum Münster  
Albert-Schweitzer Campus 1, 48153 Münster  
uwe.haverkamp@ukmuenster.de

---

### Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** U. Haverkamp und C. Moustakis geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

### Literatur

1. Stewart AJ, Hepel JT, O'Farrell DA et al (2013) Equivalent uniform dose for accelerated partial breast irradiation using MammoSite applicator. *Radiother Oncol* 108:232–235
2. Rosenkranz KM, Tsui E, McCabe EB et al (2013) Increased rates of long-term Complications after MammoSite brachytherapy compared with whole breast therapy. *J Am Coll Surg* 217:497–501
3. Shah C, Khwaja S, Badiyan S et al (2013) Brachytherapy-based partial breast irradiation is associated with low rates of complications and excellent cosmesis. *Brachytherapy* 12:278–284
4. Bovi J, Qi XS, White J, Li XA (2007) Comparison of three accelerated partial breast irradiation techniques: treatment effectiveness based upon biological models. *Radiother Oncol* 84:226–232
5. Lee K, Quillo A, Dillon D et al (2012) Acute toxicity and early cosmetic outcome in patients treated with multilumen balloon brachytherapy with skin spacing <7.0 millimeters. *J Contemp Brachytherapy* 4:8–13
6. Khan AJ, Arthur D, Vicini F et al (2012) Six-year analysis of treatment-related toxicities in patients treated with accelerated partial breast irradiation on the American Society of Breast Surgeons MammoSite Breast Brachytherapy registry trial. *Ann Surg Oncol* 19:1477–1483

---

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