

Übergewicht und Fettleibigkeit sind Risikofaktoren für die Entwicklung einer Kardiotoxizität durch Anthrazykline oder die sequenzielle Gabe von Anthrazyklinen und Trastuzumab

Martin Wilhelm¹

Online publiziert: 24. Januar 2017
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2017

Hintergrund Patienten mit einem metabolischen Syndrom haben ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen. Ob diese Patientengruppe deshalb auch eher eine chemotherapieinduzierte kardiale Toxizität entwickelt, ist bisher nicht gut untersucht. Das Ziel dieser Metaanalyse [2] war daher die Überprüfung einer möglichen Assoziation zwischen Fettleibigkeit oder Übergewicht und dem Auftreten einer Kardiotoxizität nach Gabe von Anthrazyklin oder der sequenziellen Gabe von Anthrazyklin-Trastuzumab bei Brustkrebspatientinnen.

Methode In einer sogenannten Random-Effects-Analyse als lineares Paneldatenmodell sowie einer Network-Metaanalyse wurden 15 Studien mit insgesamt 8745 Brustkrebspatientinnen, die mit Anthrazyklinen oder sequenziell mit Anthrazyklin-Trastuzumab behandelt wurden, eingeschlossen.

Ergebnisse Wurden die Ergebnisse für Fettleibigkeit und Übergewicht zusammengefasst, zeigte sich ein signifikant höheres Risiko für die Entwicklung einer Kardiotoxizität nach Gabe von Anthrazyklinen oder der Anthrazyklin-Trastuzumab-Sequenz. Die Odds Ratio (OR) für Kardiotoxizität lag bei 1,38 (95 %-Konfidenzintervall [KI]) für die gepoolte Analyse von Übergewicht und Fettleibigkeit (BMI

>25 kg/m²), bei 1,47 für Fettleibigkeit und 1,15 für Übergewicht alleine. Die statistische Analyse zeigte weiterhin, dass diese Assoziation unabhängig vom Studiendesign, dem Publikationsjahr oder den verabreichten Medikamenten (Anthrazykline oder die sequenzielle Gabe von Anthrazyklin-Trastuzumab) war. Es konnte auch kein Einfluss der in den Studien gering unterschiedlichen Definition von Kardiotoxizität oder Übergewicht bzw. Fettleibigkeit gefunden werden. Allerdings war diese Art der Analyse nicht in der Lage, den spezifischen Beitrag kardiovaskulärer Risikofaktoren wie Diabetes oder erhöhter Blutdruck vom erhöhten Risiko der Fettleibigkeit zu trennen.

Schlussfolgerung der Autoren Diese Analyse legt nahe, dass Übergewicht und Fettleibigkeit Risikofaktoren für die Entwicklung einer Kardiotoxizität durch Anthrazykline oder durch die sequenzielle Gabe von Anthrazyklinen und Trastuzumab sind.

Kommentar

Sowohl Anthrazykline als auch der monoklonale Antikörper Trastuzumab sind wichtige Medikamente, die beim Mammakarzinom sowohl in der metastasierten als auch adjuvanten Situation eingesetzt werden. Die Gabe dieser Substanzen ist allerdings mit einem signifikanten Risiko für das Auftreten einer Kardiotoxizität verbunden, die akut, verzögert oder aber auch erst Jahre nach Abschluss der Behandlung manifest werden kann. Diese kardiale Spättoxizität besitzt die größte klinische Relevanz. Eine aktuelle Metaanalyse beziffert das durch Anthrazykline bedingte Risiko für das Auftreten einer mit klinischen Symptomen einhergehenden Kardiotoxizität mit 6 %; eine subklinische Kardiotoxizität entwickelte sich bei 18 % der Patienten [1].

Originalpublikation Guenancia C, Lefebvre A, Cardinale D et al (2016) Obesity as a risk factor for anthracyclines and trastuzumab cardiotoxicity in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol* 34:3157–3165

✉ Prof. Dr. med. Martin Wilhelm
martin.wilhelm@klinikum-nuernberg.de

¹ Universitätsklinik für Innere Medizin 5, Klinikum Nürnberg, Paracelsus Medizinische Privatuniversität, Prof.-Ernst-Nathan-Str. 1, Nürnberg, Deutschland

Besonders bei Anthrazyklinen ist dieses Risiko dosisabhängig, ohne dass es einen Schwellenwert gibt, unterhalb dessen kein Risiko besteht. Leider gibt es keine Methode, diese Kardiotoxizität zu diagnostizieren, bevor sich funktionelle Einbußen der Herzfunktion, z. B. mittels Echokardiografie, nachweisen lassen. Daher besteht ein dringender Bedarf an der Definition weiterer unabhängiger Risikofaktoren bei herzgesunden Patienten und Patientinnen.

Die Ergebnisse der Metaanalyse von Guenancia et al. zeigen überzeugend, dass ein erhöhter BMI ein signifikanter und unabhängiger Risikofaktor für das Auftreten einer Kardiotoxizität durch Anthrazykline oder die sequenzielle Gabe von Anthrazyklinen und Trastuzumab ist [2]. Die meisten der analysierten Studien definierten eine Kardiotoxizität entsprechend der publizierten Konsensusdefinition [3].

Diese Metaanalyse wurde mittels einer komplexen Statistik durchgeführt, die die gemessenen Effekte eher unterschätzt [2]. Die Rate an Kardiotoxizität aller 8745 Patientinnen betrug 17 %, bei Patientinnen, die Anthrazykline alleine erhielten, 20 % und bei denjenigen, die mit Trastuzumab mit oder ohne Anthrazyklinen behandelt wurden, 16 %. Diese Ergebnisse stimmen mit anderen Studienergebnissen überein [1]. Wahrscheinlich wird damit das Risiko aber noch unterschätzt, da Probanden in klinische Studien gewöhnlich gesünder sind als die in der Realität außerhalb von Studien behandelten Patienten.

Eine Subgruppenanalyse zeigte eine Zunahme des Risikos mit ansteigendem BMI (OR von 1,15 für übergewichtige Patientin bis auf eine OR von 1,38 für Fettleibigkeit mit einem BMI >25 kg/m²). Der Mechanismus, wie Übergewicht die Empfindlichkeit gegenüber Anthrazyklinen bzw. Trastuzumab erhöht, ist nicht ganz klar, könnte aber über die Herunterregulation von Adiponektin bzw. die Dysregulation von aus Adipozyten stammenden Hormonen bedingt sein [4].

Die vorliegende Untersuchung war nicht darauf ausgelegt bzw. in der Lage, das Kardiotoxizitätsrisiko der unterschiedlichen Therapieregime in den untersuchten Studien oder den Effekt von Trastuzumab allein zu klären, ebenso nicht, ob sich das Risiko zwischen der adjuvanten und metastasierten Situation unterscheidet (metastasierte Patientin entsprachen nur einem relativ kleinen Anteil aller eingeschlossenen Patientinnen). Auch war es nicht möglich, die mit Übergewicht assoziierten kardialen Risikofaktoren, wie arterielle Hypertonie oder erhöhte Blutfette oder Rauchgewohnheiten, in eine separate Analyse einzubeziehen.

Trotzdem erscheinen die Ergebnisse überzeugend und sollten bei der Wahl des Therapieregimes berücksichtigt

werden. Ladoire et al. haben bereits gezeigt, dass Fettleibigkeit die Prognose von Patientinnen mit Brustkrebs, die mit einer Anthrazyklin-basierten Chemotherapie behandelt wurden, verschlechtert und zu einem reduzierten Gesamt- und krankheitsfreien Überleben führt [5]. Dies könnte zumindest zum Teil durch eine höhere Rate kardialer Nebenwirkungen in dieser Patientenpopulation erklärt werden.

Fazit

Die Ergebnisse der Metaanalyse von Guenancia et al. zeigen überzeugend, dass ein erhöhter BMI ein signifikanter und unabhängiger Risikofaktor für das Auftreten einer Kardiotoxizität durch Anthrazykline oder die sequenzielle Gabe von Anthrazyklinen und Trastuzumab ist. Eine engmaschige Überwachung bei übergewichtigen Patientinnen, die mit kardiotoxischen Medikamenten behandelt werden, ist sicherlich zur Erfassung einer subklinischen Toxizität angezeigt. Bisher gibt es aber keine ausreichend sensitive und spezifische Methode, die das Auftreten der klinisch relevanten kardialen Spättoxizität bei Gabe von Anthrazyklinen frühzeitig vorhersagen kann [6].

Martin Wilhelm, Nürnberg

Interessenkonflikt M. Wilhelm gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Lotrionte M, Biondi-Zoccai G, Abbate A et al (2013) Review and meta-analysis of incidence and clinical predictors of anthracycline cardiotoxicity. *Am J Cardiol* 112:1980–1984
2. Guenancia C, Lefebvre A, Cardinale D et al (2016) Obesity as a risk factor for anthracyclines and trastuzumab cardiotoxicity in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol* 34:3157–3165
3. Khouri MG, Douglas PS, Mackey JR et al (2012) Cancer therapy-induced cardiac toxicity in early breast cancer: addressing the unresolved issues. *Circulation* 126:2749–2763
4. Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ et al (2011) Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nat Rev Immunol* 11:85–97
5. Ladoire S, Dalban C, Roché H et al (2014) Effect of obesity on disease-free and overall survival in nodepositive breast cancer patients in a large French population: a pooled analysis of two randomised trials. *Eur J Cancer* 50:506–516
6. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Munoz D et al (2016) ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines. *Eur Heart J* 2016(37):2768–2801

Substantieller Vorteil durch CT-geplante HDR-Brachytherapie bei Zervixkarzinompatientinnen im Vergleich zu historischen Serien bezüglich lokaler Kontrolle und Toxizität?

Simone Marnitz¹

Online publiziert: 1. Februar 2017
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2017

Hintergrund und Zielsetzung Die primäre Radiochemotherapie (RCT) ist die Standardbehandlung für Patientinnen mit nodal positiven und/oder lokal fortgeschrittenen Zervixkarzinomen. Die Therapie besteht aus perkutaner Strahlentherapie (EBRT), simultaner Chemotherapie mit Cisplatin und einer intrazervikalen Brachytherapie (BT). Der Einsatz der hoch standardisierten BT auf MRT-Basis konnte die lokale Kontrolle deutlich verbessern und auch die Toxizität unter definierten Kriterien wesentlich absenken [1].

Patientinnen und Methoden Die hier mit CT anstatt mit MRT geplante HDR-BT erfolgte entsprechend den Empfehlungen der Group European de Curietherapie – European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (GEC-ESTRO) an 216 konsekutiven Patientinnen mit einem lokal fortgeschrittenen Zervixkarzinom der Stadien FIGO IB–IVA. Sie wurden von 2010 bis 2011 am Marie Skłodowska Curie Memorial Cancer Center in Warschau mit konformaler EBRT und konkomittierender Chemotherapie behandelt. Im Einzelnen bestand die Therapie aus einer EBRT mit 1,7–2,0 Gy Einzeldosis (ED) bis 45–50 Gy für das gesamte Becken bzw. 60 Gy auf vergrößerte Lymphknoten (LK) und einer einmal wöchentlichen BT nach Beendigung der EBRT mit 7,5 Gy ED (D90 mindestens 84 Gy) für insgesamt 4 Fraktionen. Die Gesamtbehandlungszeiten

sind nicht berichtet. Die akzeptierte EQD2 aus EBRT und BT am Rektum waren 75 Gy in D2cc des Rektums und 90 Gy für die Blase bei einem $\alpha/\beta = 3$ für spät reagierendes Normalgewebe. Eine simultane Chemotherapie mit 40 mg/m² Körperoberfläche Cisplatin pro Woche erhielten 90 % der Patientinnen. Die Nachsorge erfolgte im ersten Jahr nach Therapie alle 3 Monate, dann alle 6 Monate einschließlich Jahr 3, danach jährlich. Proben wurden nur bei Rezidivverdacht entnommen. Analysiert wurden das Outcome und die Spättoxizität nach dem Scoring-System der RTOG und EORTC. Außerdem wurden die Daten mit einem historischen Kollektiv verglichen, einer randomisierten Studie aus derselben Klinik, bei der die kombinierte Radiochemotherapie ± Hyperthermie verglichen wurde [2].

Ergebnisse Die mediane Nachbeobachtung der überlebenden Patientinnen betrug 52 Monate (Spanne 37–63 Monate). Die Rezidivrate nach 5 Jahren für Patientinnen mit FIGO II und III betrug 5,5 % bzw. 20 % ($p = 0,001$). Das 5-Jahres-Gesamtüberleben (OS) und das krankheitsfreie Überleben (DFS) waren 66,4 % und 58,5 %. Das relative Risiko für einen Rückfall nach 5 Jahren betrug für die Stadien FIGO III im Vergleich mit FIGO II jeweils 2,24 ($p = 0,003$) und 2,6 ($p = 0,000$) und für solche mit LK-Befall 2,3 ($p = 0,002$) und 2,0 ($p = 0,006$). Bei 2 Patientinnen traten eine rektovaginale Fistel und bei 1 Patientin eine vesikovaginale Fistel ohne lokalen Progress auf. Gegenüber den Spätfolgen bei Patientinnen, die nach den GEC-ESTRO-Empfehlungen behandelt wurden bzw. in der historischen Gruppe waren, ergab sich eine Verringerung der Fistelbildung um 59 % sowie der Spätfolgen vom Grad 3 und 4 am Rektum um >59 %.

Originalpublikation Zolciak-Siwinska A, Gruszczynska E, Bijok M et al (2016) Computed tomography-planned high-dose-rate brachytherapy for treating uterine cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 96(1):87–92

✉ Prof. Dr. Simone Marnitz
simone.marnitz-schulze@uk-koeln.de

¹ Medizinische Fakultät der Universität zu Köln, CyberKnife Centrum, Klinik für Strahlentherapie der Uniklinik Köln, 50937 Köln, Deutschland

Schlussfolgerung der Autoren Es handelt sich um den größten Bericht, dass die CT-geplante HDR-BT von Pati-

entinnen mit fortgeschrittenem Zervixkarzinom eine gute lokale Tumorkontrolle bei akzeptabler Toxizität ermöglicht. Im Vergleich mit historischen Daten haben die Frauen einen substantiellen Vorteil bezüglich schwerer Spätfolgen.

Kommentar

Das Erstaunen über die Publikation der vorliegenden Arbeit im *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* begleitet einen beim Lesen, da weder die onkologischen Ergebnisse noch die Toxizitäten die primär interessanten Aspekte der Arbeit sind. Vielleicht ging es dem Journal eher um die Informationen „zwischen den Zeilen“.

Polen gehört zu den osteuropäischen Ländern mit niedrigem Pro-Kopf-Einsatz im Gesundheitssystem und einem ungünstigen Verhältnis von Letalität und Inzidenz. Für alle Tumorentitäten zusammen betrachtet, rangiert Polen hier hinter Bulgarien und Ungarn [3]. Auf der anderen Seite zeigen sich stark zentralistische Strukturen, die in der Onkologie sinnvoll sind. Die vorliegende Arbeit berichtet über Daten aus einem Zentrum, dem Marie Skłodowska Curie Memorial Cancer Center, von über 200 Zervixkarzinompatientinnen, die in nur 2 Jahren behandelt wurden. Das ist eine logistische Herausforderung, generiert aber Expertise, über die keine einzige deutsche Klinik verfügt, wo 85 % aller Zervixkarzinompatientinnen in Einrichtungen behandelt werden, die weniger als 5 Fälle pro Jahr haben [4]. Dies bedeutet einen großen Vorteil für die polnischen Patientinnen, da das Behandlungsvolumen einer Abteilung mit dem Outcome beim Zervixkarzinom, wie auch bei anderen Tumoren, korreliert [5, 6] – ein Aspekt, der in Deutschland in den letzten 30 Jahren weitgehend ignoriert wurde.

Die Expertise des behandelnden Zentrums zeigt sich in der vorliegenden Arbeit mit einer sehr guten Therapieadhärenz und -qualität: immerhin 90 % der Patientinnen erhielten eine Chemotherapie, und die verschriebene Brachytherapiedosis betrug mindestens 84 Gy (D90). Offen jedoch bleibt die Anzahl der wirklich applizierten vollständigen Cisplatin-Zyklen. Die Therapiedauer wird nicht berichtet, ist aber sicher kritisch zu bewerten, da nach 6–7 Wochen EBRT in weiteren 4 Wochen nur eine einzige wöchentliche BT erfolgte, was die Therapiedauer auf 11–12 Wochen hinausgezögert haben dürfte und zu verbessern ist [7].

Im Gegensatz zur neueren Literatur hatten die polnischen Patientinnen zu 92 % Plattenepithelkarzinome, was erstaunlich ist und ggf. auf einen Bias hindeutet. Unklar bleibt, warum nur 3,4 % der Patientinnen eine Hydronephrose aufweisen (= FIGO-Stadium IIB), aber 30 % der Kohorte dem FIGO-Stadium III zugeordnet wurden. Bei der Seltenheit des Stadiums IIIA ist dies eher unwahrscheinlich. Der Nachweis von pathologisch vergrößerten LK wurde bei 15 % der Patientinnen paraaortal beschrieben, aber nur bei

8 % pelvin, was die Frage nach der Qualität der Bildgebung aufwirft. Das Überleben der 15 % Patientinnen mit vermuteten paraaortalen LK-Metastasen wird nicht berichtet, wäre aber interessant zu wissen, da paraaortale Metastasen mit Fernmetastasen gleichgesetzt werden (pM_{1LYM}). Eingeschlossen wurde auch eine Patientin mit einem neuroendokrinen Tumor, die eine andere Therapie benötigt hätte.

Die onkologischen Ergebnisse, insbesondere das OS, decken sich mit den gepoolten Daten der Anfang 2000er-Jahre [8]. Sie sind auch durch den Einsatz der 3D-geplanten BT nicht besser als die der historischen Kollektive. Die aufgrund der hohen Strahlendosen sehr gute lokale (zervikale) Kontrolle setzt sich also hier nicht um in ein, im Vergleich zu den erwähnten historischen Vergleichen, verbessertes Überleben. Dies ist zwei Aspekten geschuldet:

- Zunächst wären ca. 30 % Upstagings zu erwarten gewesen [9]. Da die klinischen FIGO-Stadien das Ausmaß der Erkrankung eigentlich unterschätzen, führen sie zu onkologischen Ergebnissen, die eher höheren Stadien zuzuordnen sind. Die bildgebende Beurteilung der LK-Situation anhand von CT bzw. PET-CT sind eben leider noch recht unsicher [10]. Dass ein PET-CT zur Verfügung stand und genutzt wurde, aber kein MRT, verwundert vor diesem Hintergrund den Leser schon stark. Auch wurde kein operatives Staging durchgeführt, was die mitgeteilten Ergebnisse positiv beeinflusst hätte.
- Außerdem zeigen die Patientinnen, die bereits im CT auffällige LK hatten, in der vorliegenden Arbeit ein dramatisch schlechteres DFS als jene Patientinnen mit bildgebend negativen LK. Die auf makroskopisch vergrößerte LK verabreichten 60 Gy waren also nicht ausreichend, um den vitalen Tumor völlig zu sterilisieren. Eine systematische Lymphonodektomie hätte hier ggf. auch zu einer Verbesserung beitragen können [11–13].

Diese immer noch aktuelle Diskussion einer bislang unbeantworteten Frage wird von den Autoren völlig ignoriert, hätte aber zur Vollständigkeit beigetragen. Wenn man die gute lokale Kontrolle in der Zervix den eher mäßigen Gesamtüberlebensraten gegenüberstellt, ist nach dem Wirkpotential der Systemtherapie bei den Hochrisikopatientinnen zu fragen; auch diesen Aspekt vermisst man in der Diskussion der Arbeit völlig [14–16].

Schließlich bleiben die Indikationen für eine interstitielle Spickung unklar, zumal kein MRT zum Beginn der BT durchgeführt wurde. Das Kriterium „large residual disease“ entspringt wahrscheinlich stark dem subjektiven Eindruck des Untersuchers, ist also untersucherabhängig unscharf.

Die berichteten Toxizitäten sind nur schwer einzuordnen, da weder Planoptimierungskriterien noch „dose constraints“ verraten werden. Lediglich werden die D2cc des Rektums und der Blase, in der Referenzpublikation aber Rektumwand und Blasenwand [17], dokumentiert. Hier ak-

zeptieren die Autoren Dosen, die mit einem >10%igen Risiko für eine Toxizität am Rektum vom Grad 2–4 korrelieren. Hierauf wird von den Autoren nicht eingegangen, auch nicht auf wichtige Publikationen zur therapiebedingten Toxizität und deren Diskussion [18–20].

Verglichen werden die Spättoxizitäten mit einer früheren, für den Vergleich ungeeigneten Publikation der eigenen Arbeitsgruppe [2]. Diese hatte die Ergebnisse der Radiochemotherapie ± Hyperthermie randomisiert untersucht. Diese Daten sind nur insofern interessant, als sie im randomisierten Vergleich keinen Effekt der zusätzlichen Hyperthermie auf die lokale Kontrolle, das DFS und das OS zeigten.

Fazit

Die vorliegende Arbeit suggeriert an einem eigentlich ungeeigneten Patientenkollektiv, dass sich eine sehr gute lokale Kontrolle beim lokal fortgeschrittenen Zervixkarzinom auch mit einer CT-geplanten (statt MRT-geplanten) 3D-BT erzielen lässt.

Die hohen Raten an Fernmetastasen sind erwartungsgemäß von der soliden lokalen Kontrollrate nicht berührt. Dies stellt die eigentliche Herausforderung für die Zukunft dar, was von den Autoren hätte diskutiert werden müssen.

Übertragbar auf deutsche Verhältnisse sind die Ergebnisse nur eingeschränkt. Denn trotz aller oben besprochener Mängel der vorliegenden Arbeit muss man die homogene Therapie von >100 Patientinnen pro Jahr (!) innerhalb eines einzelnen Zentrums bewundern, in dem die Rate an durchgeführter simultaner Chemotherapie vorbildlich und die BT-Dosen suffizient waren. Diesen therapeutischen Standard kann man den Zervixkarzinompatientinnen in Deutschland nur wünschen.

Simone Marnitz, Köln

Interessenkonflikt S. Marnitz gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- Potter R, Haie-Meder C, Van Limbergen E, Barillot I, De Brabandere M, Dimopoulos J, Dumas I, Erickson B, Lang S, Nulens A et al (2006) Recommendations from gynaecological (GYN) GEC ESTRO working group (II): concepts and terms in 3D image-based treatment planning in cervix cancer brachytherapy-3D dose volume parameters and aspects of 3D image-based anatomy, radiation physics, radiobiology. *Radiother Oncol* 78(1):67–77
- Zolciak-Siwinska A, Piotrkowicz N, Jonska-Gmyrek J, Nicke-Psikuta M, Michalski W, Kawczynska M, Bijok M, Bujko K (2013) HDR brachytherapy combined with interstitial hyperthermia in locally advanced cervical cancer patients initially treated with concomitant radiochemotherapy – a phase III study. *Radiother Oncol* 109(2):194–199
- Vrdoljak E, Bodoky G, Jassem J, Popescu RA, Mardiak J, Pirker R, Cufer T, Beslija S, Eniu A, Todorovic V et al (2016) Cancer control in Central and Eastern Europe: current situation and recommendations for improvement. *Oncologist* 21(10):1183–1190
- Marnitz S, Kohler C, Rauer A, Schneider A, Budach V, Tsunoda A, Mangler M (2014) Patterns of care in patients with cervical cancer 2012: results of a survey among German radiotherapy departments and out-patient health care centers. *Strahlenther Onkol* 190(1):34–40
- Lin JF, Berger JL, Krivak TC, Beriwal S, Chan JK, Sukumvanich P, Monk BJ, Richard SD (2014) Impact of facility volume on therapy and survival for locally advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol* 132(2):416–422
- Showalter TN, Camacho F, Cantrell LA, Anderson RT (2016) Determinants of quality care and mortality for patients with locally advanced cervical cancer in Virginia. *Medicine (Baltimore)* 95(8):e2913
- Tergas AI, Neugut AI, Chen L, Burke WM, Hershman DL, Wright JD (2016) Radiation duration in women with cervical cancer treated with primary chemoradiation: a population-based analysis. *Cancer Invest* 34(3):137–147
- Beck T, Sukumvanich P, Rubatt J, Beriwal S, Zorn K, Richard S, Edwards R, Krivak T (2010) Impact of the National Cancer Institute's clinical announcement on cervical cancer survival. *Gynecol Oncol* 116(3):S56
- Kohler C, Mustea A, Marnitz S, Schneider A, Chiantera V, Ulrich U, Scharf JP, Martus P, Vieira MA, Tsunoda A (2015) Perioperative morbidity and rate of upstaging after laparoscopic staging for patients with locally advanced cervical cancer: results of a prospective randomized trial. *Am J Obstet Gynecol* 213(4):503.e1–503.e7
- Ramirez PT, Jhingran A, Macapinlac HA, Euscher ED, Munsell MF, Coleman RL, Soliman PT, Schmeler KM, Frumovitz M, Ramondetta LM (2011) Laparoscopic extraperitoneal para-aortic lymphadenectomy in locally advanced cervical cancer – a prospective correlation of surgical findings with positron emission Tomography/computed Tomography findings. *Cancer* 117(9):1928–1934
- Hong DG, Park NY, Chong GO, Cho YL, Park IS, Lee YS (2010) Survival benefit of laparoscopic surgical staging-guided radiation therapy in locally advanced cervical cancer. *J Gynecol Oncol* 21(3):163–168
- Marnitz S, Kohler C, Roth C, Fuller J, Bischoff A, Wendt T, Schneider A, Budach V (2007) Stage-adjusted chemoradiation in cervical cancer after transperitoneal laparoscopic staging. *Strahlenther Onkol* 183(9):473–478
- Marnitz S, Kohler C, Roth C, Fuller J, Hinkelbein W, Schneider A (2005) Is there a benefit of pretreatment laparoscopic transperitoneal surgical staging in patients with advanced cervical cancer? *Gynecol Oncol* 99(3):536–544
- Duenas-Gonzalez A, Zarba JJ, Patel F, Alcedo JC, Beslija S, Casanova L, Pattaranutaporn P, Hameed S, Blair JM, Barraclough H et al (2011) Phase III, open-label, randomized study comparing concurrent gemcitabine plus cisplatin and radiation followed by adjuvant gemcitabine and cisplatin versus concurrent cisplatin and radiation in patients with stage IIB to IVA carcinoma of the cervix. *J Clin Oncol* 29(13):1678–1685
- Kim HS, Kim MK, Kim HJ, Han SS, Kim JW (2012) Phase II study of consolidation chemotherapy after adjuvant or primary concurrent chemoradiation using paclitaxel and carboplatin to treat high-risk early-stage or locally advanced cervical cancer. *Cancer Res Treat* 44(2):97–103
- Tangjitgamol S, Katanyoo K, Laopaiboon M, Lumbiganon P, Manusirivithaya S, Supawattanabodee B (2014) Adjuvant chemotherapy after concurrent chemoradiation for locally advanced cervical cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 12:CD010401
- Georg P, Potter R, Georg D, Lang S, Dimopoulos JC, Sturdza AE, Berger D, Kirisits C, Dorr W (2012) Dose effect relationship for

- late side effects of the rectum and urinary bladder in magnetic resonance image-guided adaptive cervix cancer brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 82(2):653–657
18. Kirwan JM, Symonds P, Green JA, Tierney J, Collingwood M, Williams CJ (2003) A systematic review of acute and late toxicity of concomitant chemoradiation for cervical cancer. *Radiother Oncol* 68(3):217–226
 19. Moore K (2008) Vesicovaginal fistula formation in patients with stage IVA cervical carcinoma – response. *Gynecol Oncol* 109(3):429–430
 20. Moore KN, Gold MA, McMeekin DS, Zorn KK (2007) Vesicovaginal fistula formation in patients with Stage IVA cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 106(3):498–501

Einfluss von Dosis und Fraktionierung auf die kurativ intendierte Strahlentherapie nicht-kleinzelliger Bronchialkarzinome

Carsten Nieder¹

Online publiziert: 24. Januar 2017
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2017

Fragestellung und Hintergrund In der Behandlung der nichtoperablen und nicht für die Stereotaxie (SBRT) geeigneten nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinome (NSCLC) sind in den letzten Jahren vergleichsweise begrenzte Verbesserungen erzielt worden [1]. Die Radio- und Radiochemotherapie sind prinzipiell effektiv, bedürfen aber der Weiterentwicklung, um die lokale Kontrolle zu verbessern, wobei auch das häufig dosislimitierende Problem der Normalgewebetoleranz nicht aus den Augen gelassen werden darf [2]. Eine der wichtigen Fragen, die in klinischen Studien evaluiert werden, ist, inwieweit eine Dosisescalation das Überleben verbessert. Falls dieser Effekt in kleineren Studien nicht eindeutig ausgeprägt sein sollte, können Metaanalysen eine klarere Antwort liefern.

Material und Methodik Die kürzlich publizierte Metaanalyse der Universität Oxford inkludierte 21 Studien mit 3795 Patienten, die zur Klärung der oben genannten Frage zwischen 1982 und 2011 randomisiert worden waren [3]. In 11 Studien war die Randomisierung vor dem Jahr 2000 abgeschlossen worden. Hauptsächlich lag ein Stadium III vor. Der Auswertung lag die biologisch effektive Dosis von insgesamt 25 Studienarmen zugrunde, davon setzten 12 die Hyperfraktionierung ein. Die Gesamtdosis wurde in 2-Gy-Äquivalentdosen umgerechnet, und zwar zeitkor-

rigiert (EQD2T). Folgende Annahmen lagen der Berechnung zugrunde: α/β -Wert 10 Gy, Beginn der Repopulation nach 21 Tagen, notwendige Dosis, um die Repopulation auszugleichen, 0,6 Gy. Lediglich 7 Studien hatten auch eine Chemotherapie in das Behandlungskonzept integriert, wobei eine simultane Therapie in 5 Studien durchgeführt worden war. Unter den analysierten Studien waren z. B. CHART, CHARTWEL, RTOG 83-11 und die zuletzt viel diskutierte, weil negative RTOG 06-17 [4]. Es wurde nicht auf die individuellen Patientendaten zurückgegriffen.

Ergebnisse Die alleinige dosiseskalierte Strahlentherapie führte zu einem signifikant längeren medianen Überleben (Survival Ratio 1,13; 95 %-Konfidenzintervall (KI) 1,04–1,22; Überlebensgewinn zirka 2 Monate). Bei simultaner Chemotherapie verkürzte die Dosisescalation dagegen das Überleben signifikant (Survival Ratio 0,83; 95 %-KI 0,71–0,97). Bei sequenzieller Chemotherapie war das Resultat nicht eindeutig, da nur 2 Studien mit insgesamt 179 Patienten vorlagen. Fünf der Studien mit alleiniger Strahlentherapie hatten im niedriger dosierten Arm bereits eine relativ hohe EQD2T $\geq 53,5$ Gy verschrieben und trotzdem eine Differenz von mehr als 10 Gy zum höher dosierten Arm. Hier wurde das mediane Überleben um den Faktor 1,87 verbessert (95 %-KI 1,47–2,38; Gewinn zirka 1 Jahr). Dieser Effekt der Dosisescalation zeigte sich deutlicher bei Studien, die in China durchgeführt worden waren (insgesamt 8 der 21 Studien kamen aus China). Es spielte keine Rolle, ob eine Hyperfraktionierung oder aber andere Arten der Dosisescalation gewählt worden waren.

Schlussfolgerung der Autoren Bei simultaner Gabe von Chemo- und Strahlentherapie ist eine Dosisescalation ungünstig. Dagegen sollte sie bei einer alleinigen Strahlentherapie eingesetzt werden. Eine Obergrenze der Dosiseskala-

Originalpublikation Ramroth J, Cutter DJ, Darby SC et al (2016) Dose and fractionation in radiation therapy of curative intent for non-small cell lung cancer: meta-analysis of randomized trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 96:736–747

✉ Prof. Dr. med. Carsten Nieder
carsten.nieder@nlsh.no

¹ Dept. of Oncology and Palliative Medicine, Nordland Hospital Trust, Prinsensgate 164, 1480, 8092 Bodø, Norwegen

tion ab der die positiven Effekte abnehmen, wurde nicht identifiziert.

Kommentar

Willner et al. veröffentlichten im Jahr 2002 eine Auswertung von 192 einzelnen Läsionen bei 135 Patienten mit NSCLC, die mit einer durchschnittlichen Dosis von 59,9 Gy bestrahlt worden waren [5]. Nach 2 Jahren betrug die lokale Kontrollrate für Tumoren <50 ccm, 50–200 ccm und >200 ccm jeweils 51 %, 22 % und 10 % ($p = 0,02$). Bezogen auf die Gesamtdosis lag die 2-Jahres-Kontrollrate bei 28 % für Dosen ≤ 60 Gy und bei 43 % für Dosen >60 Gy ($p < 0,001$). Für 147 Tumoren <100 ccm verbesserte sich die lokale Kontrollrate auf 51 %, wenn mehr als 60 Gy appliziert wurden. Für größere Tumoren konnte keine Dosis-Effekt-Beziehung festgestellt werden. In einer randomisierten Phase-II-Studie von Nyman et al. erhielten Patienten mit einem NSCLC im Stadium I, bei denen eine Operation kontraindiziert war, in einem Arm eine konventionelle 7-wöchige Strahlentherapie bis 70 Gy [6]. Nach 2 Jahren betrug das progressionsfreie Überleben 54 %. Auf der Basis strahlenbiologischer Prinzipien müsste dieses Ergebnis durch eine Dosisescalation und/oder Verkürzung der Gesamtbehandlungszeit zu verbessern sein. In der Tat publizierten De Ruyscher et al. eine Variante des CHART-Regimes, die einer konventionellen Strahlentherapie von zirka 80 Gy entspricht (68,4 Gy in 38 Fraktionen über 25 Tage, 2-mal 1,8 Gy täglich; [7]). Lediglich 25 % der Patienten entwickelten ein Lokalrezidiv, obwohl die Stadien I–III inkludiert waren. Es erscheint unrealistisch, wenn sehr viel höhere lokale Kontrollraten erwartet werden, da die Normalgewebetoleranz von Lunge, Ösophagus, Herz, Trachea und der großen Blutgefäße die Applikation einer hohen EQD2 bei großen Tumorumfängen verunmöglichen. Außerdem lässt sich das Problem der extrathorakalen Mikrometastasierung nicht ausschließlich mit einer lokalen Therapieform angehen. Chen et al. (2006) inkludierten Patienten mit inoperablen T1–3N0M0-Tumoren (alle NSCLC) in eine prospektive Dosisescalationsstudie [8]. Es wurde eine 3D-konformale alleinige Strahlentherapie appliziert (Gesamtdosis 63–102,9 Gy mit Einzeldosen von 2,1 Gy). Höhere Dosen waren mit einem besseren Überleben assoziiert (Hazard Ratio pro Gy 0,97). Das bedeutet, dass eine Erhöhung der Dosis um 1 Gy eine 3 %ige Reduktion des Risikos bewirkte, am Tumor zu versterben.

Das Ergebnis der hier kommentierten Metaanalyse, die nur auf das Überleben und nicht auf die lokale Kontrolle fokussierte [3], wird mit den oben zitierten Beobachtungen verständlich. Die alleinige Strahlentherapie sollte daher dosiseskaliert mit einer Dosis erfolgen, die biologisch effektiver als 70 Gy in konventioneller Fraktionierung ist. Voraus-

setzung ist allerdings, dass die publizierten Toleranzdosen für die Normalgewebe eingehalten werden. Die Definition der solcherart optimierten Dosis und Fraktionierung muss aber mit prospektiven Studien erfolgen.

Wie lässt sich nun erklären, dass die Kombination aus simultaner Chemotherapie, deren rationale und strahlensensibilisierende Wirkung gut dokumentiert sind, und Dosisescalation das Überleben tatsächlich verschlechtert? Denn eigentlich müsste ja gerade bei Patienten, deren Mikrometastasen effektiv behandelt werden, eine bessere lokale Kontrolle in ein besseres Überleben münden. Grund ist wohl in erster Linie die erhöhte Rate an unerwünschten Nebenwirkungen, die z. B. dazu führen können, dass die Strahlentherapie unterbrochen oder vorzeitig beendet werden muss. Tracheoösophageale Fisteln oder Blutungen können im weiteren Verlauf auftreten. Hier passt aber nicht ins Bild, dass eine andere Metaanalyse bei simultaner Radiochemotherapie keinen Einfluss der Gesamtdosis auf die Rate therapiebedingter Todesfälle innerhalb von 30 Tagen nach Ende der Behandlung feststellen konnte (<66 Gy vs. ≥ 66 Gy; 1,06 % vs. 1,31 %; $p = 0,6$; [9]). Möglicherweise sind später auftretende Ereignisse oder Therapieunterbrechungen in diesem Zusammenhang wichtiger.

Die Ergebnisse des 74-Gy-Arms der RTOG-06-17-Studie [4], die aufgrund ihrer Patientenzahl auch die Resultate der Metaanalyse stark bestimmte, führen glücklicherweise nicht dazu, dass jegliche Forschung zum Thema optimale Radiochemotherapie auf Eis gelegt wird [10]. Allerdings müssen die Protokolle höchsten Anforderungen an die Patientenselektion, die Erfahrung der Studienzentren und die Qualität der Bestrahlungspläne genügen. Die verfügbaren Technologien und die Möglichkeit der adaptiven Behandlung bzw. Dosisescalation nur auf bestimmte biologisch besonders relevante Teile des Zielvolumens dürften dazu beitragen, dass eine sichere Dosisescalation in Kombination mit der Chemotherapie in Zukunft vielleicht doch angeboten werden kann.

In einer retrospektiven Analyse der National Cancer Database mit über 30.000 Patienten im Stadium III war die Dosisescalation über 60 Gy hinaus bei einer Radiochemotherapie mit einem verbesserten Überleben vergesellschaftet [11]. Ein Plateau der Dosis-Wirkungs-Beziehung wurde identifiziert, denn mit Dosen ≥ 71 Gy wurde im Vergleich zu 66–70 Gy keine weitere Verbesserung mehr gesehen. Kritisch wäre in diesem Kontext zu bemerken, dass die Methode der Metaanalysen nicht nur Vorteile hat, sondern dass, bedingt durch die Heterogenität der inkludierten Studien, die Inklusion oder Exklusion elektiver Lymphknotenstationen in die Zielvolumina und die erheblichen Änderungen des Stagings und der Behandlungstechniken in den letzten 25 Jahren – im übertragenen Sinn auch veraltete Rosinenbomber mit modernen Jumbojets gepoolt – zu einem mittleren Effekt verarbeitet werden.

Fazit

Die alleinige Strahlentherapie beim NSCLC sollte dosisesskaliert mit einer Dosis erfolgen, die biologisch effektiver ist als 70 Gy in konventioneller Fraktionierung, und die bekannten Normalgewebetoleranzdosen einhalten. Insbesondere bei geringem Fernmetastasierungsrisiko (z. B. von Plattenepithelkarzinomen im niedrigen N-Stadium) dürften die Patienten von einer verbesserten lokalen Kontrolle profitieren. Für die Radiochemotherapie liegen bisher keine eindeutigen Hinweise für eine Verbesserung des Überlebens mit Dosen von über 70 Gy vor. In jedem Fall sollten Anstrengungen unternommen werden, das Zielvolumen richtig zu definieren und die verschriebene Dosis trotz Atemverschieblichkeit auch anatomisch korrekt zu applizieren (IGRT).

Carsten Nieder, Bodø, Norwegen

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

Literatur

- Baker S, Dahele M, Lagerwaard FJ, Senan S (2016) A critical review of recent developments in radiotherapy for non-small cell lung cancer. *Radiat Oncol* 11:115. doi:[10.1186/s13014-016-0693-8](https://doi.org/10.1186/s13014-016-0693-8)
- 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
- Ramroth J, Cutter DJ, Darby SCJ et al (2016) Dose and fractionation in radiation therapy of curative intent for non-small cell lung cancer: meta-analysis of randomized trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 96:736–747
- Bradley JD, Paulus R, Komaki R et al (2015) Standard-dose versus high-dose conformal radiotherapy with concurrent and consolidation carboplatin plus paclitaxel with or without cetuximab for patients with stage IIIA or IIIB non-small-cell lung cancer (RTOG 0617): a randomised, two-by-two factorial phase 3 study. *Lancet Oncol* 16:187–199
- Willner J, Baier K, Caragiani E et al (2002) Dose, volume, and tumor control prediction in primary radiotherapy of non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 52:382–389
- Nyman J, Hallqvist A, Lund JÅ et al (2016) SPACE – A randomized study of SBRTvs conventional fractionated radiotherapy in medically inoperable stage I NSCLC. *Radiother Oncol* 121:1–8
- De Ruyscher D, Wanders R, van Haren E et al (2008) HI-CHART: a phase I/II study on the feasibility of high-dose continuous hyperfractionated accelerated radiotherapy in patients with inoperable non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 71:132–138
- Chen M, Hayman JA, Ten Haken RK et al (2006) Long-term results of high-dose conformal radiotherapy for patients with medically inoperable T1-3N0 non-small-cell lung cancer: is low incidence of regional failure due to incidental nodal irradiation? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 64:120–126
- Zhao J, Xia Y, Kaminski J et al (2016) Treatment-related death during concurrent chemoradiotherapy for locally advanced non-small cell lung cancer: a meta-analysis of randomized studies. *PLOS ONE* 11:e0157455
- Zschaecck S, Simon M, Löck S et al (2016) PRONTOX – proton therapy to reduce acute normal tissue toxicity in locally advanced non-small-cell lung carcinomas (NSCLC): study protocol for a randomised controlled trial. *Trials* 17:543
- Brower JV, Amini A, Chen S et al (2016) Improved survival with dose-escalated radiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer: analysis of the National Cancer Database. *Ann Oncol* 27:1887–1894