



# Abschätzung von Langzeitrisiken der modernen Strahlentherapie bei Patientinnen mit Mammakarzinom: Evidenz zu Strahlendosen an Lunge und Herz

Marc D. Piroth<sup>1</sup>

Online publiziert: 8. Mai 2018  
© Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2018

**Ziel der Arbeit** Abschätzung von Langzeitrisiken der modernen Strahlentherapie bei Patientinnen mit Mammakarzinom.

**Patientinnen und Methoden** Zunächst erfolgte ein systematisches Literatur-Review zu Strahlendosen an Lunge und Herz bei verschiedenen Behandlungsregimen, die zwischen 2010 und 2015 publiziert wurden. Zweitens wurden individuelle Daten von 40.781 Brustkrebspatientinnen, die im Rahmen von randomisierten Studien eine Strahlentherapie erhalten hatten, hinsichtlich des relativen Risikos (RR) für eine zweite primäre Krebserkrankung und der brustkrebspezifischen Letalität sowie der Erhöhung der RR (Excess-RR, ERR) pro Gy für Lungenkrebs und kardiale Letalität analysiert. Relatives Risiko definieren wir hier als Quotient der Inzidenz unter Exponierten und Nichtexponierten. Die Inzidenz kann dabei entweder mit der kumulativen Inzidenz berechnet werden (dann genauer: Risk Ratio) oder mit den Inzidenzdichten (dann genauer: Rate Ratio RR). Drittens wurden die RRs pro Gy verglichen mit den populationsbasierten Erhebungen bei Rauchern und Nichtrauchern der Jahre 2010 und 2015 bezüglich Lungenkrebs- und kardialer Letalität.

**Ergebnisse** Die mittleren Dosen aus 647 Regimen, die zwischen 2010 und 2015 veröffentlicht wurden, betragen 5,7 Gy für die gesamte Lunge und 4,4 Gy für das ganze Herz. Das mediane Jahr der Bestrahlungen war 2010

**Originalpublikation** Taylor C, Correa C, Duane FK et al (2017) Estimating the risks of breast cancer radiotherapy: evidence from modern radiation doses to the lungs and heart and from previous randomized trials. *J Clin Oncol* 35(15):1641–1649

✉ Prof. Dr. med. Marc D. Piroth  
[marc.piroth@helios-gesundheit.de](mailto:marc.piroth@helios-gesundheit.de)

<sup>1</sup> Klinik für Strahlentherapie und Radio-Onkologie, Helios Universitätsklinikum Wuppertal, Universität Witten/Herdecke, Wuppertal, Deutschland

(Interquartilsabstand: 2008 bis 2011). Für die Entstehung von Lungenkrebs  $\geq 10$  Jahre nach Strahlentherapie ergab sich eine RR von 2,10 (95 % CI: 1,48–2,98;  $p < 0,001$ ), basierend auf 134 neuen Lungenkrebsereignissen. Dies bedeutet eine ERR von 0,11 (95 % CI: 0,05–0,20) pro Gy Gesamtlungendosis. Für die kardiale Letalität lag die RR bei 1,30 (95 % CI: 1,15–1,46;  $p < 0,001$ ), basierend auf 1253 kardialen Todesfällen. Es ergab sich eine ERR von 0,04 (95 % CI: 0,02–0,06) pro Gy Ganzherzdosis. Die Abschätzung des absoluten Risikos einer modernen Strahlentherapie ergab Folgendes: ca. 4 % für Lungenkrebs für langfristige, anhaltende Raucher und ca. 0,3 % für Nichtraucher; ca. 1 % für kardiale Mortalität für Raucher und 0,3 % für Nichtraucher.

**Schlussfolgerung der Autoren** Bei Langzeitrauchern scheint das absolute Risiko der Bestrahlung den onkologischen Gewinn einer modernen Strahlentherapie aufzuwiegen. Bei Nichtrauchern (und Ex-Rauchern) aber überwiegt der Gewinn einer modernen Strahlentherapie deutlich deren Risiken.

## Kommentar

Die kardiale Toxizität einer Strahlentherapie im Rahmen der multimodalen Therapie des Mammakarzinoms ist ein seit Langem bekanntes Problem [1–3]. In jüngerer Zeit gerät es wieder verstärkt in den Fokus aufgrund der zur Verfügung stehenden guten technischen Möglichkeiten der modernen Strahlentherapie zur Herzschonung, die inzwischen Standard geworden sind. Insofern reihen sich die Daten von Taylor et al. [4] in eine Vielzahl von aktuellen Publikationen ein zur Frage der kardiopulmonalen Folgen der Bestrahlung bei Mammakarzinom. Der von Taylor und Mitarbeitern errechnete Anstieg des RR für kardiale Letalität von 0,041 pro Gy ist zwar etwas geringer als die Berechnungen von Darby et al. [5], die für schwere koronarer Ereignisse von 0,074

pro Gy ausgehen, bestätigt diese aber grundsätzlich schon. Eindrücklich zeigen sie, dass im Vergleich mit der Strahlentherapie das Rauchen in der Risikobetrachtung hinsichtlich des Risikos für Lungenkrebs wie auch für das Risiko der radiogenen Herztoxizität eine überaus wichtige Rolle spielt.

Auf Basis der Dosisbelastungen der Kohorte von über 40.000 Patientinnen schätzten Taylor et al. den Risikoanstieg bzgl. Lungenkrebs und radiogenen Herztoxizitäten für Raucher wie auch für Nichtraucher. Die Gesamtlungendosis der Kohorte lag im Mittel bei 5,7 Gy, für die linke Lunge bei 9 Gy. Die mittlere Herzdosis lag bei 4,4 Gy. Für linksseitige Mammakarzinome lag die Herzdosis bei 5,2 Gy.

Für eine 50-jährige Nichtraucherin stiege das Risiko, bis zum 80. Lebensjahr als Folge der Brustbestrahlung an Lungenkrebs zu erkranken, von 0,5 (keine Brustbestrahlung) auf 0,8 %. Für Raucherinnen stiege durch eine Bestrahlung bei Brustkrebs das Risiko von 9,4 auf 13,8 % an. Das geschätzte kumulative Risiko für eine kardioischämische Mortalität stiege für eine 50-jährige Nichtraucherin von 1,8 auf 2,1 % an, für Raucherinnen von 8,0 auf 9,2 %.

Die hier diskutierten Daten bestätigen eindrücklich unser Bestreben, die Herzdosis bei der Bestrahlung des Mammakarzinoms zu minimieren. Mit aktuellen Techniken, beispielsweise einer Bestrahlung in tiefer Inspiration („deep inspiration breath-hold“, DIBH) lassen sich mittlerweile mittlere Dosen am Herzen von  $\leq 2$  Gy realisieren [6]. Ob und inwieweit dann das Risiko einer Herzschädigung noch klinisch relevant ist, lässt sich wegen des Fehlens von belastbaren Daten in diesem Dosisbereich noch nicht sagen. Evidenz für eine radiogen induzierte Arteriosklerose bei Dosen von  $< 2$  Gy gibt es jedenfalls nicht [7]. Auch Darby et al. konnten, basierend auf ihrer populationsbasierten Analyse für mittlere Herzdosen von  $< 2$  Gy keine signifikanten Effekte feststellen, oberhalb dagegen aber sehr wohl [5]. Wichtig dürfte zukünftig die Betrachtung der Belastung von Subvolumina des Herzens werden, da selbst bei geringen mittleren Herzdosen Dosispitzen in Bereichen der kardialen Apex und der LAD („left anterior descending artery“) bestehen können.

## Fazit

Kardiopulmonale Folgen der Strahlentherapie im Rahmen der multimodalen Therapie des Mammakarzinoms sind

ein seit Langem beachtetes Problem. Es muss also weiterhin unser Bestreben sein, sowohl die Herzdosis als auch die Lungendosis zu minimieren. Rauchen hat sicher den deutlich stärkeren negativen Effekt auf die Herz- und Lungentoxizität sowie auch auf die radiogene. Diese Tatsache müssen wir beim Aufklärungsgespräch den Patientinnen gegenüber deutlich machen.

Marc Piroth, Wuppertal

**Interessenkonflikt** M.D. Piroth gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

## Literatur

1. Clarke M, Collins R, Darby S, Davies C, Elphinstone P, Evans V, Godwin J, Gray R, Hicks C, James S et al (2005) Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 366(9503):2087–2106
2. Darby S, McGale P, Peto R, Granath F, Hall P, Ekbom A (2003) Mortality from cardiovascular disease more than 10 years after radiotherapy for breast cancer: nationwide cohort study of 90 000 Swedish women. *BMJ* 326(7383):256–257
3. Lusis AJ (2000) Atherosclerosis. *Nature* 407(6801):233–241
4. Taylor C, Correa C, Duane FK, Aznar MC, Anderson SJ, Bergh J, Dodwell D, Ewertz M, Gray R, Jagsi R et al (2017) Estimating the risks of breast cancer radiotherapy: evidence from modern radiation doses to the lungs and heart and from previous randomized trials. *J Clin Oncol* 35(15):1641–1649
5. Darby SC, Ewertz M, McGale P, Bennet AM, Blom-Goldman U, Bronnum D, Correa C, Cutter D, Gagliardi G, Gigante B et al (2013) Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. *N Engl J Med* 368(11):987–998
6. Pierce LJ, Feng M, Griffith KA, Jagsi R, Boike T, Dryden D, Gustafson GS, Benedetti L, Matuszak MM, Nurushev TS et al (2017) Recent time trends and predictors of heart dose from breast radiation therapy in a large quality consortium of radiation oncology practices. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 99(5):1154–1161
7. Stewart FA, Seemann I, Hoving S, Russell NS (2013) Understanding radiation-induced cardiovascular damage and strategies for intervention. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 25(10):617–624



# Kein Nachweis einer reduzierten Spättoxizität durch Dosisreduktion im elektiven Lymphknotenbereich in der primären Radiochemotherapie von Kopf-Hals-Tumoren

Mohammad Hreib<sup>1</sup> · Mechthild Krause<sup>1</sup>

Online publiziert: 18. Mai 2018  
© Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2018

**Hintergrund** Ziel dieser schon einige Jahre zurückliegenden randomisierten Phase-III-Studie war es zu prüfen, ob eine Dosisreduktion der elektiven Lymphknotenregionen bei der primären Radio(chemo)therapie (RCT) von lokal fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinomen der Kopf-Hals-Region das Ausmaß der Dysphagie reduzieren kann, ohne die lokale Tumorkontrolle zu kompromittieren.

**Patienten und Methode** Die Patienten wurden entweder bis zu einer kumulativen Dosis von 40 Gy in den elektiv zu bestrahlenden Lymphknotenregionen (experimenteller Studienarm) oder bis zur Standarddosis von 50 Gy (Standardarm) randomisiert. Die Einzeldosis betrug 2 Gy fünfmal wöchentlich und wurde intensitätsmoduliert appliziert. Spättoxizität und Tumorkontrolle wurden 6, 12, 18 und 24 Monate nach Bestrahlungsabschluss ausgewertet.

**Ergebnisse** Von Mai 2008 bis Mai 2011 wurden 200 Patienten randomisiert. Bei der Auswertung fehlten die Daten von 7 Patienten. Damit verblieben 193 Patienten für die Analyse (96 im Studienarm und 97 im Kontrollarm). Die Patientencharakteristika waren in beiden Armen vergleichbar verteilt. Im 40-Gy-Arm bestand nach 6 Monaten statistisch ein Trend zu geringerer Dysphagie (alle Grade), verglichen mit dem Kontrollarm ( $p=0,06$ ). Eine Dysphagie Grad 2 war 6 Monate nach der Bestrahlung bei 3,8 % der

Patienten im Studienarm und bei 20,8 % im Kontrollarm aufgetreten. Dieser Unterschied bestätigte sich allerdings in der Langzeitbeobachtung nicht (Odds-Ratio 1,40; 95 %-Vertrauensbereich [VB] 0,93–2,10;  $p=0,11$ ). Die Speicheldrüsen-Toxizität war im 40-Gy-Arm signifikant geringer, was sich auch in der longitudinalen Analyse bestätigte. Das Gesamtüberleben (OS) war in beiden Gruppen gleich und betrug nach 2 Jahren 72 % (experimenteller Arm) bzw. 73 % im Kontrollarm.

**Schlussfolgerung der Autoren** Die Absenkung der Dosis von 50 auf 40 Gy im elektiven Lymphknotenbereich vermindert die Nebenwirkungen an den Schleimhäuten und Speicheldrüsen, ohne die lokoregionale Tumorkontrolle zu gefährden.

## Kommentar

Das übliche Zielvolumenkonzept in der primären RCT von Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich erfasst den Primarius sowie die pathologisch vergrößerten Lymphknoten im Boost-Bereich mit Dosen um 70 Gy. Die elektiven (nicht metastasenverdächtigen) Lymphknotenregionen werden mit niedrigeren Dosen bestrahlt. Historisch gilt dort eine Bestrahlungsdosis von 50 Gy oder mehr als Standard [1]. Diese führen bei einem substanziellen Anteil der Patienten zu schweren chronischen Nebenwirkungen und erheblichen Einschränkungen der Lebensqualität.

In der hier kommentierten Publikation von Nuyts et al. [2] wird erstmals über eine randomisierte Studie berichtet, die eine Dosis-Deeskalation in der elektiv zu behandelnden Lymphknotenregion zum Ziel hat. Folgende Punkte sollten bei der Interpretation der Daten beachtet werden:

1. Primärer Endpunkt der Studie war die Rate an Dysphagien 6 Monate nach der Strahlentherapie [2]. Die Fallzahlplanung zur statistischen Evaluation ist nicht im Detail

---

**Originalpublikation** Nuyts S, Lambrecht M, Duprez F, et al (2013) Reduction of the dose to the elective neck in head and neck squamous cell carcinoma, a randomized clinical trial using intensity modulated radiotherapy (IMRT). *Dosimetrical analysis and effect on acute toxicity*. *Radiother Oncol* 109:323–329

---

✉ Prof. Dr. med. Mechthild Krause  
mechthild.krause@uniklinikum-dresden.de

<sup>1</sup> Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Technische Universität Dresden, Fetscherstraße 74, 01307 Dresden, Deutschland

beschrieben; es wurde jedoch in 50 % der Fälle von einer chronischen Dysphagie (offenbar auf alle Grade bezogen) ausgegangen. Die wichtigste Aussage für den Leser ist zunächst, dass die Evaluation des primären Endpunktes negativ war und die Studie somit keinen Nachweis einer Reduktion der Toxizität nach einer Reduktion der Strahlendosis im elektiven Bereich von 50 auf 40 Gy lieferte.

- Die Studie wird von den Autoren als Nichtunterlegenheitsstudie beschrieben. Dies widerspricht der Beschreibung des primären Endpunktes, weil in einer Nichtunterlegenheitsstudie zur Deeskalation der elektiven Lymphknotenendosis der primäre Endpunkt ein tumorrelevanter Endpunkt hätte sein müssen und nicht die Toxizität [3]. Eine gute primäre Hypothese für eine Deeskalationsstudie im elektiven Lymphknotenbereich wäre die Nichtunterlegenheit in der regionalen Tumorkontrolle gewesen, ein sekundäres Ziel die Reduktion der chronischen Toxizitäten aufgrund der geringeren Belastung der gesunden Gewebe [5].

Das Kriterium für die Annahme einer Nichtunterlegenheit wurde in der Publikation nicht genannt; alle Zusammenfassungen beziehen sich zuerst auf die tendenziell geringere Toxizität und erst in zweiter Linie auf tumorbezogene Parameter. Die Autoren beschreiben zwar bei vergleichbarem Überleben einen Trend zu einer höheren regionalen Rezidivrate nach 40 Gy im Vergleich zum 50-Gy-Arm (13 % vs. 6 %;  $p=0,08$ ). Eine Aussage zur Nichtunterlegenheit der Dosis-Deeskalation am elektiven Lymphabfluss wird aber nicht getroffen.

In der Literatur sind 2 Kohortenstudien [1, 4] zur Reduktion der Strahlendosis im Bereich der elektiven Lymphknotenregionen verfügbar. In der Studie von Salama et al. [6] wurde zum Ausgleich der Strahlenreduktion im elektiven Lymphknotenbereich die begleitende Chemotherapie intensiviert, so dass sich hier der Effekt der Dosisreduktion nicht klar abgrenzen lässt. Des Weiteren erfolgte eine Einstufung der elektiven Lymphknoten in sogenannte Low- und High-risk-Areale. Eine ähnliche Unterteilung in „high and low risk“ (analog RTOG) in den elektiven Lymphknotenarealen erfolgte in der Studie von Bedi et al. [1]. Die minimale Bestrahlungsdosis der elektiv zu bestrahlenden Lymphknoten betrug hier im Low-risk-Bereich allerdings 50 Gy und lag somit über der verschriebenen Dosis in der hier vorgestellten Studie.

In der hier diskutierten Studie herrschte zwischen den Zentren eine auffällige Uneinheitlichkeit bei den angewandten Bestrahlungsschemata, nämlich mit 6 unterschiedlichen Bestrahlungsschemata pro Arm. Es wurden insbesondere unterschiedliche Fraktionierungsschemata verwendet mit normalfraktionierten Dosen von 1,85 bis 2 Gy pro Fraktion bzw. hyperfraktionierten Dosen zwischen 1,4 und 1,75 Gy

pro Fraktion. Da die Fraktionsdosis und die applizierte Dosis pro Woche einen erheblichen Einfluss auf die Spättoxizität bzw. „consequential late effects“ haben, war der Ansatz, die eingesetzte Dosierung pro Zentrum zu randomisieren, um damit die beobachtete Heterogenität zwischen den Zentren auszugleichen, wohl kaum ausreichend.

## Fazit

Die hier vorgestellte Studie erbringt nicht den Nachweis, dass bei der primären Radio(chemo)therapie von Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich eine Dosisreduktion im elektiv zu bestrahlenden Lymphknotenbereich die Spätnebenwirkungen an den Schleimhäuten und Speicheldrüsen wesentlich vermindert, ohne die regionale Tumorkontrolle zu beeinträchtigen. Es handelt sich somit um eine negative Studie zu dieser Fragestellung, was bei einem eigentlich vielversprechenden Ansatz in erster Linie dem problematischen Studiendesign geschuldet ist. Hierfür wäre eine Nichtunterlegenheitsstudie mit dem primären Endpunkt regionale Tumorkontrolle notwendig. Der klinische Standard bleibt im elektiven Bereich solange bei Dosen von 50–60 Gy.

Mohammad Hreib und Mechthild Krause, Desden

**Interessenkonflikt** M. Hreib und M. Krause geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

## Literatur

- Bedi M, Firat S, Semenenko VA et al (2012) Elective lymph node irradiation with intensity-modulated radiotherapy: is conventional dose fractionation necessary? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 83:e87–e92
- Nuyts S, Lambrecht M, Duprez F et al (2013) Reduction of the dose to the elective neck in head and neck squamous cell carcinoma, a randomized clinical trial using intensity modulated radiotherapy (IMRT). Dosimetrical analysis and effect on acute toxicity. *Radiother Oncol* 109:323–329
- Garattini S, Bertelè V (2007) Non-inferiority trials are unethical because they disregard patients' interests. *Lancet* 370:1875–1877
- Salama JK, Stenson KM, Kistner EO et al (2008) Induction chemotherapy and concurrent chemoradiotherapy for locoregionally advanced head and neck cancer: a multi-institutional phase II trial investigating three radiotherapy dose levels. *Ann Oncol* 19:1787–1794
- Langendijk JA, Doornaert P, Rietveld DH et al (2009) A predictive model for swallowing dysfunction after curative radiotherapy in head and neck cancer. *Radiother Oncol* 90:189–195
- Fu KK, Pajak TF, Trotti A, Jones CU, Spencer SA, Phillips TL et al (2000) A Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) phase III randomized study to compare hyperfractionation and two variants of accelerated fractionation to standard fractionation radiotherapy for head and neck squamous cell carcinomas: first report of RTOG 9003. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 48:7–16



# Verlängerung des rezidivfreien und Gesamtüberlebens beim Ovarialkarzinom im Stadium III durch hypertherme intraperitoneale Chemotherapie (HIPEC)

Gerhard G. Grabenbauer<sup>1</sup>

Online publiziert: 8. Mai 2018  
© Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2018

**Hintergrund** Die Primärbehandlung des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms besteht aus der maximal zytoreduktiven Operation, gefolgt von einer systemischen Chemotherapie. Die hier kommentierte Studie [1] untersuchte den Wert einer hyperthermen intraperitonealen Chemotherapie (HIPEC) nach neoadjuvanter systemischer Polychemotherapie und Operation des Ovarialkarzinoms im Stadium III.

**Patienten und Methoden** In dieser multizentrischen, randomisierten Phase-III-Studie wurden insgesamt 245 Patientinnen nach einer Induktionschemotherapie mit 3 Zyklen Carboplatin (AUC 5–6) und Paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup>) einer maximalen zytoreduktiven Operation unterzogen. Patientinnen mit makroskopisch kompletter Resektion oder Residualtumor <10 mm wurden randomisiert in die Arme ohne oder mit HIPEC (100 mg/m<sup>2</sup> Cisplatin). Postoperativ erfolgte in beiden Armen eine weitere Polychemotherapie mit 3 Kursen Carboplatin und Paclitaxel. Als primärer Endpunkt diente das rezidivfreie Überleben. Sekundäre Endpunkte waren das Gesamtüberleben und das Nebenwirkungsprofil.

**Ergebnisse** Die Gesamtzahl von Ereignissen (Rezidiv oder Tod) betrug ohne HIPEC 110/123 (89 %) vs. 99/122 (81 %) mit HIPEC. Das entspricht einer HR von 0,66 (95 % CI: 0,5–0,87;  $p=0,003$ ). Die mediane Zeitspanne bis zum Rezidiv zeigte sich von 10,7 Monaten infolge HIPEC auf 14,2 Monate verlängert. Nach einer medianen Nachbeob-

achtungszeit von 4,7 Jahren waren 76 Patienten (62 %) ohne HIPEC und 61 Patienten (50 %) mit HIPEC verstorben (HR 0,67; 95 % CI: 0,48–0,94;  $p=0,02$ ). Die mediane Gesamtüberlebenszeit betrug 33,9 Monate ohne und 45,7 Monate mit HIPEC. Die Rate an Nebenwirkungen Grad 3 und 4 war mit 25 % vs. 27 % in beiden Behandlungsgruppen identisch.

**Schlussfolgerung der Autoren** Beim Ovarialkarzinom im Stadium III verlängert die intraoperative HIPEC das rezidivfreie und Gesamtüberleben im Vergleich zur standardmäßigen Polychemotherapie und maximal zytoreduktiven Operation allein ohne HIPEC. Die Toxizität ist nicht erhöht.

## Kommentar

Von 2007 bis 2016 wurden 245 Patientinnen aus 8 belgischen und niederländischen Zentren insgesamt in diese Studie eingebracht; das entspricht einem jährlichen Aufkommen von 3,4 Patientinnen pro Zentrum und reflektiert die primär durchaus seltene Situation des extrem fortgeschrittenen, multilokulären, einer primären Resektion nicht zugänglichen Ovarialkarzinoms. So erhielten alle Patientinnen auch folgerichtig zunächst 3 Zyklen einer neoadjuvanter Chemotherapie mit AUC 5–6 mg/ml Carboplatin und 175 mg/m<sup>2</sup> Paclitaxel.

Die Randomisierung erfolgte entweder anhand einer der Resektion vorgeschalteten Laparoskopie oder intraoperativ nur dann, wenn der gynäkologische Chirurg eine komplette oder optimale Zytoreduktion (Restbefunde < 10 mm) antizipieren konnte. Die einmalige intraperitoneale hypertherme Chemotherapie mit 100 mg/m<sup>2</sup> Cisplatin führte immerhin zu einem sehr bemerkenswerten medianen Überlebenszeitgewinn von 14 Monaten in der HIPEC-Gruppe.

Wurde dieser Überlebensvorteil nun durch mehr Toxizität erkauft? Nach Auskunft der Studienleitgruppe nicht!

**Originalpublikation** van Driel W J, Koole S N, Sikorska K, Schagen van Leeuwen J H et al (2018) Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in ovarian cancer. *N Engl J Med* 378:230–240

✉ Prof. Dr. med. Gerhard G. Grabenbauer  
gg@diestrahlertherapeuten.de

<sup>1</sup> Strahlentherapie & Radioonkologie, Klinikum Coburg, Ketschendorfer Straße 33, 96450 Coburg, Deutschland



Immerhin erlitt ein Viertel der Patientinnen aus beiden Behandlungsgruppen eine Toxizität vom Grad 3 oder 4 nach den CTC-Kriterien. Im experimentellen Arm wurden mehr Infektionen (6 % vs. 2 %) und Darmverschlüsse (4 % vs. 2 %) beobachtet. Darmresektionen waren mit 30 bzw. 29 Patienten in jeder Gruppe ähnlich häufig ausgeführt worden, allerdings wurde offenbar in der HIPEC-Gruppe deutlich häufiger ein Darmstoma angelegt (72 % vs. 43 %;  $p=0,04$ ). Untersuchungen zur Lebensqualität zeigten allerdings keinen Unterschied zwischen beiden Behandlungsgruppen.

Im Vergleich zu der hier diskutierten Indikation des irresektablen Ovarialkarzinoms wird die HIPEC in relativ vielen Zentren nicht selten bei peritonealen Manifestationen des Magenkarzinoms und des kolorektalen Karzinoms (CRC) eingesetzt. Deng et al. [2] geben in einer Übersichtsarbeit insgesamt 16 prospektiv-randomisierte Studien mit 1906 Patienten zur HIPEC beim Magenkarzinom an. Diese verbesserte ebenfalls das langfristige Überleben nach 5 Jahren hochsignifikant (HR=2,49; 95 % CI= 1,97–3,14;  $p<0,00001$ ) und reduzierte die Rezidivrate (RR=0,47; 95 % CI=0,39–0,56;  $p<0,00001$ ). Allerdings gingen diese eindrucksvollen Resultate in einer anderen Metaanalyse zur HIPEC-Behandlung des peritoneal metastasierten Magenkarzinoms tatsächlich nur mit einer Verlängerung der medianen Überlebenszeit von 4 Monaten einher [3]. Die Daten zur HIPEC-Behandlung peritonealer Manifestationen des CRC sind deutlich schwieriger zu interpretieren, zumal in einer kürzlich publizierten „Metaanalyse“ von 76 Studien lediglich eine randomisierte Untersuchung, 14 nichtrandomisierte kontrollierte Studien und 61 nichtkontrollierte Studien die Grundlage bildeten [4].

## Fazit

Beim fortgeschrittenen, primär nichtresektablen Ovarialkarzinom (Stadium III) darf von der zusätzlichen HIPEC zur bisherigen Standardbehandlung aus präoperativer Chemotherapie, maximal zytoreduktiver Operation und der postoperativen Chemotherapie ein Überlebensvorteil erwartet werden. Der hochinteressante Stellenwert der Hyperthermie in diesem Setting lässt sich allerdings leider nicht definieren.

Gerhard Grabenbauer, Coburg

**Interessenkonflikt** G.G. Grabenbauer gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

## Literatur

1. van Driel WJ, Koole SN, Sikorska K, Schagen van Leeuwen JH et al (2018) Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in ovarian cancer. *N Engl J Med* 378:230–240
2. Mi D-H, Li Z, Yang K-H, Cao N, Lethaby A, Tian J-H (2013) Surgery combined with intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (IHIC) for gastric cancer: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Int J Hyperthermia* 29(2):156–167
3. Desiderio J, Chao J, Melstrom L, Warner S, Tozzi F, Fong Y, Parisi A, Woo Y (2017) The 30-year experience—a meta-analysis of randomised and high-quality non-randomised studies of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in the treatment of gastric cancer. *Eur J Cancer* 79:1–14
4. Huang C-Q, Min Y, Wang S-Y, Yang X-J, Liu Y, Xiong B, Yonemura Y, Li Y (2017) Cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy improves survival for peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis of current evidence. *Oncotarget* 8:55657–55683