

# Protonentherapie bei Kindern mit Medulloblastom bei akzeptablen Nebenwirkungen ähnlich erfolgreich wie Photonentherapie

Stephanie E. Combs<sup>1,2</sup>

Online publiziert: 6. Juni 2016  
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016

**Hintergrund** Aufgrund der physikalischen Eigenschaften der Protonentherapie (pRT) kommt es im Vergleich zur Photonentherapie zu einer Reduktion der Strahlendosis am gesunden Gewebe. Man erwartet daher eine geringere Toxizität und damit eine Verbesserung der Lebensqualität. In der vorliegenden Studie wurde die klinische Relevanz dieser Hypothese mit den Endpunkten Akut- und Spätfolgen sowie Überleben bei Kindern mit einem Medulloblastom untersucht.

**Methode** In eine nicht-randomisierten Phase II-Studie wurden 59 Patienten (3–21 Jahre alt) mit Medulloblastom eingeschlossen. Bestrahlt wurde die kraniospinale Achse mit einer Dosis von 18–36 Gy RBE, in Einzeldosen von 1,8 Gy RBE, anschließend erfolgte eine Dosisaufsättigung (Boost) auf das Tumorbett bis zu einer medianen Gesamtdosis von 54 Gy RBE. Der primäre Endpunkt der Studie war die Inzidenz von Ototoxizität (kumulative Ototoxizität nach 3 Jahren), sekundäre Endpunkte waren neuroendokrine sowie neurokognitive Nebenwirkungen.

**Originalpublikation** Yock TI, Yeap BY, Ebb DV et al (2016) Long-term toxic effects of proton radiotherapy for paediatric medulloblastoma: a phase 2 single-arm study. *Lancet* January 29, Published online [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00167-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00167-9)

✉ Univ.-Prof. Dr. med. Stephanie E. Combs  
stephanie.combs@tum.de

<sup>1</sup> Klinik und Poliklinik für RadioOnkologie und Strahlentherapie, Technische Universität München, Klinikum rechts der Isar, Ismaninger Straße 22, 81675 München, Deutschland

<sup>2</sup> Institut für innovative Radiotherapie (iRT), Department of Radiation Sciences (DRS), Helmholtz Zentrum München, Ingolstädter Landstraße 1, 85764 Oberschleißheim, Deutschland

**Ergebnisse** In die Studie wurden 59 Patienten eingeschlossen. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 7 Jahre. Nach 3 Jahren wurden folgende Nebenwirkungen vom Grad 3–4 gesehen: 9 % Ototoxizität und 12 % Hörminderung, nach 5 Jahren 16 %. Nach einer medianen Beobachtungszeit von 5,2 Jahren nahm der IQ-Koeffizient um 1,5 pro Jahr ab. Neuroendokrine Veränderungen zeigten sich bei 55 % der Patienten, vor allem eine Reduktion der Wachstumshormone. Kardiale, pulmonale oder gastrointestinale Spätfolgen wurden nicht beobachtet. Das progressionsfreie Überleben nach 3 Jahren betrug 80 %, das Gesamtüberleben 83 %.

**Schlussfolgerung der Autoren** Eine Protonentherapie führt bei akzeptablen Nebenwirkungsraten zu ähnlichen Behandlungserfolgen wie die Photonentherapie und kann als alternative Behandlungsmethode eingesetzt werden.

## Kommentar

Übliche Kritikpunkte bei Publikationen aus dem Bereich der Protonentherapie sind einerseits immer die unzureichende Datenlage aus prospektiven klinischen Studien sowie der fehlende Ergebnisvergleich mit der modernen Photonentherapie. Die vorliegende Studie widerlegt wenigstens den ersten Punkt: Die Daten wurden in einer prospektiven Studie erhoben. Trotzdem kann das angewendete Studienprotokoll die notwendigen Fragen und Bedenken gegenüber einer neuen Therapieform nicht vollends beantworten. Schade ist vor allem das Fehlen eines Kontrollarms in Form einer modernen Photonentherapie, z. B. mit einer helikalen intensitätsmodulierten Strahlentherapie (IMRT, Tomotherapie) und stereotaktischem Boost. Da aber die potentiellen Vorteile der Protonentherapie bei der Reduktion von aku-

ten und chronischen Nebenwirkungen gesehen werden, insbesondere von neurokognitiven Defiziten, und dieser Vorteil insbesondere für pädiatrische Patienten postuliert wird, ist wohl eine Randomisierung zwischen beiden Verfahren wegen großer Widerstände und sicherlich auch mit dem Argument einer unethischen Behandlung im Standardarm schwer durchsetzbar.

Was können wir nun aus den vorliegenden Daten für den klinischen Alltag lernen? Sicherlich bestätigen die Daten, dass eine Protonentherapie, die an einem Zentrum mit hoher Expertise durchgeführt wird, eine sichere und auch effektive, aber zugleich schonende Therapieform ist [1, 2]. Die Daten zeigen aber ebenfalls, dass die Protonentherapie nicht nebenwirkungsfrei ist. Dies muss bei der Beratung der Patienten und deren Angehörigen vermittelt werden. Da für die Behandlung von Patienten mit Medulloblastomen nicht nur die Strahlentherapie allein ein wichtiger prognostischer Faktor ist, sondern auch das Zeitintervall zwischen Diagnose, Operation und dem Beginn der Bestrahlung [3, 4], sollte die zeitnahe Verfügbarkeit der Strahlenbehandlung im Vordergrund stehen. Wichtig bleibt zu erinnern, dass eine verspätet durchgeführte Protonentherapie sicherlich nachteilig ist gegenüber einer zeitnah und exzellent geplanten Photonentherapie. Letztlich ist die Bestrahlung der Neuroachse, wie es bei Patienten mit Medulloblastomen notwendig ist, eine hochkomplexe Therapieform, die einer ausreichenden Expertise in der Onkologie und Strahlenphysik bedarf und deshalb nur an spezialisierten Zentren angeboten werden sollte.

## Fazit

Da weiterhin auch mit der vorliegenden Studie offen bleibt, inwiefern sich durch die Protonentherapie ein wirklicher

Benefit ergibt, reißt sie sich, wenn auch prospektiv aufgesetzt, leider nahtlos in die Literaturmitteilungen ein, wonach die Protonentherapie lediglich als eine mögliche Alternative zur modernen Photonentherapie bewertet wird. Aufgrund der vorhandenen Datenlage sollte jedoch insbesondere bei pädiatrischen Patienten die Möglichkeit einer Protonentherapie immer geprüft werden. Für alle anderen Indikationsbereiche bleibt offen, inwiefern randomisierte Studien wirklich notwendig gefordert werden müssen, um einen Vorteil der Protonentherapie nachzuweisen.

*Stephanie E. Combs, München*

**Interessenkonflikt** S.E. Combs gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

## Literatur

1. Allen AM, Pawlicki T, Dong L, Fourkal E, Buyyounouski M, Cengel K, Plastaras J, Bucci MK, Yock TI, Bonilla L, Price R, Harris EE, Kanski AA (2012) An evidence based review of proton beam therapy: the report of ASTRO's emerging technology committee. *Radiother Oncol* 103(1):8–11
2. Combs SE, Kessel KA, Herfarth K, Jensen A, Oertel S, Blattmann C, Ecker S, Hoess A, Martin E, Witt O, Jäkel O, Kulozik AE, Debus J (2012) Treatment of pediatric patients and young adults with particle therapy at the Heidelberg Ion Therapy Center (HIT): establishment of workflow and initial clinical data. *Radiat Oncol* 7(1):170
3. Rieken S, Mohr A, Habermehl D, Welzel T, Lindel K, Witt O, Kulozik AE, Wick W, Debus J, Combs SE (2011) Outcome and prognostic factors of radiation therapy for medulloblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 81(3):e7–e13
4. Chan AW, Tarbell NJ, Black PM, Louis DN, Frosch MP, Ancukiewicz M, Chapman P, Loeffler JS (2000) Adult medulloblastoma: prognostic factors and patterns of relapse. *Neurosurgery* 47(3):623–632

# Bei diffus großzelligen B-Zell-Lymphomen des Magens nach Komplett-Remission nach Chemotherapie konsolidierende Strahlentherapie empfohlen

Christina Jentsch<sup>1,2</sup>

Online publiziert: 31. Mai 2016  
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016

**Hintergrund und Ziel** Die Non-Hodgkin-Lymphome (NHL) stellen eine heterogene Gruppe maligner Erkrankungen des lymphatischen Systems dar. Standardbehandlung aggressiver diffus großzelliger B-Zell-NHL (DLBCL) ist die Immunchemotherapie ± Bestrahlung als „Involved-field-(IFRT)-“ oder „Involved site (ISRT)-Radiation Therapy“, d. h. Beschränkung der RT auf Regionen initial sehr ausgedehnter oder residueller Lymphome. Dies ist im Behandlungskonzept diffus großzelliger B-Zell-Lymphome unzureichend definiert. In den lokalisierten Stadien I, II aggressiver Lymphome ergaben sich in randomisierten Studien z. T. widersprüchliche Ergebnisse [1–5]. Die Bestrahlung von Bulk-Läsionen ( $\geq 7,5$  cm) führte dagegen zu einer signifikanten Verbesserung der Langzeitergebnisse [6].

Die vorliegende Studie von Li et al. untersuchte retrospektiv den Effekt einer konsolidierenden Strahlentherapie bei Patienten mit primären extranodalen, diffus großzelligen B-Zell-Lymphom des Magens in den Stadium IE–IIE ohne Bulkbefall.

**Originalpublikation** Li Q, Li W, Wang L, Wang W, Niu S, Bi X, et al (2015) Consolidation radiotherapy in stage IE–IIE, non-bulky primary gastric diffuse large B-cell lymphoma with post-chemotherapy complete remission. *PLoS ONE* 10(7): e0133469. doi:10.1371/journal.pone.0133469

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

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

<sup>2</sup> OncoRay – National Center for Radiation Research in Oncology, Dresden, Deutschland

**Patienten und Methoden** Eine Kohorte von 71 konsekutiven Patienten wurde retrospektiv analysiert. Alle Patienten erreichten nach mindestens vier Zyklen Chemotherapie ± Rituximab eine komplette Remission. Die konsolidierende Strahlentherapie wurde bei 28 Patienten appliziert, 43 Patienten wurde nur klinisch nachbeobachtet. In beiden Patientengruppen wurden das lokoregionäre rückfallfreie Überleben (LRFS), das krankheitsfreie Überleben (DFS), das Gesamtüberleben (OS) und das fernmetastasenfreie Überleben (DMFS, definiert als Manifestation außerhalb des Magens bzw. regionärer Lymphknoten) verglichen. Die Anzahl der Events für LRF, OS und DMFS waren für eine multivariate Analyse zu gering.

**Ergebnisse** Die Patientencharakteristika Alter, Geschlecht, pathologischer Typ, LDH, Allgemeinzustand, B-Symptomatik, IP-Index und die Anzahl der Chemotherapie-Zyklen unterschieden sich in beiden Gruppen nicht. Die mediane Strahlentherapiedosis betrug 36 Gy (Spannweite 24,4–40 Gy). Das Gesamtpatientenkollektiv hatte ein medianes Follow-up von 52 Monaten (Spannweite: 7–140), 50 Monate (Spannweite 7–140) in der bestrahlten Gruppe und 53 Monate (Spannweite 8–265) in der Gruppe ohne Bestrahlung.

In der bestrahlten Gruppe entwickelten 2 Patienten (7,1 %) ein Lokalrezidiv, ohne Bestrahlung 9 Patienten (20,9 %). Nach 10 Jahren betrug für die Patienten mit oder ohne konsolidierender Strahlentherapie das lokalrezidivfreie Überleben 100 und 81,4 % ( $p = 0,028$ ), das krankheitsfreie Überleben 91,7 und 77,1 % ( $p = 0,14$ ), das Gesamtüberleben 91,7 und 77,8 % ( $p = 0,67$ ) und das fernmetastasenfreie Überleben 91,7 und 78,0 % ( $p = 0,42$ ).

**Schlussfolgerung der Autoren** Die konsolidierende Strahlentherapie führt zu einer verbesserten lokoregio-

nalen Kontrolle bei Patienten mit frühem Stadium eines primären DLBCL des Magens mit klinisch kompletter Remission nach mindestens vier Zyklen einer (Immun-) Chemotherapie

## Kommentar

Nach den Empfehlungen in der Leitlinie der DGHO erfolgt die Erstlinientherapie beim DLBCL mit 6–8 Zyklen des CHOP-Protokolls und 8 Gaben Rituximab (R-CHOP-Protokoll) [7, 8]. Durch Hinzunahme von Rituximab konnten die Behandlungsergebnisse in allen untersuchten Subgruppen verbessert werden [9–12]. Die Stellung der Strahlentherapie aber ist im interdisziplinären Behandlungskonzept diffuser großzelliger B-Zell-Lymphome unzureichend definiert. Dagegen wird international zur Therapie extranodaler NHL [13] für die DLBCL des Magens nach R-CHOP-Therapie eine konsolidierende Radiotherapie empfohlen.

Trotz der Einschränkungen, dass es sich in der hier vorliegenden Publikation um eine retrospektive Auswertung handelt, konnte erstmalig eine Evidenz vom Level III erreicht werden, dass eine konsolidierende Radiotherapie des DLBCL des Magens nach 4–6 Zyklen Chemotherapie ± Rituximab mit einer Verbesserung der lokoregionären Kontrolle assoziiert ist. Ob dieser Effekt auch nach einer Erstlinientherapie mit 6–8 Zyklen des CHOP-Protokolls und 8 Gaben Rituximab einstellt, ist spekulativ und muss in weiteren Studien untersucht werden.

## Fazit

Für Patienten mit DLBCL des Magens im Stadium IE–IIE nach R-CHOP-Therapie wird eine konsolidierende Radiotherapie empfohlen. Sie verbessert die lokoregionäre Kontrolle.

*Christina Jentsch, Dresden*

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

## Literatur

1. Miller TP et al (1998) Chemotherapy alone compared with chemotherapy plus radiotherapy for localized intermediate- and high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 339(1):21–26
2. Miller TP (2004) The limits of limited stage lymphoma. *J Clin Oncol* 22(15):2982–2984
3. Horning SJ et al (2004) Chemotherapy with or without radiotherapy in limited-stage diffuse aggressive non-Hodgkin's lymphoma: Eastern Cooperative Oncology Group study 1484. *J Clin Oncol* 22(15):3032–3038
4. Reyes F et al (2005) ACVBP versus CHOP plus radiotherapy for localized aggressive lymphoma. *N Engl J Med* 352(12):1197–1205
5. Bonnet C et al (2007) CHOP alone compared with CHOP plus radiotherapy for localized aggressive lymphoma in elderly patients: a study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol* 25(7):787–792
6. Held G et al (2014) Role of radiotherapy to bulky disease in elderly patients with aggressive B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 32(11):1112–1118
7. Cunningham D et al (2013) Rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone in patients with newly diagnosed diffuse large B-cell non-Hodgkin lymphoma: a phase 3 comparison of dose intensification with 14-day versus 21-day cycles. *Lancet* 381(9880):1817–1826
8. Delarue R et al (2013) Dose-dense rituximab-CHOP compared with standard rituximab-CHOP in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma (the LNH03-6B study): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 14(6):525–533
9. Coiffier B et al (2010) Long-term outcome of patients in the LNH-98.5 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients: a study by the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. *Blood* 116(12):2040–2045
10. Habermann TM et al (2006) Rituximab-CHOP versus CHOP alone or with maintenance rituximab in older patients with diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 24(19):3121–3127
11. Pfreundschuh M et al (2008) Six versus eight cycles of bi-weekly CHOP-14 with or without rituximab in elderly patients with aggressive CD20+ B-cell lymphomas: a randomised controlled trial (RICOVER-60). *Lancet Oncol* 9(2):105–116
12. Pfreundschuh M et al (2006) CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol* 7(5):379–391
13. Yahalom J et al (2015) Modern radiation therapy for extranodal lymphomas: field and dose guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 92(1):11–31

# Überlebensvorteil durch konsolidierende Strahlentherapie bei Patienten mit diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom in den Frühstadien

Khaled Elsayad<sup>1</sup> · Hans Theodor Eich<sup>1</sup>

Online publiziert: 31. Mai 2016  
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016

**Ziele der Arbeit.** Die Wahl zwischen einer alleinigen Chemotherapie und einer Chemotherapie mit konsolidierender Strahlentherapie (RT) für die diffusen großzelligen B-Zell-Lymphome (DLBCL) bleibt umstritten. Ziel dieser Studie [1] war es deshalb, die Faktoren für die Therapieauswahl und die daraus resultierenden Überlebensergebnisse (OS) zu definieren.

**Patienten und Methode.** Patienten mit einem DLBCL im Stadium I und II, die mit einer Polychemotherapie oder Chemotherapie plus konsolidierender RT behandelt worden waren, wurden in der amerikanischen NCDB-Datenbank (National Cancer Data Base, 1998–2012) identifiziert. Uni- und multivariable Analysen wurden durchgeführt, um soziodemografische Faktoren und Tumorcharakteristika, die die Gesamtüberlebenszeit (OS) beeinflussen könnten, zu identifizieren.

**Ergebnisse.** 59.255 Patienten mit einem DLBCL wurden in die Studie aufgenommen. 46 % hatten ein Stadium II, 42 % wiesen einen Extranodalbefall auf, und 58 % waren älter als 60 Jahre. Nur 39 % aller Patienten hatten eine kombinierte Therapie erhalten. Dieser Anteil sank von 47 % im Jahr 2000 auf 32 % im Jahr 2012 ( $P < 0,001$ ). Die Wahl der

Behandlung wurde signifikant durch folgende Faktoren beeinflusst: Rasse, Komorbidität, Versicherungstyp, Bildung, Art der Behandlungseinrichtung, Alter, Stadium, B-Symptome, Entfernung vom Behandlungsort und Diagnosejahr.

Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 60 Monate (IQR, 33 bis 93). Die geschätzten 5-Jahres- und 10-Jahres-OS-Raten betragen jeweils 79 % bzw. 59 % für alle Patienten, 75 % bzw. 55 % bei Patienten, die nur eine Chemotherapie erhielten und 82 % bzw. 64 % für Patienten, die eine kombinierte Therapie erhalten hatten ( $p < 0,001$ ). Auch nach Adjustierung bezüglich Störvariablen zeigte die kombinierte Therapie ein besseres OS (HR 0,66; 95 % CI, 0,61–0,71;  $p < 0,001$ ) verglichen mit der alleinigen Chemotherapie.

**Schlussfolgerung der Autoren.** Die Therapieentscheidung bei DLBCL wird von den klassischen Prognosefaktoren, aber auch von sozioökonomischen Faktoren beeinflusst. Insgesamt ist in den USA der Einsatz einer konsolidierenden RT nach erfolgter Polychemotherapie rückläufig, doch wirkt sich der Verzicht auf eine konsolidierende RT nach erfolgter Chemotherapie, also die alleinige Chemotherapie, negativ auf das Überleben der Patienten aus.

---

**Originalpublikation** Vargo JA, Gill BS, Balasubramani GK et al (2015) Treatment Selection and Survival Outcomes in Early-Stage Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Do We Still Need Consolidative Radiotherapy? *J Clin Oncol* 10(33): 3710–7

✉ Prof. Dr. med. Hans Theodor Eich  
hans.eich@ukmuenster.de

<sup>1</sup> Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Universitätsklinikum Münster, Albert-Schweitzer-Campus 1, 48149 Münster, Deutschland

## Kommentar

Die Rolle der konsolidierenden RT nach erfolgter Chemotherapie wurde vor der Rituximab-Ära in vielen Studien untersucht. Nach Einführung der Rituximab-Kombination mit einer Polychemotherapie ist die Rolle einer konsolidierenden RT nach der systemischen Therapie nicht klar festgelegt, obwohl mehrere retrospektive Analysen auf den günstigen Einfluss der konsolidierenden RT hingewiesen

hatten [2–9]. Die Subgruppenanalyse der deutschen Studie RICOVER-60 von Held et al. [10] ergab, dass die konsolidierende RT der „Bulky“-Läsionen die lokale Kontrolle beim älteren Patienten mit aggressiven B-Zell-Lymphomen verbessert. In einer Zwischenanalyse der randomisierten Studie UNFOLDER der Deutschen Studiengruppe Hochmaligne NHL (DSHNHL) wurde ein Vorteil der additiven RT auch in der Rituximab-Ära bei Patienten mit DLBCL nachgewiesen (NCT00278408) [10].

Die vorliegende Studie, in der 59.255 Patienten aus der NCDB ausgewertet wurden, ist die größte Analyse zu dieser Fragestellung. Folgende Punkte sind dabei anzumerken:

1. In dieser Studie hatten 54 % der Patienten ein Stadium I und 46 % ein Stadium II DLBCL. 42 % wiesen einen Extranodalbefall auf und 58 % waren älter als 60 Jahre. Die Chemotherapie wurde bei einem Median von 24 Tagen nach der Diagnose eingeleitet und die RT im Median 133 Tage nach der Diagnose initiiert.
2. Die mittlere RT-Dosis betrug 36,0 Gy (IQR, 30,6 bis 40,0 Gy). In der multimodalen Behandlungsgruppe war im Verlauf der Anteil der Patienten, die >36,0 Gy erhalten haben, deutlich zurückgegangen (62 % im Jahr 1998 vs. 23 % im Jahr 2012). Insgesamt hatten nur 9 % der Patienten in der Gruppe mit kombinierter Modalität eine intensitätsmodulierte RT (IMRT) erhalten. Der Anteil der IMRT stieg im Beobachtungszeitraum kontinuierlich an (0 % im Jahr 1998 auf 24 % im Jahr 2012).
3. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 60 Monate für alle Patienten. Das 5-Jahres- und 10-Jahres-OS bei Patienten, die nur die alleinige Polychemotherapie erhalten hatten, betrug 75 und 55 % vs. 82 und 64 % nach einer kombinierten Therapie ( $p < 0,001$ ).
4. Eine Subgruppenanalyse der Patienten im Behandlungszeitraum 2008 bis 2012 ( $n = 22,865$ ) bestätigt die überlegene Wirkung der kombinierten Therapie. Dies deutet darauf hin, dass seit der routinemäßigen Therapiekontrolle mittels PET-CT auch in der Rituximab-Ära die konsolidierende RT einen Überlebensvorteil bringt.
5. Dass im Zusammenhang mit modernen Chemotherapieprotokollen und ihrer optimistischen Erwartungen zunehmend auf die RT verzichtet wird, beruht auf übertriebenen Befürchtungen von erhöhter Toxizität und einem gesteigerten Risiko für Sekundärmalignome. Demgegenüber werden mehr Chemotherapie-Zyklen appliziert, die allerdings ebenfalls Risiken erhöhen, beispielsweise für kardialer Toxizitäten [11]. Leider wird immer noch zu wenig wahrgenommen, dass die neuen Möglichkeiten der modernen RT (differenzierter Einsatz der IMRT und der bildgeführten RT [IGRT], auch die RT in tiefer Inspiration bei mediastinalem Befall sowie verkleinerte Bestrahlungsvolumina) die therapeutische Ratio für RT er-

weitern und mögliche radiogene Toxizitäten verringern können [12–14].

## Fazit

Die Kombination aus Chemotherapie und RT zeigt bei Patienten mit DLBCL auch in der Rituximab-Ära einen signifikanten Überlebensvorteil gegenüber einer alleinigen Chemotherapie. Mit neuen Zielvolumenkonzepten, z. B. den ILROG („International Lymphoma Radiation Oncology Group“)- Leitlinien sowie modernen RT- Techniken können konsekutive radiogene Toxizitäten weiter reduziert werden [12–14]. Auch die Zwischenanalyse der deutschen prospektiv randomisierten UNFOLDER- Studie bestätigt den günstigen Einfluss der konsolidierenden RT, eben auch in der Rituximab-Ära. Für ihren Einsatz sollten sozioökonomische Faktoren sowie das Alter der Patienten keine Rolle spielen.

*Khaled Elsayad und Hans Theodor Eich, Münster*

**Interessenkonflikt** K. Elsayad und H. Eich geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

## Literatur

1. Vargo JA, Gill BS, Balasubramani GK et al (2015) Treatment Selection and Survival Outcomes in Early-Stage Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Do We Still Need Consolidative Radiotherapy? *J Clin Oncol* 33(32):3710–3717. doi:10.1200/JCO.2015.61.7654
2. Phan J, Mazloom A, Medeiros LJ et al (2010) Benefit of consolidative radiation therapy in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP chemotherapy. *J Clin Oncol* 28(27):4170–4176. doi:10.1200/JCO.2009.27.3441
3. Marcheselli L, Marcheselli R, Bari A et al (2011) Radiation therapy improves treatment outcome in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma* 52(10):1867–1872. doi:10.3109/10428194.2011.585526
4. Dabaja BS, Vanderplas AM, Crosby-Thompson AL et al (2015) Radiation for diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era: analysis of the National Comprehensive Cancer Network lymphoma outcomes project. *Cancer* 121(7):1032–1039. doi:10.1002/cncr.29113
5. Pfreundschuh M, Ho AD, Cavallin-Stahl E et al (2008) Prognostic significance of maximum tumour (bulk) diameter in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma treated with CHOP-like chemotherapy with or without rituximab. An exploratory analysis of the MabThera International Trial Group (MINT) study. *Lancet Oncol* 9(5):435–444. doi:10.1016/S1470-2045(08)70078-0
6. Held G, Zeynalova S, Murawski N et al (2013) Impact of Rituximab and radiotherapy on outcome of patients with aggressive B-cell Lymphoma and skeletal involvement. *J Clin Oncol* 31(32):4115 doi:10.1200/JCO.2012.48.0467
7. Ballonoff A, Rusthoven KE, Schwer A et al (2008) Outcomes and effect of radiotherapy in patients with stage I or ii diffuse large B-cell Lymphoma: a surveillance, epidemiology, and end

- results analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 72(5):1465–1471. doi:10.1016/j.ijrobp.2008.02.068
8. Hu C, Deng C, Zou W et al (2015) The role of consolidative radiotherapy after a complete response to chemotherapy in the treatment of diffuse large B-cell lymphoma in the Rituximab era: results from a systematic review with a meta-analysis. *Actahaematologica* 134(2):111–118. doi:10.1159/000370096
  9. Eich HT, Heimann M, Stützer H et al (2009) Long-term outcome and prognostic factors in early-stage nodal low-grade non-hodgkin's lymphomas treated with radiation therapy. *Strahlentherapie Onkol* 185(5):288–295 (Organ der Deutschen Röntgengesellschaft) doi:10.1007/s00066-009-1937-4
  10. Held G, Murawski N, Ziepert M et al (2014) Role of radiotherapy to bulky disease in elderly patients with aggressive B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 32(11):1112 doi:10.1200/JCO.2013.51.4505
  11. Pugh TJ, Ballonoff A, Rusthoven KE et al (2010) Cardiac mortality in patients with stage I and II diffuse large B-cell Lymphoma treated with and without radiation: a surveillance, epidemiology, and end-results analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 76(3):845–849. doi:10.1016/j.ijrobp.2009.02.045
  12. Lowry L, Smith P, Qian W et al (2011) Reduced dose radiotherapy for local control in non-Hodgkin lymphoma: a randomised phase III trial. *Radiother Oncol* 100(1):86–92. doi:10.1016/j.radonc.2011.05.013
  13. Illidge T, Specht L, Yahalom J et al (2014) Modern radiation therapy for nodal non-Hodgkin Lymphoma-target definition and dose guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 89(1):49–58. doi:10.1016/j.ijrobp.2014.01.006
  14. Yahalom J, Illidge T, Specht L et al (2015) Modern Radiation Therapy for Extranodal Lymphomas: Field and Dose Guidelines From the International Lymphoma Radiation Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 92(1):11–31. doi:10.1016/j.ijrobp.2015.01.009

# Capcitabine und Oxaliplatin (XelOx) im Vergleich zu Fluorouracil/Folinsäure als adjuvante Therapie bei Kolonkarzinomen im Stadium III: Ergebnisse der kontrollierten randomisierten Phase III-Studie NO16968

Stefan Kubicka<sup>1</sup>

Online publiziert: 6. Juni 2016  
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016

**Hintergrund.** Eine sechsmonatige adjuvante Chemotherapie mit der Kombination aus Fluoropyrimidine und Oxaliplatin ist der empfohlene Standard beim Kolonkarzinom im Stadium III. Sowohl die MOSAIC-Studie als auch die NSABP C-07-Studie zeigten eine signifikante Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens durch die Kombinationschemotherapie im Vergleich zu 5-Fu/Folinsäure allein [1, 2]. Während die MOSAIC-Studie durch FOLFOX4 auch eine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens zeigen konnte, wurde dieser wichtige sekundäre Endpunkt durch das 5-Fu-Bolusprotokoll in Kombination mit Oxaliplatin in der NSABP C-07-Studie nicht erzielt. Auch die erste Auswertung der NO16968-Studie zeigte eine wichtige Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens (DFS) (HR 0,80;  $p = 0,0045$ ) im Stadium III des Kolonkarzinoms durch eine Therapie mit dem oralen Fluoropyrimidine Capecitabine in Kombination mit Oxaliplatin (XelOx) im Vergleich zur adjuvanten Bolus-5Fu-Therapien wie das Mayo- oder RoswellPark-Protokoll [3]. Die Nebenwirkungsraten der FOLFOX4- und adjuvanten XelOx-Therapien waren vergleichbar. Während unter FOLFOX4 mehr Neutropenien Grad 3 festzustellen waren, kam es unter XelOx häufiger zu Hand-Fuß-Syndromen Grad 3. Die jetzt vor-

liegende Publikation von Schmoll et al. berichtet über die Langzeitergebnisse der NO16968-Studie nach einer medianen Beobachtungszeit von 7 Jahren, um den Stellenwert der adjuvanten XelOx-Therapie im Stadium III aufzuzeigen [4]. Darüber hinaus präsentiert die Arbeitsgruppe in dieser Publikation die Ergebnisse des translationalen Begleitprogrammes mit der Analyse von Biomarkern.

**Patienten und Methoden.** Die Intention-to-treat-Population der NO16968-Studie bestand aus 1886 Patienten, die in die beiden Arme XelOx ( $n = 944$ ) oder Fu/FS (Mayo oder Roswell-Park,  $n = 942$ ) randomisiert wurden. Nach der kurativen Resektion erfolgte eine adjuvante Chemotherapie über 6 Monate. Das XelOx-Protokoll beinhaltete die Gabe von Oxaliplatin  $130 \text{ mg/m}^2$  am Tag 1 sowie Capecitabine  $1000 \text{ mg/m}^2$  zweimal täglich p. o. über 14 Tage. Dieser Zyklus wurde alle 3 Wochen wiederholt. Der primäre Endpunkt der Studie war das DFS, sekundäre Endpunkte das Gesamtüberleben (OS) und die Toxizität. Darüber hinaus wurden bei 242 Patienten der XelOx-Gruppe und 256 Patienten der FU/FS-Gruppe Tumorproben gesammelt und in diesen Geweben die mRNA-Expression von Thymidine-phosphorylase (TP), Thymidylatesynthase und Dihydropyrimidine bestimmt.

**Ergebnisse.** Die adjuvante Kombinationschemotherapie mit XelOx konnte im Vergleich zu FU/FS nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 7 Jahren sowohl das DFS (63 % vs. 56 %; HR 0,80;  $p = 0,004$ ) als auch das OS (73 % vs. 67 %; HR 0,83;  $p = 0,04$ ) signifikant verlängern. Eine geringe mRNA-Expression von Dihydropyrimidine-Dehydrogenase stellte sich im translationalen Teil der Studie als möglicher starker prädiktiver Marker für die Wirksamkeit der Kombinationschemotherapie heraus. Die

---

**Originalpublikation** Schmoll HJ, Tabernero J, Maroun J et al (2015) Capecitabine plus Oxaliplatin compared with Fluorouracil/Folinic Acid as adjuvant therapy for stage III colon cancer: Final results of the NO16968 randomized controlled phase III trial. *J Clin Oncol* 33(32):3733–40. doi: 10.1200/JCO.2015.60.9107. Epub 2015 Aug 31

✉ Prof. Dr. med. Stefan Kubicka  
Kubicka\_s@klin-rt.de

<sup>1</sup> Medizinische Klinik I, Krebszentrum Reutlingen, Steinenbergstr. 31, 72074 Reutlingen, Deutschland

HR in den Gruppen der geringen versus hohen mRNA-Tumorexpression von Dihydropyrimidine-Dehydrogenase war für DFS 2,45 ( $p = 0,001$ ) und für OS 2,75 ( $p = 0,001$ ).

**Schlussfolgerungen der Autoren.** Nach einer langen medianen Nachbeobachtungszeit von 7 Jahren verbessert eine adjuvante Chemotherapie mit XelOx im Vergleich zu FU/FS bei Patienten mit Kolonkarzinomen im Stadium III sowohl das DFS als auch das OS signifikant. Die Tumorexpression von Dihydropyrimidine-Dehydrogenase ist ein vielversprechender Biomarker für die Effektivität einer adjuvanten XelOx-Therapie.

## Kommentar

Die von Schmoll et al. publizierte NO16968-Studie belegt eine signifikante Verbesserung des DFS und OS durch die 6-monatige adjuvante XelOx-Therapie im Vergleich zu FU/FS im Stadium III des Kolonkarzinoms. Die lange Nachbeobachtungszeit unterstreicht dabei den Stellenwert dieser Therapie sowie die hohe Therapiesicherheit des XelOx-Protokolls. Obwohl die Nebenwirkungsraten der NO16986-Studie bereits in zwei Publikationen präsentiert wurden [3, 5], hätte man sich in der jetzigen Publikation mehr Daten zu den Spätfolgen der durch Oxaliplatin induzierten peripheren Neuropathie (PNP) gewünscht. Insgesamt sind die Ergebnisse der adjuvanten XelOx-Therapie hinsichtlich der Effektivität und Toxizität mit dem FOLFOX4-Protokoll der MOSAIC-Studie vergleichbar. Die orale Therapieoption des XelOx-Protokolls ist daher eine positive Erweiterung der adjuvanten Standardtherapien im Stadium III des Kolonkarzinoms.

Sehr interessant sind auch die von Schmoll et al. vorgestellten Ergebnisse des translationalen Begleitprogramms. Die niedrige mRNA-Expression von Dihydropyrimidine-Dehydrogenase in den Tumoren ist ein vielversprechender prädiktiver Biomarker für die Effektivität einer adjuvanten XelOx-Therapie und sollte in weiteren Studien retrospektiv und prospektiv untersucht werden. Dieser Biomarker könnte auch für Gruppen von Kolonkarzinomen interessant sein, bei welchen eine Kombinationschemotherapie bisher nicht indiziert ist (Stadium II) oder im Einzelfall kritisch geprüft werden sollte, z. B. bei älteren Patienten mit Komorbiditäten. Die Subgruppenanalyse der Mosaic-Studie fand auch für das Hochrisiko-Stadium II durch eine Eskalation durch eine oxaliplatin-basierte adjuvante Chemotherapie keinen signifikanten Vorteil beim DFS. Während im UICC-Stadium II des mikrosatelliten-stabilen Kolonkarzinoms den Patienten eine adjuvante FU/FS- oder Capecitabin-Therapie aufgrund der belegten geringen Verbesserungen des DFS individuell empfohlen werden kann, gibt es daher

aktuell keine Empfehlung für die oxaliplatin-basierte Kombinationschemotherapie im Stadium II. Hier könnte ein valider prädiktiver Marker der oxaliplatin-basierten adjuvanten Therapie zukünftig zu einer Verbesserung der Therapieergebnisse führen. Obwohl aktuelle Metaanalysen mit Einschluss von adjuvanten Kombinationschemotherapien (ohne die 5FU-Bolus-Protokolle) auch für ältere Patienten >70 Lebensjahre einen Profit durch oxaliplatin-basierte Kombinationschemotherapie zeigen [6], können im Einzelfall schwerwiegende Komorbiditäten ein Grund dafür sein, die Therapie mit höher toxischen adjuvanten Protokollen zu überdenken. Auch in dieser Situation wäre ein prädiktiver Biomarker zur Abwägung der Therapieentscheidung hilfreich.

*Stefan Kubicka, Reutlingen*

**Interessenkonflikt** S. Kubicka gibt an, Honorare von Roche, Amgen, Sanofi-Aventis, Bayer und Baxalta für Advisory-Board-Meetings, wissenschaftliche Vorträge sowie für Kongressreisen erhalten zu haben.

## Literatur

1. André T, Boni C, Navarro M, Tabernero J, Hickish T, Topham C, Bonetti A, Clingan P, Bridgewater J, Rivera F, Gramont A de (2009) Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. *J Clin Oncol* 27(19):3109–3116. doi:10.1200/JCO.2008.20.6771
2. Yothers G, O'Connell MJ, Allegra CJ, Kuebler JP, Colangelo LH, Petrelli NJ, Wolmark N (2011) Oxaliplatin as adjuvant therapy for colon cancer: updated results of NSABP C-07 trial, including survival and subset analyses. *J Clin Oncol* 29(28):3768–3774. doi:10.1200/JCO.2011.36.4539
3. Haller DG, Tabernero J, Maroun J, Braud F de, Price T, Van Cutsem E, Hill M, Gilberg F, Rittweger K, Schmoll HJ (2011) Capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil and folinic acid as adjuvant therapy for stage III colon cancer. *J Clin Oncol* 29(11):1465–1471 (Epub 2011 Mar 7) doi:10.1200/JCO.2010.33.6297.
4. Schmoll HJ, Tabernero J, Maroun J, Braud F de, Price T, Van Cutsem E, Hill M, Hoersch S, Rittweger K, Haller DG (2015) Capecitabine plus Oxaliplatin compared with Fluorouracil/Folinic acid as adjuvant therapy for stage III colon cancer: final results of the NO16968 Randomized Controlled Phase III Trial. *J Clin Oncol* 33(32):3733–3740 (Epub 2015 Aug 31) doi:10.1200/JCO.2015.60.9107.
5. Schmoll HJ, Cartwright T, Tabernero J, Nowacki MP, Figer A, Maroun J, Price T, Lim R, Van Cutsem E, Park YS, McKendrick J, Topham C, Soler-Gonzalez G, Braud F de, Hill M, Sirzén F, Haller DG (2007) Phase III trial of capecitabine plus oxaliplatin as adjuvant therapy for stage III colon cancer: a planned safety analysis in 1,864 patients. *J Clin Oncol* 25(1):102–109
6. Haller DG, O'Connell MJ, Cartwright TH, Twelves CJ, McKenna EF, Sun W, Saif MW, Lee S, Yothers G, Schmoll HJ (2015) Impact of age and medical comorbidity on adjuvant treatment outcomes for stage III colon cancer: a pooled analysis of individual patient data from four randomized, controlled trials. *Ann Oncol* 26(4):715–724 (Epub 2015 Jan 16) doi:10.1093/annonc/mdv003.