



Protonentherapie von Rhabdomyosarkompatienten im Kindesalter

Gleiche lokale Tumorkontrolle wie bei Photonentherapie mit weniger Nebenwirkungen

Kristin Gurtner · Michael Baumann

Online publiziert: 4. August 2015
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2015

Ziel der Arbeit Mit einer prospektiven Phase-II-Studie untersuchten Ladra et al. die lokale Kontrolle sowie die akuten und späten Nebenwirkungen einer Protonentherapie von Rhabdomyosarkomen im Kindes- und jungen Erwachsenenalter.

Patienten und Methoden Es wurden 57 Patienten mit lokalem Rhabdomyosarkom (21 Jahre oder jünger) oder metastasiertem embryonalen Rhabdomyosarkom (2–10 Jahre) zwischen Februar 2005 und August 2012 eingeschlossen. Die Patienten erhielten entweder eine Chemotherapie mit Vincristin, Actinomycin und Cyclophosphamid oder eine kombinierte Therapie aus Vincristin, Actinomycin und Ifosfamid mit Protonentherapie. Eine zusätzliche Operation war abhängig von Tumorlokalisation und Verfügbarkeit. CTC-Kriterien (Version 3.0) wurden zur Graduierung der Nebenwirkungen verwendet.

Ergebnisse Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 47 Monaten (Spanne 14–102 Monate) betrug das krankheitsfreie Überleben nach 5 Jahren 69%, die lokale Kontrolle 81% und das Gesamtüberleben 78%. Die lokale

Kontrolle nach 5 Jahren lag bei 93% für die Niedrigrisiko-Gruppe und bei 77% für Patienten mit intermediärem Risiko. Bei 13 Patienten ist eine akute Grad-3-Nebenwirkung und bei 3 Patienten eine Grad-3-Spättoxizität aufgetreten, wobei insgesamt keine stärkeren Nebenwirkungen zu beobachten waren.

Schlussfolgerung der Autoren Da lokale Kontrolle und Gesamtüberleben nach 5 Jahren bei vertretbaren Nebenwirkungen mit vorangegangenen Studien zur Photonentherapie vergleichbar sind, stellt die Protonentherapie eine sichere und effektive Therapie bei Kindern mit Rhabdomyosarkomen dar.

Kommentar

Die hier besprochene Untersuchung ist die erste prospektiv angelegte Studie, welche das Ansprechen sowie die akuten und späten Nebenwirkung einer Protonentherapie im Kindesalter bei Rhabdomyosarkompatienten untersucht hat. Gesamtüberleben sowie lokale Kontrolle sind mit denen vorangegangener Photonentherapiestudien vergleichbar (COG-D9602 für „low risk“ und COG-D9803 für „intermediate risk“; [1–3]). Dies entsprach den Erwartungen, da die Dosisverschreibung für die Protonentherapie gegenüber einer Photonentherapie nicht verändert wurde und die Zielvolumina bei den Patienten durch die Protonentherapie trotz besserer Aussparung der Normalgewebe sehr gut erfasst werden konnten. Die oftmals sehr viel steileren Dosisgradienten, die mit der Protonentherapie im Vergleich zur Photonentherapie resultieren, führen offenbar nicht zu höheren Rezidivraten am Feldrand bzw. außerhalb des bestrahlten Volumens.

Originalpublikation Ladra MM, Szymonifka JD, Mahajan A et al (2014) Preliminary results of a Phase II trial of proton radiotherapy for pediatric rhabdomyosarcoma. *J Clin Oncol* 32:3762–3770

Dr. med. K. Gurtner (✉) · Prof. Dr. M. Baumann
Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie,
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus an der Technischen
Universität Dresden,
Fetscherstraße 74,
01307 Dresden, Deutschland
E-Mail: kristin.gurtner@uniklinikum-dresden.de

Die Frage, ob bei dieser Erkrankung eine Strahlentherapie mit Protonen Vorteile gegenüber einer Bestrahlung mit Photonen hat, fokussiert sich aber auf die Reaktionen der Normalgewebe. Im Vordergrund steht, ob diese besser geschont werden können, ob also die meist bessere Dosisverteilung der Protonentherapie zu einer klinisch messbaren Reduktion von Nebenwirkungen führt. Dabei können insbesondere die Volumina, die bei der Photonentherapie mit mittleren und niedrigen Dosen exponiert werden, erheblich reduziert werden. Besonders kritische Normalgewebe können bei einer Protonentherapie manchmal sogar komplett aus dem bestrahlten Volumen herausgenommen werden. Aus strahlenbiologischer Sicht ist zu erwarten, dass diese Vorteile der Protonentherapie insbesondere bei Kindern, deren wachsende Organe durch eine höhere Strahlenempfindlichkeit gekennzeichnet sind, von großer Bedeutung sind.

Für Kinder, Jugendliche und junge Erwachsene kommt als weiterer Gesichtspunkt hinzu, dass diese Patienten beim Überleben ihrer Krebserkrankung eine längere Lebenserwartung als Erwachsene haben, womit sehr späte Normalgewebsschäden bzw. die Möglichkeit der radiogenen Tumorinduktion ein signifikantes Therapierisiko darstellen. Deshalb haben Daten zum Einsatz der Protonentherapie bei pädiatrischen Patienten und jungen Erwachsenen eine sehr hohe Relevanz und sind häufig ein wesentlicher Diskussionspunkt in Beratungs- und Aufklärungsgesprächen. Aktuell ist die Datenlage dazu noch unbefriedigend.

In der Studie von Ladra et al. traten akute Nebenwirkungen nach der Protonentherapie seltener auf und waren weniger schwer als nach einer Photonentherapie in vergleichbaren Patientenkohorten [4]. Dies ist aus strahlenbiologischer Sicht durch das kleinere durchstrahlte Volumen insbesondere für mittlere und niedrige Dosen als bei einer Photonentherapie erklärbar. Unterschiede zur Photonentherapie wurden hauptsächlich für solche frühen Normalgewebereaktionen festgestellt, die bereits bei moderaten Dosen auftreten können und die in Bezug auf den Schweregrad der klinischen Symptomatik einen Volumeneffekt aufweisen, z. B. Odynophagie, Mukositis, Dermatitis. Einschränkend müssen wir erwähnen, dass die Zahl bestrahlter Patienten mit sauber dokumentierten Nebenwirkungen sowohl für die Protonentherapie als auch für die Photonentherapie mit modernen Techniken auch heute noch gering ist. Größere detaillierte Datensätze zu frühen Normalgewebereaktionen an unterschiedlichen Normalgeweben werden dringend benötigt.

Nur in bislang 3 Fällen traten Spätnebenwirkungen vom Grad 3 auf. Dies ist vielversprechend, obwohl auch in der Photonentherapie Spätnebenwirkungen mit den modernen IMRT-Techniken meist gering sind. Der Vergleich von Spättoxizitäten einer Protonen- und einer Photonentherapie stellt bei pädiatrischen Patienten eine große wissenschaft-

liche Herausforderung dar, denn entweder sind bisher noch keine ausreichenden Daten vorhanden oder diese beziehen sich auf ältere Bestrahlungstechniken (keine IMRT!), z. B. bei der größten prospektiv durchgeführten Studie zur Photonentherapie an einem vergleichbaren Patientenkollekt [5–6]. Die laufenden Studien COG-ARST0331 und COG-ARST0531 werden wahrscheinlich die besseren Daten zur Spättoxizität einer modernen Photonentherapie bei der Behandlung von Rhabdomyosarkomen im Kindesalter liefern. Aus strahlenbiologischer Sicht ist zusätzlich anzumerken, dass sich die bestrahlten Volumina an Normalgeweben in unmittelbarer Nähe des Zielvolumens, die mit hohen Dosen bestrahlt werden, bei der Protonen- und Photonentherapie nur wenig unterscheiden. Wie oben bereits angeführt, gibt es aber wesentliche Unterschiede an kritischen Normalgeweben, die bei einer Protonentherapie zum Teil komplett exkludiert werden können und insbesondere an Geweben, die mit niedrigen oder mittleren Dosen belastet werden. Späte Normalgewebereaktionen treten in hochdosierten Bereichen deutlich früher auf als in mit mittleren Dosen bestrahlten Volumina. Aus diesem Grund sind Unterschiede zwischen den radiotherapeutischen Techniken möglicherweise nicht an der initialen Ereignisrate, sondern erst im weiteren Verlauf erkennbar. Es sind hier lange Nachbeobachtungszeiträume notwendig. Grundlage solcher Studien sind große Register, wie das deutsche RiSK-Register, welches von der Klinik für Radioonkologie der Universität Münster in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Onkologie geführt wird (http://www.ukmuenster.de/index.php?id=stth_forschung_risk).

Ladra et al. beobachteten bisher in ihrer Studie keine Zweitmalignome. Zur definitiven Abschätzung ist die Studie allerdings zu klein und die Nachbeobachtung noch zu kurz. Zweitmalignome nach einer Strahlentherapie sind sehr selten und erfordern eine sehr lange, gewissenhafte Nachbeobachtung, um Unterschiede z. B. gegenüber einer Photonentherapie festzustellen zu können. Eine retrospektive Auswertung von mehr als 500 Protonenpatienten und einer gleich großen Zahl passend ausgewählter Photonenpatienten in einer gemischten Kohorte von Erwachsenen und Kindern deutet eine niedrigere Rate an Zweitkarzinomen nach Protonentherapie an [7]. Ob sich dies an größeren Kohorten pädiatrischer Patienten bestätigt, bleibt abzuwarten.

Fazit

Die Protonentherapie ist wohl bei Rhabdomyosarkomen im Kindes- und Jugendalter der Photonentherapie in Bezug auf die lokale Tumorkontrolle gleichwertig, aber mit weniger Nebenwirkungen an den Normalgeweben behaftet. Auch wenn nach unserer Meinung noch größere Patientenserien mit längerer Nachbeobachtung für eine zuverlässige Aus-

sage unbedingt notwendig sind, sollte schon heute bei pädiatrischen Patienten die Protonentherapie erwogen werden.

Kristin Gurtner und Michael Baumann, Dresden

Literatur

1. Yang JC, Wexler LH, Meyers PA et al (2013) Para-meningeal rhabdomyosarcoma: outcomes and opportunities. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 85:61–66
2. Eaton BR, McDonald MW, Kim S et al (2013) Radiation therapy target volume reduction in pediatric rhabdomyosarcoma: implications for patterns of disease recurrence and overall survival. *Cancer* 119:1578–1585
3. Curtis AE, Okcu MF, Chintagumpala M et al (2009) Local control after intensity-modulated radiotherapy for head-and-neck rhabdomyosarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 73:173–177
4. Donaldson SS, Meza J, Breneman JC et al (2001) Results from the IRS-IV randomized trial of hyperfractionated radiotherapy in children with rhabdomyosarcoma – a report from the IRSG. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 51:718–728
5. Raney RB, Asmar L, Vassilopoulou-Sellin R et al (1999) Late complications of therapy in 213 children with localized, nonorbital soft-tissue sarcoma of the head and neck: a descriptive report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Studies (IRS)-II and -III – IRS Group of the Children’s Cancer Group and the Pediatric Oncology Group. *Med Pediat Oncol* 33:362–371
6. Raney RB, Anderson JR, Kollath J et al (2000) Late effects of therapy in 94 patients with localized rhabdomyosarcoma of the orbit: report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study (IRS)-III, 1984–1991. *Med Pediat Oncol* 34:413–420
7. Chung CS, Yock TI, Nelson K et al (2013) Incidence of second malignancies among patients treated with proton versus photon radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 87:46–52



Vergleich unterschiedlicher Fraktionsdosen bei der Einzeitbestrahlung schmerzhafter Knochenmetastasen

Carsten Nieder

Online publiziert: 18. August 2015
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2015

Fragestellung und Hintergrund Eine palliative Bestrahlung schmerzhafter Knochenmetastasen ist in der täglichen Praxis weit verbreitet und verbessert bei der Mehrzahl der Patienten das Beschwerdebild. Frühere randomisierte Studien, die unterschiedliche Fraktionierungen untersucht hatten, zeigten, dass Einzeitbestrahlungen mit moderaten Dosen oftmals einen guten initialen Effekt hervorriefen. Im weiteren Verlauf wurden aber 11–42% der einzeitbestrahlten Patienten (meist 8 Gy) rebestrahlt [1, 2]. Nach einer Reduktion der Dosis auf 4 Gy wurden jedoch suboptimale Resultate publiziert. Die vorliegende Studie vergleicht erneut Einzeitbestrahlungen mit unterschiedlichen Dosen [3].

Material und Methodik Die prospektive internationale randomisierte Phase-III-Studie wurde von der International Atomic Energy Agency (IAEA) gesponsert und sollte 1280 Patienten inkludieren (Zeitraum 2008–2012). Es mussten unkomplizierte Metastasen vorliegen (keine pathologische Fraktur oder Rückenmarkskompression). Die Stratifizierung erfolgte nach Anzahl der Skelettmastasen (singulär/multipel), Histologie und Zentrum. Patienten mit multiplen Bestrahlungslokalisationen sollten als eigene Gruppe betrachtet werden ($n=640$; einmal 8 Gy vs. 12 Gy in 4 Fraktionen an 2 Tagen). Hier konnten aber im Lauf der Jahre nur 70 Patienten rekrutiert werden, so dass die Publi-

kation nur die Gruppe der Patienten mit einem Zielvolumen ($n=655$; einmal 8 Gy vs. einmal 4 Gy) umfasst. Zwei Drittel der Population wurden in zwei äußerst aktiven Zentren rekrutiert. Kritisch zu erwähnen ist, dass eine Verifikation der simulierten Felder am Behandlungsapparat nicht zwingend vorgeschrieben war. Unklar bleibt, wie oft tatsächlich ohne Verifikation behandelt wurde. Der primäre Endpunkt wurde als klinische Verbesserung 4 Wochen nach Randomisierung definiert, allerdings fehlen Angaben zum Intervall zwischen Randomisierung und Behandlung. Weitere Daten wurden nach 8 Wochen erhoben, weshalb eventuelle Wartezeiten keine entscheidende Verzerrung verursacht haben dürften. Die statistischen Grundlagen gingen von einer maximal 10% schlechteren Response-Rate im 4-Gy-Arm aus.

Ergebnisse Die Grunderkrankungen verteilten sich wie folgt: 35% Mammakarzinom, 35% Bronchialkarzinom, 17% Prostatakarzinom und 13% andere. Die mediane Schmerzintensität (VAS-Skala, Zeitpunkt der Randomisierung) betrug 6,7 bzw. 6,9. Bei Anwendung eines 4-teiligen Scores gaben 42% der Patienten moderate und 40% starke Schmerzen an. Insgesamt waren beide Arme im Ausgangspunkt gut vergleichbar. Der primäre Endpunkt konnte bei 535 Patienten (82%) ausgewertet werden. Nach 52 Wochen (Ende der Nachbeobachtung) lagen Daten von 180 Patienten vor (27%). Kurz zusammengefasst favorisierten die Ergebnisse den 8-Gy-Arm. Unter Berücksichtigung der internationalen Konsensuskriterien [4], die auch den Analgetikagebrauch einbeziehen, betrug das Ansprechen 57% nach 8 Gy und 45% nach 4 Gy, wenn der 4-teilige Score betrachtet wurde. Legte man die VAS-Skala zugrunde, die auch kleinere Änderungen erfasst, stiegen diese Raten auf jeweils etwa 70%. Auch die Rebestrahlungsraten spiegel-

Originalpublikation Hoskin P, Rojas A, Fidarova E et al (2015) IAEA randomised trial of optimal single dose radiotherapy in the treatment of painful bone metastases. *Radiother Oncol*. doi:10.1016/j.radonc.2015.05.008

Prof. Dr. C. Nieder (✉)
Dept. of Oncology and Palliative Medicine,
Nordland Hospital Trust,
P.O. Box 1480, Bodø, Norwegen
E-Mail: cnied@hotmail.com

ten eine gewisse Differenz wieder (45 vs. 72 Patienten; $p=0,01$). Das Überleben wurde nicht mitgeteilt.

Schlussfolgerung Die Autoren empfehlen, bei Einzeitbestrahlungen weiterhin eine Dosis von 8 Gy zu verschreiben.

Kommentar

In die pragmatisch designte Studie wurden hauptsächlich Patienten mit relativ strahlensensiblen Primärtumoren aufgenommen, wobei keine Daten zur Größe der Metastasen und Zielvolumina mitgeteilt wurden. Man kann auch nur darüber spekulieren, ob die Patienten im frühen oder späten Verlauf der Erkrankung inkludiert wurden, da keine Zeitintervalle ab Erstdiagnose berichtet wurden. Nur eine Minderheit war chemotherapeutisch (35 %) oder endokrin vorbehandelt (25 %). Inwieweit die systemische Behandlung mit deutschen Strategien vergleichbar war, ist nicht zu beurteilen.

Die Ergebnisse überraschen nicht, da frühere Studien auch Vorteile für eine Einzeitbestrahlung mit 8 Gy ergeben hatten [5, 6]. Dennoch ist zu bemerken, dass relativ viele Patienten bereits auf 4 Gy teilweise ansprachen. In speziellen Situationen (Feldgröße, Risiko für Nebenwirkungen, schlechte Prognose) mag eine derart schonende Behandlung also in Erwägung zu ziehen sein. Die Resultate lassen auch wieder die Frage aufkommen, durch welche Mechanismen so niedrige Strahlendosen eigentlich erfolgreich sind. Weiterhin illustrieren sie die großen Kontraste in der klinischen Praxis, wo zwischen simplen simulatorbasierten Konzepten und bildgeführter Körperstereotaxie über einen weiten Dosisbereich und zu unterschiedlichen Kosten behandelt wird [7, 8]. Weitere Studien werden sicherlich interessante

Daten zum Thema Dosis-Effekt-Beziehung und lokale Kontrolle nach aufwändiger Behandlungstechnik liefern [9].

Carsten Nieder, Bodo

Literatur

1. Wu JS, Wong R, Johnston M et al (2003) Meta-analysis of dose-fractionation radiotherapy trials for the palliation of painful bone metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 55:594–605
2. Chow E, Zeng L, Salvo N et al (2012) Update on the systematic review of palliative radiotherapy trials for bone metastases. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 24:112–124
3. Hoskin P, Rojas A, Fidarova E et al (2015) IAEA randomised trial of optimal single dose radiotherapy in the treatment of painful bone metastases. *Radiother Oncol*. doi:10.1016/j.radonc.2015.05.008
4. Chow E, Hoskin P, Mitera G et al (2012) International Bone Metastases Consensus Working Party. Update of the international consensus on palliative radiotherapy endpoints for future clinical trials in bone metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 82:1730–1737
5. Hoskin PJ, Price P, Easton D et al (1992) A prospective randomized trial of 4 Gy or 8 Gy single doses in the treatment of metastatic bone pain. *Radiother Oncol* 23:74–78
6. Jeremic B, Shibamoto Y, Acimovic I et al (1998) A randomized trial of three single-dose radiation therapy regimens in the treatment of metastatic bone pain. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 42:161–167
7. Nieder C, Pawinski A, Dalhaug A (2013) Continuous controversy about radiation oncologists' choice of treatment regimens for bone metastases: should we blame doctors, cancer-related features, or design of previous clinical studies? *Radiat Oncol* 8:85
8. Kim H, Rajagopalan MS, Beriwal S, Huq MS, Smith KJ (2015) Cost-effectiveness analysis of single fraction of stereotactic body radiation therapy compared with single fraction of external beam radiation therapy for palliation of vertebral bone metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 91:556–563
9. Rief H, Katayama S, Bruckner T et al (2015) High-dose single-fraction IMRT versus fractionated external beam radiotherapy for patients with spinal bone metastases: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 16:264



TH-302 – ein neues unter Hypoxie aktiviertes Zytostatikum beim Pankreaskarzinom

Claudia Schmalz · Jürgen Dunst

Online publiziert: 12. August 2015
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2015

Hintergrund Die Fortschritte in der palliativen Chemotherapie des Pankreaskarzinoms waren in den letzten Jahren nicht gerade dramatisch. Gegenüber dem bisherigen Standard, nämlich Monotherapie mit Gemcitabin, ergab sich kürzlich in einer Studie eine Verbesserung durch die Kombinationstherapie mit FOLFIRINOX [3]. Jetzt wurden die Daten einer Studie vorgestellt, in der ein neues, unter Hypoxie aktiviertes Prodrug (TH-302) als zweites Zytostatikum in der Kombination mit Gemcitabin geprüft wurde [2].

Patienten und Methode Zwischen Juni 2010 und Juli 2011 wurden 214 Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom (davon 77 % metastasiert, 23 % lokal fortgeschritten) in die Studie aufgenommen und in drei Arme randomisiert: Standardtherapie (palliative Chemotherapie mit wöchentlich 1000 mg/m² Gemcitabin, d. h. Therapie an den Tagen 1, 8 und 15, Wiederholung ab Tag 29) versus Standardtherapie plus TH-302 mit entweder 240 mg/m² oder 340 mg/m². TH-302 wurde als Infusion über 30 bis 60 min jeweils 2 h vor der Gabe von Gemcitabin verabreicht. Der primäre Endpunkt war das progressionsfreie Überleben (PFS). Für Patienten mit Gemcitabin-Standardtherapie war ein Cross-over nach dokumentierter Tumorprogression erlaubt.

Ergebnisse Die mediane Zeit bis zur Progression betrug 3,6 Monate im Kontrollarm mit Gemcitabin allein, 5,6 Monate bei Gemcitabin plus TH-302 in niedriger Dosierung und 6,0 Monate bei Gemcitabin plus höher dosiertem TH-203. Die Ansprechraten waren 12 %, 17 % und 26 % ($p=0,04$). Beim Vergleich der beiden gepoolten Therapiearme mit TH-302 ergab sich gegenüber dem Kontrollarm ein signifikant längeres progressionsfreies Überleben, nämlich 5,6 versus 3,6 Monate (Hazard Ratio 0,61; $p=0,005$). Die medianen Überlebenszeiten betragen 6,9 bzw. 8,7 und 9,2 Monate (nicht signifikant). Ein Abbruch der Therapie wegen Nebenwirkungen vom Grad 3–4 erfolgte bei 19 % der Patienten mit Gemcitabin im Vergleich zu 14 bzw. 15 % der Patienten mit Gemcitabin plus TH-302. Schwere Nebenwirkungen waren selten. Bei Behandlung mit TH-302 wurden in 55 % hämatologische Nebenwirkungen vom Grad 3–4 beobachtet.

Schlussfolgerung der Autoren Die Addition von TH-302 konnte in dieser Studie die Ansprechraten und das PFS gegenüber einer Monotherapie mit Gemcitabin verbessern. Die Kombinationstherapie mit der höheren TH-302-Dosierung wird aktuell weiter geprüft.

Kommentar

Dass Hypoxie bei der Therapie relevant ist, weiß man vor allem als Radioonkologe. In den 1970er und 1980er Jahren galt Tumorphoxie als *die* Ursache für ein Versagen der Radiotherapie. Zahlreiche Interventionen zur Überwindung von Hypoxie wurden erprobt, vor allem hyperbare Oxygenierung und sog. Hypoxic Cell Sensitizer, also Medikamente, die eine gezielte Verstärkung der Strahlenwirkung in hypoxischen Zellen bewirken; das waren v. a. Misoni-

Originalpublikation Borad MJ, Reddy SG, Bahari N et al (2015) Randomized phase II trial of gemcitabine plus TH-302 versus gemcitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 33:1475–1483

Prof. Dr. med. J. Dunst (✉) · Dr. med. C. Schmalz
Klinik für Strahlentherapie, UKSH Kiel,
Arnold-Heller-Str. 3,
24105 Kiel, Deutschland
E-Mail: juergen.dunst@uksh.de

dazol und Nimorazol. Die Ergebnisse waren zwar nicht so gut wie erwartet, u. a. auch wegen der schlechten Verträglichkeit von Misonidazol, aber in Metaanalysen zeigte sich doch ein signifikanter Effekt [6, 7]. In Dänemark war in der Behandlung von Plattenepithelkarzinomen der Kopf-Hals-Region die Kombination aus Radiotherapie und Nimorazol über Jahre der Standard [1, 8]. In den 1990er Jahren wurde dann Hypoxie als weniger wichtig eingestuft und die Radiochemotherapie (RCT) setzte sich als Standardverfahren bei denjenigen Tumorentitäten durch, bei denen hypoxiemodifizierende Maßnahmen vorher erprobt worden waren. Möglicherweise beruht auch die Wirkung einer simultanen RCT teilweise auf einer Sensibilisierung hypoxischer Zellen [5].

Eine strahlenbiologisch relevante Hypoxie gibt es fast nur in bösartigen Tumoren. Im Normalgewebe würde Hypoxie das Apoptoseprogramm auslösen und wird daher durch verstärkte Durchblutung möglichst vermieden. Hypoxische Tumorareale können mit modernen diagnostischen Methoden detektiert werden (z. B. FDG-PET, Miso-PET). Eine gezielte Diagnostik und Therapie von hypoxiebedingter Strahlenresistenz ist deshalb neuerdings wieder ein wissenschaftlich attraktiver Ansatz zur Verbesserung der Radiotherapieeffekte. Der Einsatz von Zytostatika, die vor allem im hypoxischen Milieu wirken, wie z. B. das altbekannte Mitomycin C, ist dabei nur eine von mehreren Strategien.

Die hier für das neue Medikament TH-302 in Kombination mit Gemcitabin beschriebenen Ergebnisse sind sicherlich nicht beeindruckend gut, aber als „proof-of-principle“ interessant. Evofosfamid, die künftige INN-Bezeichnung von TH-302, ist ein Prodrug, das unter Hypoxie aktiviert wird und dann als Alkylanz ähnlich wie Cyclophosphamid oder Ifosfamid wirkt. Die Substanz wurde zunächst vom US-Pharmaunternehmen Threshold Pharmaceuticals Inc. entwickelt und wird seit 2012 in Kooperation mit der Firma Merck in klinischen Studien geprüft [4]. Bisher gibt es allerdings noch keine Ergebnisse für die Kombination mit einer Radiotherapie.

Einwenden mag man, dass die Therapie mit Gemcitabin im Kontrollarm aus heutiger Sicht nicht mehr als die effektivste Therapie anzusehen ist. Während der Laufzeit

der Studie lagen aber die Daten, die eine Überlegenheit von FOLFIRINOX zeigten, noch nicht vor [3]. Insofern bleibt abzuwarten, ob sich die hier geprüfte Kombinationstherapie auch zukünftig gegenüber anderen Kombinationen als überlegen bei palliativer Behandlungsintention erweisen wird.

Fazit

Die Daten zeigen, dass Hypoxiemodifikation grundsätzlich effektiv sein kann. Wegen des günstigen Nebenwirkungsspektrums scheint auch eine Kombination mit Radiotherapie ohne Probleme durchführbar zu sein.

Claudia Schmalz und Jürgen Dunst, Kiel

Literatur

1. Bentzen J, Toustrup K, Eriksen JG et al (2015) Locally advanced head and neck cancer treated with accelerated radiotherapy, the hypoxic modifier nimorazole and weekly cisplatin. Results from the DAHANCA 18 phase II study. *Acta Oncol* 1:1–7
2. Borad MJ, Reddy SG, Bahari N et al (2015) Randomized phase II trial of gemcitabine plus TH-302 versus gemcitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 33:1475–1487
3. Conroy T, Desseigne F, Ychou M et al (2011) FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med* 364:1817–1825
4. <http://en.wikipedia.org/wiki/Evofosfamide>. Zugegriffen: 22. Apr. 2015
5. Kuhnt T, Mueller AC, Pelz T et al (2005) Impact of tumor control and presence of visible necrosis in head and neck cancer patients treated with radiotherapy or radiochemotherapy. *J Cancer Res Clin Oncol* 131:758–764
6. Overgaard J (2011) Hypoxic modification of radiotherapy in squamous cell carcinoma of the head and neck – a systematic review and meta-analysis. *Radiother Oncol* 100:22–32
7. Overgaard J (1994) Clinical evaluation of nitroimidazoles as modifiers of hypoxia in solid tumors. *Oncol Res* 6:509–518
8. Overgaard J, Hansen HS, Overgaard M et al (1998) A randomized double-blind phase III study of nimorazole as a hypoxic radiosensitizer of primary radiotherapy in supraglottic larynx and pharynx carcinoma. Results of the Danish Head and Neck Cancer Study (DAHANCA) Protocol 5–85. *Radiother Oncol* 46:135–146