



# Lokoregionale Tiefenhyperthermie verbessert das krankheitsspezifische Gesamtüberleben in Kombination mit einer neoadjuvanten Chemotherapie bei Hochrisiko-Weichteilsarkomen

Franziska Eckert<sup>1</sup> · Daniel Zips<sup>2</sup>

Online publiziert: 7. Juni 2018  
© Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2018

**Hintergrund** In einer prospektiven, randomisierten Phase-III-Studie hatte sich im Vergleich von neoadjuvanter Chemotherapie, gefolgt von (Radiotherapie und) Resektion mit neoadjuvanter hyperthermer Chemotherapie, gefolgt von gleicher Lokalthherapie, ein verbessertes krankheitsfreies Überleben gezeigt [3]. Die vorliegende Arbeit untersucht mit einem Follow-up von 10 Jahren den Einfluss auf das krankheitsspezifische Gesamtüberleben.

**Methode** In die randomisierte Studie wurden 341 Patienten mit einem Hochrisiko-Weichteilsarkom (größer 5 cm, Grad 2 und 3, tiefer Sitz) eingeschlossen. In einer Intention-to-treat-Analyse wurden 329 Patienten ausgewertet. Randomisiert wurde zwischen Chemotherapie mit Doxorubicin, Ifosfamid und Etoposid und derselben Chemotherapie, begleitet von regionaler Hyperthermie. Danach folgte die Lokalthherapie mit (Strahlentherapie und) Operation.

**Ergebnisse** Das krankheitsspezifische Überleben der Studienpopulation wurde 8 Jahre nach dem Ende der Rekrutierung und nach Erreichen der statistischen Vorgaben evaluiert. Es zeigten sich ein signifikant besseres 5- und 10-

Jahres-Überleben (62,7% vs. 51,3% und 52,6% vs. 42,7%;  $p=0,04$ ) für die mit Chemotherapie und lokoregionaler Hyperthermie behandelten Patienten, auch in der multivariaten Analyse ( $p=0,02$ ). Lokale Kontrolle und krankheitsfreies Überleben unterschieden sich ebenfalls signifikant. Die Post-hoc-Analyse zeigte eine Tendenz zu verbessertem Überleben in nahezu allen Subgruppen.

**Schlussfolgerung der Autoren** Als erste randomisierte Phase-III-Studie liefert die Arbeit eine robuste Evidenz für eine Verbesserung des krankheitsspezifischen Gesamtüberlebens durch die Kombination von neoadjuvanter Chemotherapie mit lokoregionaler Hyperthermie bei Patienten mit einem Hochrisiko-Weichteilsarkom. Die lokoregionale Hyperthermie sollte einen festen Platz in der multimodalen neoadjuvanten Therapie von Weichteilsarkomen haben und entsprechend in den Leitlinien berücksichtigt werden.

## Kommentar

Die Diagnostik und Therapie von Hochrisiko-Weichteilsarkomen stellt eine interdisziplinäre Herausforderung dar und erfolgt meist an spezialisierten Zentren. Die Grundlage bildet eine optimale Lokalthherapie mit, wenn möglich, Resektion sowie bei Extremitätensarkomen in den meisten Fällen zusätzlicher Strahlentherapie, die neoadjuvant (mit 45–50 Gy) oder adjuvant (mit 50 Gy und Boost bis 66 Gy) erfolgt. Der Stellenwert der Strahlentherapie ist für retroperitoneale Sarkome umstritten. Aufgrund der Risikoorgane ist eine Bestrahlung meist nur neoadjuvant sinnvoll möglich. Viele Zentren erwägen insbesondere bei jungen Patienten, großen Tumoren und hohem Grading zusätzlich zur Bestrahlung eine neoadjuvante Chemotherapie. Zielgerichtete Substanzen werden bislang nur in der Palliativsituation unter Berücksichtigung der Histologie eingesetzt [1].

Das Nutzen-Risiko-Verhältnis der neoadjuvanten Chemotherapie muss für den einzelnen Patienten individuell

**Originalpublikation** Issels RD, Lindner LH, Verweij J et al (2018) Effect of neoadjuvant chemotherapy plus regional hyperthermia on long-term outcomes among patients with localized high-risk soft tissue sarcoma: the EORTC 62961-ESHO 95 randomized clinical trial. *JAMA Oncol* <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.4996>

PD Dr. Franziska Eckert  
franziska.eckert@med.uni-tuebingen.de

✉ Prof. Dr. Daniel Zips  
daniel.zips@med.uni-tuebingen.de

<sup>1</sup> Klinik für Radioonkologie, Zentrum für Weichteilsarkome, GIST und Knochentumoren (ZWS), Universitätsklinikum Tübingen, Hoppe-Seyler-Str. 3, 72076 Tübingen, Deutschland

<sup>2</sup> Klinik für Radioonkologie, Universitätsklinikum Tübingen, Hoppe-Seyler-Str. 3, 72076 Tübingen, Deutschland

abgewogen werden. Eine Metaanalyse zweier randomisierter europäischer Studien hatte die Rolle der neoadjuvanten Chemotherapie untersucht und eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens, jedoch nicht des Gesamtüberlebens gezeigt [2]. Der Effekt bestand vor allem für marginal resezierte Tumoren ohne Angabe zur additiven Strahlentherapie. Die Autoren schließen aus den Daten, dass die neoadjuvante Chemotherapie kein Standard sei, sondern individuell für einzelne Patienten zu erwägen ist.

In der hier diskutierten Arbeit wird der Effekt einer zusätzlichen lokoregionalen Hyperthermie randomisiert in einer Patientenkohorte evaluiert, in der alle Patienten eine zur Lokaltherapie additive Chemotherapie mit einem zum Zeitpunkt des Studienbeginns etablierten Chemotherapieprotokoll (Doxorubicin, Ifosfamid und Etoposid) erhalten hatten. Bereits 2010 war von derselben Arbeitsgruppe (Issels und Mitarbeitern, [3]) ein verbessertes krankheitsfreies Überleben nach hyperthermer Chemotherapie berichtet worden. Der Effekt (ebenso wie eine verbesserte lokale Kontrolle) war auch für retroperitoneale Sarkome nachweisbar [4]. Die vorliegende Arbeit zeigt nun auch nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 11,3 Jahren univariat und multivariat ein verbessertes krankheitsspezifisches Gesamtüberleben von 52,6% versus 42,7% nach 10 Jahren [5]. Das verbesserte krankheitsspezifische Überleben zeigte sich in allen Subgruppen einschließlich der Nichtextremitätensarkome, jedoch ohne statistische Signifikanz. So stellt die hier kommentierte Studie einen Meilenstein in der klinischen Forschung zum Stellenwert der Hyperthermie in der Onkologie dar.

Herauszuheben sind die hohe Fallzahl, die Qualitätssicherung und die lange Nachbeobachtungszeit. Auch wenn sich aus heutiger Perspektive der Standard der Chemotherapie geändert hat [6], sind die Daten von hoher klinischer Relevanz. Die Ergebnisse der Kontrollgruppe sind mit den Daten der relevanten Metaanalyse anderer Studien vergleichbar und entsprechen dem heutigen Standard [2]. Der therapeutische Effekt der regionalen Hyperthermie in der vorliegenden Studie ist mit einer Verbesserung des krankheitsspezifischen Überlebens um 26% als substanzial auch im Vergleich zu anderen Therapieoptimierungen in der Behandlung von Sarkomen einzuschätzen. Trotz der Notwendigkeit einer weiteren klinischen Evaluation und Optimierung sollte aufgrund dieser Evidenzlage und der Größe des Effekts die qualitätsgesicherte regionale Hyperthermie als Bestandteil der neoadjuvanten Therapie von Patienten mit adulten Weichteilsarkomen berücksichtigt werden. In einer Subgruppenanalyse zur zusätzlichen Strahlentherapie, die bei einem Teil der Patienten eingesetzt wurde, zeigt sich der Effekt der Strahlentherapie zur Verhinderung eines Lokalrezidivs in beiden Studienarmen, vor allem bei Vorliegen einer R1-Situation. Diese Beobachtung steht in Einklang mit unseren prospektiv erhobenen monozentrischen Daten, die

nach multimodaler Therapie mit Strahlen(chemo)therapie und simultaner regionaler Hyperthermie eine lokoregionale Kontrollrate von 88% nach 1,5 Jahren zeigen [7].

Wichtige weitere Forschungsaspekte sind die Identifizierung prädiktiver Marker sowie die Evaluation temperaturaktivierter Nanopartikel und immunmodulatorischer Effekte der Hyperthermie [6]. Der strahlen- und chemosensibilisierende Effekt der regionalen Tiefenhyperthermie scheint unabhängig von der Tumorentität zu sein, so dass eine weitere Evaluation auch bei anderen Tumorerkrankungen vielversprechend wäre (z. B. in der Phase-III-Studie beim resezierten Pankreaskarzinom [NCT01077427] oder in der Phase-II-Studie beim fortgeschrittenen bzw. rezidierten Rektumkarzinom [NCT01716949]; [8]).

## Fazit

Die vorliegenden Daten der großen randomisierten Issels-Studie sind ein therapeutischer Meilenstein in der multimodalen Therapie von lokoregional begrenzten Weichteilsarkomen. Durch die Hinzunahme der regionalen Tiefenhyperthermie zur neoadjuvanten Chemotherapie und additiven Radiotherapie wird das krankheitsspezifische Überleben bei Patienten mit Hochrisiko-Weichteilsarkomen substanzial verbessert. Der Stellenwert der Hyperthermie wird dadurch nochmals deutlich erhöht. Die lokoregionale Tiefenhyperthermie simultan zur Strahlen- und/oder Chemotherapie sollte in den Leitlinien zur multimodalen neoadjuvanten Therapie von Weichteilsarkomen verankert werden.

*Franziska Eckert und Daniel Zips, Tübingen*

**Interessenkonflikt** Die Klinik für Radioonkologie des Universitätsklinikums Tübingen, an der F. Eckert und D. Zips tätig sind, hat von der Fa. Sennewald finanzielle Unterstützung für Fortbildungsveranstaltungen erhalten.

## Literatur

1. Blay JY, Brahmi M, Ray-Coquard I (2017) European Journal of Cancer's Biennial report on soft tissue and visceral sarcomas or the rapid evolution of treatment concepts in sarcomas. *Eur J Cancer* 70:83–86
2. Le Cesne A et al (2014) Doxorubicin-based adjuvant chemotherapy in soft tissue sarcoma: pooled analysis of two STBSG-EORTC phase III clinical trials. *Ann Oncol* 25(12):2425–2432
3. Issels RD et al (2010) Neo-adjuvant chemotherapy alone or with regional hyperthermia for localised high-risk soft-tissue sarcoma: a randomised phase 3 multicentre study. *Lancet Oncol* 11(6):561–570
4. Angele MK et al (2014) Effectiveness of regional hyperthermia with chemotherapy for high-risk retroperitoneal and abdominal soft-tissue sarcoma after complete surgical resection: a subgroup analysis of a randomized phase-III multicenter study. *Ann Surg* 260(5):749–754 (discussion 754–6)

5. Issels RD et al (2018) Effect of neoadjuvant chemotherapy plus regional hyperthermia on long-term outcomes among patients with localized high-risk soft tissue sarcoma: the EORTC 62961-ESHO 95 randomized clinical trial. *Jama Oncol*. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.4996>
6. Dewhirst MW, Kirsch D (2018) Technological advances, biologic rationales, and the associated success of chemotherapy with hyperthermia in improved outcomes in patients with sarcoma. *JAMA Oncol*. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.4941>
7. Eckert F et al (2017) Radiotherapy and hyperthermia with curative intent in recurrent high risk soft tissue sarcomas. *Int J Hyperthermia*. 2017 Sep 5:1–8. <https://doi.org/10.1080/02656736.2017.1369174>.
8. Killock D (2018) Sarcoma: local hyperthermia improves survival. *Nat Rev Clin Oncol*. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2018.38>



# Keine Überlegenheit der Protonentherapie gegenüber der IMRT beim lokal fortgeschrittenen NSCLC

Almut Dutz<sup>1,2</sup> · Esther G. C. Troost<sup>1,2,3,4,5,6</sup> · Steffen Löck<sup>1,3,4,5</sup>

Online publiziert: 1. Juni 2018

© Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2018

**Hintergrund** Inoperable und lokal fortgeschrittene nicht-kleinzellige Bronchialkarzinome (NSCLC) werden standardgemäß mit einer simultanen Radiochemotherapie behandelt. Die Bestrahlung erfolgt dabei als intensitätsmodulierte Photonentherapie (IMRT). Planungsstudien zu Protonentherapie mit passiver Feldformung (PSPT) zeigten eine deutlich geringere Strahlenbelastung des gesunden Lungengewebes im Vergleich zur IMRT [1]. In dieser Arbeit untersuchten die Autoren die Hypothese, dass die Lungentoxizität (Strahlenpneumonitis, RP) nach PSPT geringer ist, ohne die Tumorkontrolle zu gefährden.

**Patienten und Methoden** Unter Annahme einer RP-Wahrscheinlichkeit von 15 % (IMRT) bzw. 5 % (PSPT) ein Jahr nach Bestrahlung und bei einer Rezidivwahrscheinlichkeit von jeweils 25 % sollten 150 Patienten randomisiert wer-

den. Das verwendete Bayes-Studiendesign schließt Patienten adaptiv mit erhöhter Randomisierungsrate in denjenigen Studienarm ein, welcher in der laufenden Studie die besseren Ergebnisse erzielt. Insgesamt wurden 272 für Radiochemotherapie geeignete Patienten zwischen 2009 und 2014 in der Studie behandelt. Eingeschlossene Tumorstadien waren NSCLC-Stadien IIB–IIIB, Stadium IV mit einer einzelnen Hirnmetastase und lokal oder mediastinal rezidierte NSCLC nach Operation. Für jeden Patienten wurden ein IMRT- sowie ein PSPT-Bestrahlungsplan mit einer verschriebenen Dosis von 74 oder 66 Gy erstellt, welcher bei PSPT mit der relativen biologischen Wirksamkeit von Protonen gewichtet wurde. Auswahlkriterium für die applizierte Gesamtdosis war die Einhaltung der Grenzwerte für die Lungenbelastung in beiden Plänen. Für 181 Patienten erfüllten die Bestrahlungspläne beider Modalitäten die Kriterien, sodass diese randomisiert werden konnten. Gemäß Protokoll wurden 149 Patienten behandelt (IMRT: 92, PSPT: 57). Als primärer kombinierter Endpunkt der randomisierten Studie wurde das erste Auftreten einer RP vom Grad  $\geq 3$  oder das Auftreten eines Lokalrezidivs innerhalb eines Jahres betrachtet.

**Originalpublikation** Liao Z, Lee JJ, Komaki R, Gomez DR et al (2018) Bayesian adaptive randomization trial of passive scattering proton therapy and intensity-modulated photon radiotherapy for locally advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.74.0720>

✉ PD Dr. Steffen Löck  
steffen.loeck@oncoray.de

- <sup>1</sup> OncoRay - Nationales Zentrum für Strahlenforschung in der Onkologie, Medizinische Fakultät und Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden, Technische Universität Dresden, Dresden, Deutschland
- <sup>2</sup> Helmholtz-Zentrum Dresden - Rossendorf, Institute of Radiooncology – OncoRay, Dresden, Deutschland
- <sup>3</sup> Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radiooncologie, Medizinische Fakultät und Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden, Technische Universität Dresden, Dresden, Deutschland
- <sup>4</sup> Deutsches Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK), Standort Dresden, Dresden, Deutschland
- <sup>5</sup> Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), Heidelberg, Deutschland
- <sup>6</sup> Nationales Centrum für Tumorerkrankungen (NCT), Standort Dresden, Dresden, Deutschland

**Ergebnisse** Die PSPT reduzierte die mittlere Herzdosis signifikant ( $p=0,002$ ), während in der mittleren Lungen- und Ösophagusdosis keine Unterschiede zur IMRT auftraten. Eine RP vom Grad  $\geq 3$  entwickelten 12 Patienten, je 6 pro Studienarm (IMRT: 6,5%, PSPT: 10,5%;  $p=0,537$ ). Lokalrezidive traten ähnlich häufig in beiden Armen auf (IMRT: 10,9%, PSPT: 10,5%;  $p=1,0$ ). Damit ergab sich kein signifikanter Unterschied im primären kombinierten Endpunkt (IMRT: 17,4%, PSPT: 21,1%;  $p=0,175$ ). Das mediane Gesamtüberleben betrug 29,5 Monate im IMRT-Arm und 26,1 Monate im PSPT-Arm. Explorativ wurden die Patienten je nach Einschlusszeitpunkt in zwei Subgruppen eingeteilt, vor bzw. nach der Hälfte der Studiendauer. Die klinischen Eigenschaften der Tumoren unterschieden sich im IMRT-Arm nicht signifikant zwischen den Zeitintervallen, während in der späten PSPT-Gruppe signifikant häufiger Adenokarzinome und kleinere Tumorumfänge

na auftraten. Im IMRT-Arm wurden während der gesamten Studiendauer RP vom Grad  $\geq 3$  beobachtet, im PSPT-Arm hingegen traten alle sechs derartigen Ereignisse ausschließlich in der ersten Studienhälfte auf. Cox-Regressionen zeigten, dass der Zeitpunkt des Studieneinschlusses sowie die mittlere Lungendosis und  $V_{10Gy}$  (mit 10 Gy bestrahltes Lungenvolumen) signifikant mit dem Auftreten des kombinierten Endpunkts korrelierten.

**Schlussfolgerung der Autoren** Bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem NSCLC konnte kein Unterschied in der Häufigkeit von RP Grad  $\geq 3$  oder dem Auftreten von Lokalrezidiven zwischen IMRT und PSPT nachgewiesen werden. Die Reduktion der mittleren Herzdosis unter PSPT könnte Vorteile hinsichtlich der Kardiotoxizität haben. Das Outcome verbesserte sich im Verlauf der Studie in beiden Armen, deutlich stärker jedoch im PSPT-Arm, was mit einer Lernkurve des Personals bei der komplexeren Protonentherapie erklärt wurde.

## Kommentar

Die vorliegende Arbeit präsentiert die erste abgeschlossene randomisierte klinische Studie, die bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem NSCLC prospektiv Ergebnisse von IMRT mit PSPT vergleicht. Bislang wurden lediglich theoretische Planungsstudien und retrospektive Studien durchgeführt [1–3]. Daher liefert die präsentierte Studie einen wichtigen Beitrag zur Untersuchung der Eignung der Protonentherapie. Im Gegensatz zu retrospektiven Studien konnte jedoch kein Vorteil der Protonentherapie gegenüber der technisch ausgereiften IMRT nachgewiesen werden. Die beobachtete Häufigkeit von RP Grad  $\geq 3$  und Lokalrezidiven sowie das Gesamtüberleben entsprachen dabei anderen klinischen Studien zu lokal fortgeschrittenem NSCLC [4–6].

Randomisierte Studien zum Vergleich von Photonen- und Protonentherapie werden in der Literatur aus Praktikabilitätsgründen und ethischen Überlegungen oft kritisch betrachtet [7–11]. In theoretischen Planungsvergleichen konnte die Dosisbelastung von Normalgeweben unter Protonentherapie deutlich reduziert werden. Somit würde den Patienten im Photonentherapie-Arm eine potenziell nebenwirkungsärmere Therapie vorenthalten [1]. Das gewählte adaptive Bayes-Studiendesign zur Randomisierung der Patienten erhöht die ethische Vertretbarkeit, da nach den ersten eingeschlossenen Patienten (1:1-Randomisierung) die Zuordnung adaptiv mit einem höheren Gewicht in den Arm mit dem bis dahin besseren Outcome stattfindet [12–14]. Dieses Studiendesign ist somit für zukünftige randomisierte Vergleichsstudien zwischen Photonen- und Protonentherapie zu empfehlen.

Inhaltlich sollen einige Punkte überdies kurz beleuchtet werden.

1. Zunächst ist der Dosisvergleich in benachbarten Risikoorganen zwischen beiden Strahlungsmodalitäten kritisch zu sehen. Im PSPT-Arm wurden nämlich mehr Patienten mit der höheren Dosis von 74 Gy bestrahlt als im IMRT-Arm (IMRT: 66 Gy: 37 %, 74 Gy: 63 %; PSPT: 66 Gy: 25 %, 74 Gy: 75 %;  $p=0,12$ ). Die Protonentherapie konnte trotz leicht höherer verschriebener Gesamtdosis eine ähnliche Dosisbelastung erzielen wie die IMRT, was sich in nichtsignifikanten Dosisunterschieden der mittleren Lungen- und Ösophagusdosis ausdrückte. Die höhere Dosisverschreibung im PSPT-Arm könnte auch dazu führen, dass eine mögliche Reduktion von Nebenwirkungen bei gleicher Gesamtdosis nicht gezeigt werden konnte. Für eine quantitativere Aussage wäre es interessant, den Dosisvergleich jeweils einzeln für die mit 66 Gy und 74 Gy bestrahlten Patienten durchzuführen. Weitere unkontrollierte Faktoren stellen die Art der verwendeten Chemotherapie, die Ablehnung einer IMRT durch die Patienten sowie die Verweigerung der Kostenübernahme durch Krankenkassen für PSPT dar.
2. Des Weiteren erklären die Autoren die hohe Rate an RP im PSPT-Arm mit den dort verwendeten größeren Sicherheitssäumen, was zu größeren Hochdosisvolumina in der Lunge führt. Sie zeigen, dass im PSPT-Arm alle RP Grad  $\geq 3$  in der ersten Studienhälfte auftraten, während dies im IMRT-Arm über die gesamte Studiendauer der Fall war. Als Grund dafür führen die Autoren eine Lernkurve bei der Bestrahlungsplanung der komplexeren Protonentherapie an. Bei retrospektiven Neuplanungen konnten für die Hälfte der früh eingeschlossenen PSPT-Patienten mit RP Grad  $\geq 3$  niedrigere mittlere Lungendosen erzielt werden. Anfänglich wurden die Patienten mit ein bis zwei Feldern bestrahlt. Diese Praxis wurde jedoch im Studienverlauf verändert, sodass die Patienten gegen Studienende idealerweise mit drei Bestrahlungsfeldern behandelt wurden (persönliche Kommunikation). Eine andere plausible Erklärung für die zeitlich unterschiedliche Inzidenz der RP Grad  $\geq 3$  im PSPT-Arm könnte sein, dass die Tumolvolumina im ersten Studienabschnitt signifikant größer waren als im zweiten. Im IMRT-Arm hingegen waren sowohl die Tumolvolumina als auch das Auftreten von RP über die gesamte Studiendauer gleichmäßig verteilt.
3. Zudem wurde in der vorliegenden Arbeit die mittlere physikalische Lungendosis zwischen beiden Bestrahlungsmodalitäten verglichen. Eine Analyse der mittleren biologischen Lungendosis, deren Berechnung durch Hoffmann et al. [15] vorgestellt wurde, könnte jedoch für die Lunge als parallel organisiertes Organ sinnvoller sein. Die mittlere biologische Dosis steigt mit zunehmenden

der Varianz der Dosisverteilung im betrachteten Organ. PSPT und IMRT unterscheiden sich hinsichtlich der Heterogenität der Dosisverteilung grundlegend. Daher könnte bei PSPT eine höhere mittlere biologische Lungendosis appliziert werden als bei IMRT, trotz ähnlicher mittlerer physikalischer Dosen und gleicher Fraktionierungsschemata.

Der Stellenwert der Protonentherapie bei der Behandlung von Patienten mit NSCLC könnte sich in den kommenden Jahren neu etablieren. Die modernste Technologie der Protonentherapie ist die aktive Strahlformung (PB-SPT), bei der das Zielvolumen sukzessive mit einem Bleistiftstrahl abgetastet wird. Im Vergleich zur PSPT können hierbei auch Tumoren in komplexen anatomischen Positionen mit hoher Zielvolumenabdeckung bei gleichzeitiger Reduktion der mittleren Lungendosis bestrahlt werden. Dosisvergleichsstudien zeigten, dass PBSPT die Dosis in umliegenden gesunden Organen im Vergleich zu IMRT oder PSPT reduzieren kann [16–18]. Dennoch steht diese Art der Therapie vor besonderen Herausforderungen: erhöhte Reichweiteunsicherheiten aufgrund des hohen Dichteunterschieds zwischen Lungen- und Weichteilgewebe sowie Wechselwirkungseffekte zwischen der Bewegung des Bleistiftstrahls und der Atembewegung sind aktuell wichtiger Bestandteil der Forschung auf dem Gebiet der vierdimensionalen Bestrahlung mit Protonen [19]. Um Unterdosierungen im Tumor und Überdosierungen im gesunden Gewebe zu vermeiden, sind Techniken zur Verminderung der Bewegung des Zielvolumens sowie der umliegenden Organe für die PBSPT essenziell [20, 21].

## Fazit

Die vorliegende randomisierte Studie zeigte keine Überlegenheit der Protonentherapie gegenüber der IMRT hinsichtlich schwerer Lungentoxizitäten und lokaler Tumorkontrolle beim lokal fortgeschrittenen NSCLC. Die verbreitete Erwartung, dass die PSPT der konventionellen Strahlentherapie aufgrund der vorteilhafteren Dosisverteilung überlegen sei, findet keine Bestätigung. Dies zeigt eindrücklich die Notwendigkeit von kontrollierten klinischen Studien auch bei dieser Fragestellung. Weitere randomisierte Studien zum Vergleich der Protonen- und Photonentherapie befinden sich zurzeit in der Rekrutierungsphase, z. B. Studien über NSCLC im Stadium II–III (PRONTOX, NCT02731001 [22] und RTOG1308, NCT01993810), beim lokal fortgeschrittenen Brustkrebs (RADCOMP, NCT02603341) oder bei hepatozellulären Karzinomen (NCT03186898).

Almut Dutz, Esther G.C. Troost und Steffen Löck,  
Dresden

**Interessenkonflikt** A. Dutz, E.G.C. Troost und S. Löck geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

## Literatur

1. Roelofs E, Engelsman M, Rasch C et al (2012) Results of a Multicentric in Silico Clinical Trial (ROCOCO): comparing radiotherapy with photons and protons for non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 7:165–176
2. Higgins KA, O’Connell K, Liu Y et al (2017) National Cancer Database analysis of proton versus photon radiation therapy in non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 97:128–137
3. Wink KCJ, Roelofs E, Charles SB II et al (2018) Photons, protons or carbon ions for stage I non-small cell lung cancer: results of the multicentric ROCOCO in silico study. *Radiother Oncol*. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2018.02.024>
4. 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
5. Senan S, Brade A, Wang LH et al (2016) PROCLAIM: randomized phase III trial of pemetrexed-cisplatin or etoposide-cisplatin plus thoracic radiation therapy followed by consolidation chemotherapy in locally advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 34:953–962
6. Kong F, Ten Haken RK, Schipper M et al (2017) Effect of midtreatment PET/CT-adapted radiation therapy with concurrent chemotherapy in patients with locally advanced non-small-cell lung cancer: a phase 2 clinical trial. *JAMA Oncol* 3:1358–1365
7. Glimelius B, Montelius A (2007) Proton beam therapy – do we need the randomised trials and can we do them? *Radiother Oncol* 83:105–109
8. Bentzen SM (2008) Randomized controlled trials in health technology assessment: overkill or overdue? *Radiother Oncol* 86:142–147
9. Goitein M, Cox JD (2008) Should randomized clinical trials be required for proton radiotherapy? *J Clin Oncol* 26:175–176
10. Langendijk JA, Lambin P, De Ruysscher D, Widder J, Bos M, Verheij M (2013) Selection of patients for radiotherapy with protons aiming at reduction of side effects: the model-based approach. *Radiother Oncol* 107:267–273
11. Lühr A, von Neubeck C, Krause M, Troost EGC (2018) Relative biological effectiveness in proton beam therapy – current knowledge and future challenges. *Clin Transl Radiat Oncol* 9:35–41
12. Kadane JB, Seidenfeld T (1990) Randomization in a bayesian perspective. *J Stat Plan Inference* 25:329–345
13. Cheng Y, Shen Y (2005) Bayesian adaptive designs for clinical trials. *Biometrika* 92:633–646
14. Yin G, Lam CK, Shi H (2017) Bayesian randomized clinical trials: from fixed to adaptive design. *Contemp Clin Trials* 59:77–86
15. Hoffmann AL, Troost EGC, Huizenga H, Kaanders JHAM, Busink J (2012) Individualized dose prescription for hypofractionation in advanced non-small-cell lung cancer radiotherapy: an in silico trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 83:1596–1602
16. Kesarwala AH, Ko CJ, Ning H et al (2015) Intensity-modulated proton therapy for elective nodal irradiation and involved-field radiation in the definitive treatment of locally advanced non-small-cell lung cancer: a dosimetric study. *Clin Lung Cancer* 16:237–244
17. Register SP, Zhang X, Mohan R, Chang JY (2011) Proton stereotactic body radiation therapy for clinically challenging cases of

- centrally and superiorly located stage I non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 80:1015–1022
18. Zhang X, Li Y, Pan X et al (2010) Intensity-modulated proton therapy reduces the dose to normal tissue compared with intensity-modulated radiation therapy or passive scattering proton therapy and enables individualized radical radiotherapy for extensive stage II-IB non-small-cell lung cancer: a virtual clinical study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 77:357–366
  19. Chang JY, Zhang X, Knopf A et al (2017) Consensus guidelines for implementing pencil-beam scanning proton therapy for thoracic malignancies on behalf of the PTCOG Thoracic and Lymphoma Subcommittee. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 99:41–50
  20. Jakobi A, Perrin R, Knopf A, Richter C (2018) Feasibility of proton pencil beam scanning treatment of free-breathing lung cancer patients. *Acta Oncol* 57:203–210
  21. Grassberger C, Dowdell S, Sharp G, Paganetti H (2015) Motion mitigation for lung cancer patients treated with active scanning proton therapy. *Med Phys* 42:2462–2469
  22. 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



# Keine Verschlechterung der postoperativen Lebensqualität von Ösophaguskarzinompatienten durch neoadjuvante Radiochemotherapie

Moritz Luttke<sup>1</sup> · Nils Henrik Nicolay<sup>1</sup>

Online publiziert: 30. Mai 2018  
© Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2018

**Ziel der Arbeit** Die vorliegende Publikation der bereits bezüglich der onkologischen Endpunkte publizierten CROSS-Studie untersuchte den Einfluss der neoadjuvanten Radiochemotherapie (RCT) auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität im Vergleich mit der alleinigen Operation bei Patienten mit Ösophaguskarzinom.

**Patienten und Methode** In dieser multizentrischen Phase-III-Studie wurden Patienten mit Ösophaguskarzinomen oder Karzinomen des gastroösophagealen Übergangs randomisiert in die Therapiearme neoadjuvante RCT (Gesamtdosis 41,4Gy, begleitend Carboplatin und Paclitaxel wöchentlich) mit nachfolgender Operation oder alleinige Operation. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mit Hilfe der QLQ-C30- und QLQ-OES24-Fragebögen der European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) vor Therapiebeginn sowie postoperativ nach 3, 6, 9 und 12 Monaten erfasst. Patienten im neoadjuvanten RCT-Arm erhielten zusätzlich einen präoperativen Fragebogen. Körperliche Funktionsfähigkeit und Teilhabe sowie Probleme bei der Nahrungseinnahme wurden als primäre Endpunkte festgelegt. Sekundäre Endpunkte waren die globale Lebensqualität, Fatigue-Syndrom und emotionale Belastung.

**Originalpublikation** Noordman BJ, Verdam MGE, Lagarde SM et al (2018) Effect of neoadjuvant chemoradiotherapy on health-related quality of life in esophageal or junctional cancer: results from the randomized CROSS trial. *J Clin Oncol* 36(3):268–275.

✉ Moritz Luttke  
Moritz.Luttke@uniklinik-freiburg.de

✉ PD Dr. Dr. Nils Henrik Nicolay  
Nils.Nicolay@uniklinik-freiburg.de

<sup>1</sup> Klinik für Strahlenheilkunde, Universitätsklinikum Freiburg, Robert-Koch-Str. 3, 79106 Freiburg, Deutschland

**Ergebnisse** Insgesamt gingen 363 Patienten in die Analyse ein. Postoperativ konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zwischen den beiden Behandlungsarmen nachgewiesen werden. Im RCT-Arm zeigte sich eine Woche nach RCT-Ende eine vorübergehende Verschlechterung von körperlicher Funktionsfähigkeit, Nahrungseinnahme, globaler Lebensqualität, Fatigue und emotionaler Belastung (Cohen's d  $-0,93$ ,  $P < 0,001$ ;  $0,47$ ,  $P < 0,001$ ;  $-0,84$ ,  $P < 0,001$ ;  $1,45$ ,  $P < 0,001$  und  $0,32$ ,  $P = 0,001$ ). In beiden Behandlungsarmen fiel 3 Monate nach Operation eine vorübergehende Verschlechterung im Vergleich zum prätherapeutischen Ausgangswert auf (Cohen's d  $-1,00$ ;  $0,33$ ;  $-0,47$ ;  $-0,34$  und  $0,33$ ;  $P < 0,001$  für alle Werte), auf die eine kontinuierliche graduelle Verbesserung folgte. Dysphagie, globale Lebensqualität und emotionale Belastung erreichten innerhalb des Nachbeobachtungszeitraums wieder die Ausgangswerte, während die körperliche Funktionsfähigkeit und Fatigue nach einem Jahr noch beeinträchtigt waren (Cohen's d  $0,52$  und  $-0,53$ ;  $P < 0,001$  für beide Werte).

**Schlussfolgerung der Autoren** Auch wenn sich die gesundheitsbezogene Lebensqualität während der neoadjuvanten Therapie temporär verschlechterte, war doch kein negativer Effekt der vorgeschalteten RCT auf die postoperative Lebensqualität im Vergleich zur alleinigen Operation zu beobachten. Zusätzlich zur bereits gezeigten Verbesserung des Überlebens durch die neoadjuvante RCT unterstützt diese Studie die Einschätzung, dass die neoadjuvante RCT nach dem CROSS-Protokoll als Therapiestandard gelten soll.

## Kommentar

Die RCT hat spätestens seit der Publikation der ersten Überlebensdaten aus der CROSS-Studie einen festen Stellenwert bei der neoadjuvanten Behandlung des fortgeschrittenen Ösophaguskarzinoms, und die Kombination der Bestrah-

lung mit Carboplatin und Paclitaxel stellt einen mittlerweile breit akzeptierten Therapiestandard dar. Die in der CROSS-Studie gezeigte Verdopplung des mittleren Gesamtüberlebens durch die neoadjuvante Behandlung und der besondere Überlebensvorteil für Patienten mit plattenepithelialen Tumoren ging aber mit von ärztlicher Seite erfassten therapieassoziierten Toxizitäten bei etwa zwei Dritteln der Patienten – einher, wobei zumindest die höhergradigen Nebenwirkungen, insbesondere Fatigue, Anorexie und hämatologische Toxizitäten nur jeweils etwa 5% der neoadjuvant behandelten Patienten betrafen [1, 2]. Allerdings ist bekannt, dass niedrige Raten an höhergradigen Toxizitäten u. U. nicht mit zufriedenstellender Lebensqualität korrelieren, so dass zunehmend die von den Patienten berichteten Endpunkte („patient reported outcomes“, PROs) als valide Möglichkeit zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in Studien miteingefasst werden [3]. In der vorliegenden Arbeit zeigen die Autoren anhand von PROs, dass die betroffenen Patienten direkt nach der neoadjuvanten RCT über eine ausgeprägte Reduktion der körperlichen Funktionsfähigkeit, eine Zunahme von Fatigue und auch über eine schlechtere globale Lebensqualität im Vergleich zu Patienten berichteten, die nicht neoadjuvant behandelt worden waren. Insofern erscheint ein ausreichendes Intervall zwischen Vorbehandlung und Operation für den klinischen Alltag wichtig zu sein, da sich die gesundheitsbezogene Lebensqualität nach der aktuellen Datenlage vor allem in der Zeit zwischen 6 und 12 Wochen nach Beendigung der neoadjuvanten RCT zu normalisieren beginnt [4].

Außerdem existieren Hinweise darauf, dass ein verlängertes präoperatives Intervall von 6 auf bis zu 12 Wochen nicht mit einem schlechteren onkologischen Ergebnis vergesellschaftet ist, sondern im Gegenteil sogar das Tumoranprechen erhöht [5]. Bemerkenswert an der hier diskutierten Studie ist vor allem, dass sich bereits 3 Monate nach der Operation alle erfassten Lebensqualitätsparameter verbessern und kein messbarer Unterschied zwischen vorbehandelten und direkt resezierten Patienten mehr nachweisbar war. Die mittels PROs erfasste globale Lebensqualität erreichte innerhalb von 9 Monaten wieder das Ausgangsniveau vor Behandlungsbeginn [6]. Im Gegensatz dazu haben mehrere Studien den negativen Einfluss der Operation auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patienten mit Ösophaguskarzinom selbst im Langzeitverlauf klar belegt [7]. Neben der Beeinträchtigung der PROs-Parameter durch eine erneute Krankheitsprogression könnten die operationsbedingten Einschränkungen die in der Studie auffällige Beobachtung erklären, dass Fatigue und körperliche Funktionsfähigkeit im gesamten Nachbeobachtungszeitraum doch noch deutlich und signifikant eingeschränkt blieben und die globale Lebensqualität nach Therapie nicht gegenüber den prätherapeutischen Messwerten verbessert war.

Eine zeitgleich zur aktuellen Arbeit erschienene weitere Analyse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität von langzeitüberlebenden Patienten aus der CROSS-Studie berichtete bei einem mittleren Nachbeobachtungszeitraum von 105 Monaten von einer dauerhaft auf Ausgangsniveau stabilen globalen Lebensqualität der neoadjuvant mit RCT behandelten Patienten [8]. Damit ist gleich mit mehreren Arbeiten das immer wiederkehrende Argument widerlegt worden, dass die deutliche Verbesserung des Gesamtüberlebens von Patienten mit Ösophaguskarzinom durch neoadjuvante RCT mit einer entsprechenden Verschlechterung der Lebensqualität erkaufte würde. Allerdings ist anzumerken, dass eine neoadjuvante Therapie den Therapiezeitraum signifikant verlängert und damit auch die postoperative Rekonvaleszenz um mehrere Monate verzögert. Das wiegt umso schwerer, als die Prognose der betroffenen Patienten trotz aller therapeutischer Verbesserungen immer noch unbefriedigend ist. Man sollte sich auch erinnern, dass Patienten mit grundsätzlich schlechter Prognose (Alter >75 Jahre und reduziertem Allgemeinzustand [WHO Performance Score >2]) aus der CROSS-Studie ausgeschlossen wurden.

Während beim Plattenepithelkarzinom des Ösophagus auch aufgrund der Vervierfachung des mittleren Gesamtüberlebens die neoadjuvante RCT nach dem CROSS-Protokoll eigentlich unumstritten ist, konkurriert die Strahlentherapie bei distalen Adenokarzinomen (des ösophagogastralen Übergangs) im klinischen Alltag häufig mit der alleinigen neoadjuvanten Chemotherapie, die zumindest in einigen Phase-II-Studien vergleichbare Überlebensraten gezeigt hat [9]. Allerdings gibt es hier noch keine publizierten Analysen von PROs oder eine Bewertung des Einflusses auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität. Insbesondere steht der direkte Vergleich mit der neoadjuvanten RCT in prospektiven Phase-III-Studien noch aus, der möglicherweise nach Publikation der aktuell rekrutierenden ESOPEC-Studie geliefert werden kann [10].

## Fazit

Die neoadjuvante Radiochemotherapie von Patienten mit Ösophaguskarzinom sollte nicht nur wegen der deutlichen Verbesserung der onkologischen Endpunkte als Therapiestandard betrachtet werden, sondern auch, weil die postoperative Lebensqualität im Vergleich mit der sofortigen alleinigen Operation nicht signifikant schlechter ist. Allerdings müssen die vorübergehende Einschränkung verschiedener PROs unter und direkt nach der neoadjuvanten Behandlung sowie die Auswirkungen der verlängerten The-

rapie auf die Lebensqualität mit den betroffenen Patienten individuell besprochen werden.

*Moritz Luttke und Nils Henrik Nicolay, Freiburg*

**Interessenkonflikt** M. Luttke und N.H. Nicolay geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

## Literatur

1. van Hagen P et al (2012) Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med* 366(22):2074–2084
2. Shapiro J et al (2015) Neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery versus surgery alone for oesophageal or junctional cancer (CROSS): long-term results of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 16(9):1090–1098
3. Gilbert A et al (2015) Use of patient-reported outcomes to measure symptoms and health related quality of life in the clinic. *Gynecol Oncol* 136(3):429–439
4. Blazeby JM et al (2005) Health-related quality of life during neoadjuvant treatment and surgery for localized esophageal carcinoma. *Cancer* 103(9):1791–1799
5. Shapiro J et al (2014) Prolonged time to surgery after neoadjuvant chemoradiotherapy increases histopathological response without affecting survival in patients with esophageal or junctional cancer. *Ann Surg* 260(5):807–813 (discussion 813–4)
6. Noordman BJ et al (2018) Effect of neoadjuvant chemoradiotherapy on health-related quality of life in esophageal or junctional cancer: results from the randomized CROSS trial. *J Clin Oncol* 36(3):268–275
7. Schandl A et al (2016) Health-related quality of life 10 years after oesophageal cancer surgery. *Eur J Cancer* 69:43–50
8. Noordman BJ et al (2018) Impact of neoadjuvant chemoradiotherapy on health-related quality of life in long-term survivors of esophageal or junctional cancer: results from the randomized CROSS trial. *Ann Oncol* 29(2):445–451
9. Al-Batran SE et al (2016) Histopathological regression after neoadjuvant docetaxel, oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin versus epirubicin, cisplatin, and fluorouracil or capecitabine in patients with resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4-AIO): results from the phase 2 part of a multicentre, open-label, randomised phase 2/3 trial. *Lancet Oncol* 17(12):1697–1708
10. Hoepfner J et al (2016) ESOPEC: prospective randomized controlled multicenter phase III trial comparing perioperative chemotherapy (FLOT protocol) to neoadjuvant chemoradiation (CROSS protocol) in patients with adenocarcinoma of the esophagus (NCT02509286). *BMC Cancer* 16:503