



## Fallserie zur SBRT bei ventrikulärer Tachykardie zeigt beeindruckenden Therapieeffekt

Daniel Buergy<sup>1</sup> · Boris Rudic<sup>2,3</sup> · Erol Tueluemen<sup>2,3</sup> · Benjamin Gauter-Fleckenstein<sup>1</sup> · Martin Borggrefe<sup>2,3</sup> · Frederik Wenz<sup>1</sup>

Online publiziert: 2. März 2018  
© Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2018

**Hintergrund** Magnetresonanztomographie (MRT) oder Computertomographie (CT) können in Kombination mit einer nichtinvasiven Lokalisationsdiagnostik zur Lokalisation arrhythmogener Areale und myokardialer Narben eingesetzt werden [1, 2]. Durch die Kombination dieser Verfahren kann eine nichtinvasive Lokalisation arrhythmogener myokardialer Zonen erfolgen, die wiederum mittels einer nichtinvasiven Ablationstechnik behandelt werden können. Die vorliegende Studie [3] beschreibt eine kleine Fallserie von 5 Patienten, bei denen mittels stereotaktischer Radiotherapie (SBRT) versucht wurde, die anhand elektrokardiographischer Bildgebung lokalisierten arrhythmogenen Areale zu behandeln. Das Behandlungsziel ist hierbei die myokardiale Fibrosierung, die damit elektrisch inert wird und das Wiederauftreten einer Kammertachykardie/Kammerflimmern verhindert. Tierexperimentelle Daten und einzelne klinische Fallberichte wurden von den Autoren als Grundlage zur Dosisfindung angewandt [4, 5]. Diese Daten deuten darauf hin, dass mit einer einmalig ap-

plizierten Dosis von 25–35 Gy eine myokardiale Ablation erzielt werden kann, ohne dass es zu klinisch relevanten toxischen Reaktionen im Umgebungsgewebe kommt.

**Patienten und Methoden** Eingeschlossen wurden Patienten mit einer strukturellen Herzerkrankung mit therapierefraktärer, ventrikulärer Tachykardie und implantiertem Kardioverterdefibrillator (ICD). Alle Patienten mussten mindestens drei Episoden einer ventrikulären Tachykardie in den letzten vorangegangenen 3 Monaten erlebt haben. Weiterhin waren sämtliche Patienten refraktär gegen mindestens zwei Antiarrhythmika und gegen einen (Katheter-)Ablationsversuch (Patienten mit Kontraindikationen gegen eine Katheterablation waren ebenfalls zugelassen). Die ventrikuläre Narbe der Patienten wurde mittels MRT, CT und Single-Photon-Emissions-CT (SPECT) identifiziert. Vor der eigentlichen Behandlung erfolgte bei den Patienten eine elektrokardiographische, nichtinvasive Lokalisationsdiagnostik mittels einer Elektrodenweste (BioSemi B.V., Amsterdam, Niederlande) unter Sinusrhythmus und unter induzierter ventrikulärer Tachykardie. Anhand der erzeugten elektrokardiographischen Bilder wurde die sog. „Exit site“, also der Ort der frühesten elektrischen Aktivität während ventrikulärer Tachykardie erfasst [6]. Die anatomischen Bilder der myokardialen Narben und die elektrophysiologischen Bildinformationen wurden kombiniert. Das Planungszielvolumen (PTV) wurde mittels einer zeitlich aufgelösten vierdimensionalen Planungs-CT (4D-CT) definiert. Anschließend wurde eine Dosis von 25 Gy als Einzelfraktion auf das PTV appliziert (TrueBeam, Varian Medical Systems, Inc., Palo Alto, CA, USA). Sämtliche Patienten wurden nach Therapie engmaschig überwacht. Im Verlauf wurde die antiarrhythmische Medikation reduziert oder ganz abgesetzt.

**Ergebnisse** Von 9 Patienten, die evaluiert wurden, konnten 5 mit SBRT erfolgreich behandelt werden, die anderen 4 lehnten die Behandlung ab oder unterzogen sich alternativen Therapien. Die mittlere Anzahl an ventrikulären Tachy-

---

**Originalpublikation** Cuculich PS, Schill MR et al (2017) Noninvasive cardiac radiation for ablation of ventricular tachycardia. *NEJM* 377(24):2325–2336. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1613773>

---

✉ Dr. med. Daniel Buergy  
daniel.buergy@umm.de

✉ Professor Dr. med. Frederik Wenz  
frederik.wenz@umm.de

<sup>1</sup> Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Medizinische Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg, Universitätsmedizin Mannheim, Theodor-Kutzer-Ufer 1–3, 68167 Mannheim, Deutschland

<sup>2</sup> Medizinische Klinik für Innere Medizin, Abteilung für Kardiologie, Angiologie, Pneumologie, Hämostaseologie, internistische Intensivmedizin, Universitätsklinikum Mannheim, Mannheim, Deutschland

<sup>3</sup> Deutsches Zentrum für Herz-Kreislauf-Forschung e.V. (DZHK), Standort Heidelberg/Mannheim, Mannheim, Deutschland

kardien pro Patient lag bei 1315 vor Ablation. Alle Patienten nahmen Antiarrhythmika ein; drei hatten bereits erfolgreiche konventionelle Katheterablationen hinter sich; bei den übrigen zwei Patienten lag eine Kontraindikation vor. Alle Patienten hatten eine Herzinsuffizienz im Stadium III oder IV nach NYHA-Klassifikation (New York Heart Association). Die mittlere Ejektionsfraktion lag bei 23 %. Das PTV betrug im Mittel 49 ml (17–81 ml), die Behandlungszeit lag bei 11–18 min. Nach SBRT nahmen die Tachykardieepisodes deutlich ab. In 15 Patientenmonaten vor Therapie war es kumulativ zu 6577 ventrikulären Tachykardien gekommen, in den 6 Wochen nach Therapie, der „blanking period“, in der es aufgrund prozedural bedingter inflammatorischer Prozesse noch zu Arrhythmien kommen kann, kam es noch zu 680 ventrikulären Tachykardien und nach Abschluss der 6 Wochen in den folgenden 46 Patientenmonaten nur noch zu vier Episoden. Damit reduzierten sich die Tachykardie-rezidive um 99,9 %. Eine Patientin verstarb 3 Wochen nach Therapie an einem ischämischen Schlaganfall. Ihre linksventrikuläre Funktion hatte sich zuvor von 15 % auf 30 % verbessert. Von den übrigen 4 Patienten brauchten 3 Patienten keinerlei antiarrhythmische Medikamente mehr einnehmen. Ein Patient erhielt aufgrund einer ventrikulären Tachykardie nach 9 Monaten wieder Amiodaron, und ein zweiter hatte 4 Wochen nach SBRT eine Katheterablation aufgrund einer ventrikulären Tachykardie; anschließend traten auch bei ihm keine Tachykardien mehr auf. Außer einer Fatigue-Symptomatik bei 3 Patienten einen Tag nach Therapie kam es zu keinen relevanten Komplikationen. Die Patienten konnten 1–3 Tage nach Therapie entlassen werden. Auch die ICD-Systeme sämtlicher Patienten funktionierten durchgehend während und nach der Therapie problemlos.

**Schlussfolgerungen der Autoren** Die SBRT als ablatives Verfahren reduzierte ventrikuläre Tachykardien deutlich. Wegen der vielversprechenden Behandlungsergebnisse initiierten die Autoren eine Phase-I/II-Studie (ENCORE-VT, NCT02919618).

## Kommentar

Obwohl es sich bei der beschriebenen Arbeit nur um eine Fallserie handelt, kann an der Effizienz der SBRT aufgrund der beeindruckenden Reduktion der ventrikulären Tachykardien kein Zweifel bestehen. Die Arbeit stellt den ersten Schritt zur Etablierung einer neuen Behandlungsoption therapieresistenter ventrikulärer Tachykardien dar und ist damit zu Recht im *New England Journal of Medicine* hervorragend publiziert worden.

Aus strahlentherapeutischer Sicht stellt sich vielen Lesern vermutlich reflexartig die Frage nach der Spättoxizität bei der gezielten Radiotherapie des Herzens. Insbesonde-

re, da bei den typischen Risikogruppen mit Nikotinabusus das resultierende absolute Risiko den Benefit übersteigen kann [7]. Die Autoren diskutieren diesen Punkt und warnen, dass die SBRT in Anbetracht der gesetzten kardialen Narben, deren Auswirkung man noch nicht kennt, zunächst nicht außerhalb von Studien erfolgen sollte. Dennoch dürfte der Nutzen des Verfahrens die Risiken der Radiotherapie in diesem Fall deutlich überwiegen, wenn die Patienten korrekt ausgewählt werden. Diese Meinung lässt sich beispielsweise aus den 4 Patienten ableiten, die keine Bestrahlung erhalten hatten: Eine Patientin verstarb eine Woche nach Ablehnung der Studienteilnahme an einer ventrikulären Tachykardie, ein weiterer Patient verstarb am progressiven kardiogenen Schock. Ein Patientenkollektiv mit einer derart schlechten Prognose wird mit größter Wahrscheinlichkeit von der SBRT profitieren. Darüber hinaus müssen natürlich noch valide Methoden etabliert werden, mit denen eine möglichst nichtinvasive Abgrenzung des zu bestrahlenden Myokards mit entsprechend hoher diagnostischer Präzision gelingt. Ob und inwieweit die Radiotherapie katheterbasierte Verfahren jemals ersetzen kann, ist aktuell nicht zu beantworten. Aufgrund der hohen Rezidivraten nach Katheterablation von bis zu 50 % nach 6 Monaten [3, 8] besteht jedoch weiterhin ein hoher Bedarf an effizienteren Therapieverfahren. Weiterhin sind nicht alle kardialen Areale einer Katheterablation zugänglich und eine transmurale Ablation kann problematisch sein. Nicht zuletzt ist die Katheterablation auch mit einem nicht unerheblichen Todesrisiko verbunden: Die frühe Mortalität, definiert als 31-Tage-Mortalität, liegt aktuell bei 5 % und 3 % der Patienten versterben direkt im Krankenhaus [9].

## Fazit

Cuculich et al. präsentieren eine wegweisende Fallserie zur SBRT bei ventrikulärer Tachykardie. Obwohl nur Daten von 5 Patienten verwertbar sind, kann aufgrund des beeindruckenden Therapieeffekts eine Effizienz in späteren Studien mit hoher Wahrscheinlichkeit angenommen werden. Die Relevanz kardialer Spättoxizität durch Radiotherapie ist bei angemessener Auswahl des Kollektivs vermutlich gering, da das Mortalitätsrisiko mit Katheterablation oder ohne Therapie vermutlich über dem additiven Risiko durch Radiotherapie liegen dürfte.

*Daniel Buergy, Boris Rudic, Erol Tueluemen, Benjamin Gauter-Fleckenstein, Martin Borggreffe und Frederik Wenz, Mannheim/Heidelberg*

**Interessenkonflikt** D. Buergy, B. Rudic, E. Tueluemen, B. Gauter-Fleckenstein, M. Borggreffe und F. Wenz geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

## Literatur

1. Cochet H, Komatsu Y, Sacher F, Jadidi AS, Scherr D, Riffaud M, Derval N, Shah A, Roten L, Pascale P, Relan J, Sermesant M, Ayaiche N, Montaudon M, Laurent F, Hocini M, Haissaguerre M, Jais P (2013) Integration of merged delayed-enhanced magnetic resonance imaging and multidetector computed tomography for the guidance of ventricular tachycardia ablation: a pilot study. *J Cardiovasc Electrophysiol* 24(4):419–426. <https://doi.org/10.1111/jce.12052>
2. Dickfeld T, Tian J, Ahmad G, Jimenez A, Turgeman A, Kuk R, Peters M, Saliaris A, Saba M, Shorofsky S, Jeudy J (2011) MRI-guided ventricular tachycardia ablation: integration of late gadolinium-enhanced 3D scar in patients with implantable cardioverter-defibrillators. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 4(2):172–184. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.110.958744>
3. Cuculich PS, Schill MR, Kashani R, Mutic S, Lang A, Cooper D, Faddis M, Gleva M, Noheria A, Smith TW, Hallahan D, Rudy Y, Robinson CG (2017) Noninvasive cardiac radiation for ablation of ventricular tachycardia. *N Engl J Med* 377(24):2325–2336. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1613773>
4. Sharma A, Wong D, Weidlich G, Fogarty T, Jack A, Sumanaweera T, Maguire P (2010) Noninvasive stereotactic radiosurgery (CyberHeart) for creation of ablation lesions in the atrium. *Heart Rhythm* 7(6):802–810. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2010.02.010>
5. Loo BW Jr., Soltys SG, Wang L, Lo A, Fahimian BP, Iagaru A, Norton L, Shan X, Gardner E, Fogarty T, Maguire P, Al-Ahmad A, Zei P (2015) Stereotactic ablative radiotherapy for the treatment of refractory cardiac ventricular arrhythmia. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 8(3):748–750. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.115.002765>
6. Ramanathan C, Ghanem RN, Jia P, Ryu K, Rudy Y (2004) Noninvasive electrocardiographic imaging for cardiac electrophysiology and arrhythmia. *Nat Med* 10(4):422–428. <https://doi.org/10.1038/nm1011>
7. Taylor C, Correa C, Duane FK, Aznar MC, Anderson SJ, Bergh J, Dodwell D, Ewertz M, Gray R, Jagsi R, Pierce L, Pritchard KI, Swain S, Wang Z, Wang Y, Whelan T, Peto R, McGale P, Early Breast Cancer Trialists' Collaborative G (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. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.72.0722>
8. Tokuda M, Kojodjojo P, Tung S, Tedrow UB, Nof E, Inada K, Koplán BA, Michaud GF, John RM, Epstein LM, Stevenson WG (2013) Acute failure of catheter ablation for ventricular tachycardia due to structural heart disease: causes and significance. *J Am Heart Assoc* 2(3):e72. <https://doi.org/10.1161/JAHA.113.000072>
9. Santangeli P, Frankel DS, Tung R, Vaseghi M, Sauer WH, Tzou WS, Mathuria N, Nakahara S, Dickfeldt TM, Lakkireddy D, Bunch TJ, Di Biase L, Natale A, Tholakanahalli V, Tedrow UB, Kumar S, Stevenson WG, Bella DP, Shivkumar K, Marchlinski FE, Callans DJ, International VTACCG (2017) Early mortality after catheter ablation of ventricular tachycardia in patients with structural heart disease. *J Am Coll Cardiol* 69(17):2105–2115. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.02.044>



# Lokale Metastasentherapie bei oligometastasierten Karzinomen

## Ein spannendes Thema auch beim Prostatakarzinom

Jürgen Dunst<sup>1</sup> · René Baumann<sup>1</sup>

Online publiziert: 5. März 2018  
© Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2018

**Hintergrund** Oligometastasierung (der Begriff wurde 1995 von den Radioonkologen Hellman und Weichselbaum geprägt) ist ein interessantes klinisches Forschungsthema [4]. Möglicherweise kann man bei Patienten mit Oligometastasierung durch „kurative intendierte“ Lokalthherapie der Metastasen längerfristige Remissionen oder sogar Heilungen erreichen. Für einzelne Situationen gilt das schon seit längerer Zeit als erwiesen, z. B. für die Resektion von singulären Lebermetastasen eines kolorektalen Karzinoms. Es ist aber unklar, ob man diese Daten auf andere Tumorentitäten übertragen kann. Obwohl das Thema seit mehr als einem Jahrzehnt intensiv diskutiert wird, gibt es bisher nur wenig Evidenz für eine kurative Rolle der lokalen Therapie bei Metastasierung. Für das Fehlen randomisierter Studien ist wahrscheinlich in erster Linie die bei den relevanten Tumorentitäten sehr starke Konkurrenzsituation durch neue Substanzen verantwortlich, die auch an großen akademischen Einrichtungen die Rekrutierung für eine Studie mit rein lokaler Fragestellung stark einschränkt. Oligometastasierung ist vor allem für die Radioonkologie interessant. Erstens sind moderne Radiotherapieverfahren, bei denen „ablativ“ Strahlendosen appliziert werden, ebenso wirksam wie eine Operation. Zweitens ist diese hochpräzise Bestrahlung wenig belastend und nichtinvasiv und eine großzügige Indikationsstellung ethisch vertretbar. Auch im Vergleich zu minimal-invasiven Verfahren (z. B. Radiofrequenzablation) ist das Nebenwirkungsspektrum als günstig anzusehen. Drit-

tens können Metastasen in mehreren Organsystemen gleichzeitig behandelt werden. Viertens spielen patientenbezogene Risikofaktoren (z. B. reduzierter Allgemeinzustand, Komorbidität) eine geringere Rolle als bei anderen Verfahren. Und zu guter Letzt ist die Kombination mit einer medikamentösen onkologischen Therapie meistens unproblematisch. Patienten mit einem Prostatakarzinom haben, wenn sie nach kurativer Primärtherapie rezidivieren, zunächst oft nur wenige Metastasen [2, 7, 8]; Oligometastasierung im Rezidiv kommt also häufig vor. Die meistens Rezidive beim Prostatakarzinom werden durch Anstieg des prostataspezifischen Antigens (PSA) entdeckt und sind zunächst asymptomatisch. Nach internationalen Leitlinien ist bei diesen Patienten eine antihormonelle Therapie („androgen-deprivation therapy“, ADT) indiziert, allerdings erst bei symptomatischer Progression [1]. Ein systematischer Review der retrospektiven Serien ergab, dass eine gezielte lokale Therapie von Lymphknoten- oder Fernmetastasen („metastasis directed therapy“, MDT) in Kombination mit medikamentöser Therapie (ADT) zu langanhaltenden Remissionen führen kann bzw. die therapiefreie Zeit bis zum Einsetzen einer ADT verlängern kann [5]. Hypothese für die aktuelle Studie war daher, dass man durch lokale Therapie der Metastasen die Zeit bis zur symptomatischen Progression, also bis zum Beginn einer ADT, verlängern kann [6]. Die Hypothese (HR = 0,5) war also sehr ambitioniert.

**Material und Methoden** Es handelt sich um eine randomisierte Studie der Universität Gent, an der insgesamt sechs belgische Kliniken teilnahmen. Zwischen August 2012 und August 2015 wurden 62 Patienten mit einem PSA-Rezidiv in der Nachsorge eingeschlossen; Patienten mit Rezidiv unter ADT waren ausgeschlossen. Die Patienten hatten 1–3 extrakranielle Metastasen im Cholin-PET-CT, und es war keine lokale Therapie an den Metastasen vorausgegangen. Die rezidivfreie Zeit zwischen Primärtherapie und Diagnose der Metastasierung betrug im Mittel etwa 6 Jahre. Der PSA-Wert bei Metastasierung war im Mittel bei etwa 8 ng/ml.

**Originalpublikation** Ost P, Reynders D, Decaestecker K et al (2017) Surveillance or metastasis-directed therapy for oligometastatic prostate cancer recurrence: a prospective, randomized, multicenter phase II trial. *J Clin Oncol*. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.75.4853>

✉ Prof. Dr. Jürgen Dunst  
Juergen.Dunst@uk-sh.de

<sup>1</sup> Campus Kiel, Klinik für Strahlentherapie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Feldstr. 21, 24105 Kiel, Deutschland

Die Patienten hatten überwiegend nodale Rezidive, jeweils etwa ein Drittel eine bzw. 2 oder 3 Metastasen- bzw. Rezidivlokalisationen. Die Patienten wurden randomisiert in eine Kontrollgruppe ohne Therapie ( $N=31$ ) und eine experimentelle Gruppe mit lokaler Therapie der Metastasen ( $N=31$ ). Die Metastasentherapie war entweder eine Radiotherapie (bei 25 Patienten) oder eine Operation (bei 6 Patienten). Die Entscheidung über die Art der Metastasentherapie erfolgte durch die behandelnden Ärzte auf individueller Basis. Die Radiotherapie war eine extrakranielle stereotaktische RT (SBRT) mit 3 Fraktionen à 10 Gy, dosiert auf die 80%-Isodose (interfraktionelles Intervall 48–96 h).

**Ergebnisse** Bezüglich des primären Endpunkts (Zeit bis zum Beginn der palliativen antihormonellen Therapie) fiel der Vorteil der experimentellen Therapie etwas geringer aus als erwartet, nämlich median 21 Monate mit lokaler Therapie (MDT) gegenüber 13 Monate bei lediglich Überwachung ( $p=0,11$ ; die Fallzahlschätzung beruhte auf der Hypothese, dass sich die Zeit bis zur ADT von 12 auf 24 Monate verlängern würde). Dass keine Signifikanz erreicht wurde, lag unter anderem auch an der Tatsache, dass viele Patienten eine ADT bei Nachweis weiterer Metastasen auch dann erhielten, wenn eine asymptomatische Progression vorlag. Als positives Ergebnis wurde aber ein signifikanter Vorteil in der biochemischen Rezidivfreiheit beobachtet (mediane Zeit bis zur PSA-Progression 10 versus 6 Monate,  $HR=0,53$ ;  $p=0,03$ ). Ferner wurde die lokale Therapie der Metastasen sehr gut vertragen. Bei 6 Patienten (17%) wurde eine Grad-1-Toxizität beobachtet; höhergradige Toxizitäten traten nicht auf. Bei Progression erhielten 11 Patienten eine erneute lokale Therapie.

**Schlussfolgerungen der Autoren** Diese erste randomisierte Studie zur lokalen Therapie von Metastasen bestätigt die grundsätzliche Wirksamkeit.

## Kommentar

Ob man durch eine lokale Therapie von Metastasen die ohnehin etwas günstigere Prognose von Patienten mit Oligometastasierung verbessern kann, ist eine seit Jahren intensiv diskutierte Frage. Daten aus retrospektiven Studien lassen vermuten, dass der Effekt der lokalen Therapie möglicherweise größer ist, als die in den letzten Jahren durch Optimierung der medikamentösen Therapie erzielten Erfolge, und zwar nicht nur beim Prostatakarzinom, sondern auch bei anderen Tumorentitäten. Es ist also denkbar, dass für dieses Patientenkollektiv das Risiko einer systematischen Untertherapie besteht; zumindest lassen Kohortenanalysen und prospektive Phase-I/II-Studien diesen Schluss zu. Umso bedauerlicher ist es, dass es weltweit so wenig rando-

misiertere Studien zu dieser Frage gibt. Den Autoren gebührt also ein Kompliment, dass man diese Frage in Angriff genommen und erfolgreich bearbeitet hat. Der Effekt der lokalen Therapie bestätigt ( $HR=0,6$  für ADT-freies Überleben;  $HR=0,53$  für biochemische Rezidivfreiheit), dass die lokale Therapie eine interessante und vermutlich wichtige Option ist. Ich kenne keine Studie mit (neuen) Medikamenten, in der eine ähnlich hohe Effektivität beobachtet wurde. Dass die Studie im primären Endpunkt das angestrebte Signifikanzniveau knapp verfehlte, halte ich für einen Schönheitsfehler, der durch die ambitionierte Hypothese und Abweichungen vom Protokoll erklärbar ist und in Anbetracht der ansonsten überzeugenden Ergebnisse nicht überbewertet werden sollte.

Ferner sollte man berücksichtigen, dass als diagnostisches Verfahren das Cholin-PET verwendet wurde. Heute steht mit dem PSMA-PET ein ungleich sensitiveres Verfahren zur Verfügung. Wenn man die Studie heute durchführen würde, wäre also ein noch größerer Effekt der lokalen Therapie durchaus wahrscheinlich. Ein wichtiges Ergebnis der Studie ist auch die sehr gute Verträglichkeit der lokalen Metastasentherapie. Unter Beachtung des allgemein ärztlichen Grundprinzips „primum nil nocere“ ist das sehr geringe Risiko der lokalen Therapie für die Indikationsstellungen relevant.

Übrigens: Eine ähnliche Studie beim oligometastasierten nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom (auch dort die erste randomisierte Studie) fand einen Vorteil für die lokale Therapie [3]. Die Datenlage zur lokalen Therapie bei Oligometastasierung wird also kontinuierlich besser.

## Fazit

Das von Hellman und Weichselbaum vor mehr als 20 Jahren formulierte Konzept der Oligometastasierung bleibt ein spannendes und immer wichtigeres Thema. Alle an der Therapie solcher Patienten beteiligten Disziplinen sollten dafür sensibilisiert sein. Natürlich wäre eine größere Geschwindigkeit beim Evidenzzuwachs vorteilhaft, um eine Verankerung in Leitlinien zu beschleunigen.

*Jürgen Dunst und René Baumann, Kiel*

**Interessenkonflikt** J. Dunst und R. Baumann geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

## Literatur

1. van den Bergh RC, van Casteren NJ, van den Broeck T et al (2016) Role of hormonal treatment in prostate cancer patients with nonmetastatic disease recurrence after local curative treatment: a systematic review. *Eur Urol* 69:802–820

2. De Bruycker A, Lambert B, Claeys T et al (2017) Prevalence and prognosis of low-volume, oligorecurrent, hormone-sensitive prostate cancer amenable to lesion ablative therapy. *BJU Int* 120:815–821
3. Gomez DR, Blumenschein GR, Lee JJ et al (2016) Local consolidative therapy versus maintenance therapy or observation for patients with oligometastatic non-small-cell lung cancer without progression after first-line systemic therapy: a multicentre, randomised, controlled, phase 2 study. *Lancet Oncol* 17:1672–1682
4. Hellman S, Weichselbaum RR (1995) Oligometastases. *J Clin Oncol* 13:8–10
5. Ost P, Bossi A, Decaestecker K et al (2015) Metastasis-directed therapy of regional and distant recurrences after curative treatment of prostate cancer: a systematic review of the literature. *Eur Urol* 67:852–863
6. Ost P, Reynders D, Decaestecker K et al (2017) Surveillance or metastasis-directed therapy for oligometastatic prostate cancer recurrence: a prospective, randomized, multicenter phase II trial. *J Clin Oncol*. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.75.485>
7. Parker WP, Davis BJ, Park SS et al (2017) Identification of site-specific recurrence following primary radiation therapy for prostate cancer using C-11choline positron emission tomography/computed tomography: a nomogram for predicting extrapelvic disease. *Eur Urol* 71:340–348
8. Sobol I, Zaid HB, Haloi R et al (2017) Contemporary mapping of post-prostatectomy prostate cancer relapse with (11)C-choline positron emission tomography and multiparametric magnetic resonance imaging. *J Urol* 197:129–134





# Wöchentliche oder dreiwöchentliche Cisplatin-Gaben bei der kombinierten Radiochemotherapie lokal fortgeschrittener Kopf-Hals-Tumoren?

Martina Becker-Schiebe<sup>1</sup> · Hans Christiansen<sup>2</sup>

Online publiziert: 12. März 2018  
© Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2018

**Zielsetzung** Die dreiwöchentliche Cisplatin-Gabe bei der kombinierten Radiochemotherapie (RCT) fortgeschrittener Kopf-Hals-Tumoren (LAHNSCC) hat sich als Standard etabliert. Aufgrund der potenziell geringeren Toxizität wird dieses Schema zunehmend durch wöchentliche Cisplatin-Applikationen ersetzt, ohne dass hierfür prospektiv randomisierte Daten vorliegen.

**Methodik** In einer randomisierten Phase-III-Studie wurden LAHNSCC-Patienten entweder mit Cisplatin 30 mg/m<sup>2</sup> wöchentlich oder 100 mg/m<sup>2</sup> Cisplatin alle 3 Wochen simultan zu einer kurativ intendierten Radiotherapie (RT) behandelt. Der primäre Endpunkt war die lokale Kontrolle (LRC). Als sekundäre Endpunkte wurden ausgewertet: Compliance, Toxizitätsraten, Ansprechen, progressionsfreies (PFS) und Gesamtüberleben (OS).

**Ergebnisse** Von den zwischen 2013 und 2017 behandelten 300 Patienten (150 Patienten mit Cisplatin 1-mal wöchentlich, 150 Patienten mit Cisplatin dreiwöchentlich) wurden 93 % zusätzlich bestrahlt. Die geschätzte 2-Jahres-LCR lag nach der dreiwöchentlichen Gabe um 14,6 % höher (95 %-Konfidenzintervall [KI] 5,7–23,5 %) als nach wöchentli-

cher Gabe (73,1 % vs. 58,5 %;  $p=0,014$ ; HR 1,76; 95 %-KI 1,11–2,79). Toxizitäten vom Grad 3–4 traten signifikant häufiger bei der dreiwöchentlichen Gabe auf (84,6 % vs. 71,6 %;  $p=0,006$ ). Für das mittlere PFS ergab sich ein Vorteil für die dreiwöchentliche Gabe (28,6 Monate; 95 %-KI 15,9–41,30 Monate) gegenüber 17,7 Monaten (95 %-KI 0,42–35,05 Monate), ohne jedoch statistische Signifikanz zu erreichen ( $p=0,21$ ). Für alle Subgruppen zeigte sich ein Trend für ein verbessertes OS nach der dreiwöchentlichen Gabe, allerdings ebenso ohne statistische Signifikanz.

**Schlussfolgerung der Autoren** Die dreiwöchentliche Cisplatin-Gabe mit 100 mg/m<sup>2</sup> führt zu einer verbesserten lokalen Kontrolle gegenüber der wöchentlichen Cisplatin-Applikation (30 mg/m<sup>2</sup>). Sie sollte bei der kombinierten RCT von LAHNSCC im adjuvanten Setting trotz der höheren Toxizität primär empfohlen werden.

## Kommentar

Die platinbasierte kombinierte Radiochemotherapie (RCT) hat sich in der LAHNSCC-Behandlung etabliert. In Phase-III-Studien wurde prospektiv die Effektivität der hochdosierten dreiwöchentlichen Cisplatin-Applikation mit 100 mg/m<sup>2</sup> parallel zur RT sowohl primär als auch adjuvant bei Risikofaktoren als Standard gesichert [1–4]. Aufgrund geringerer Toxizitäten, der besseren Steuerbarkeit der Therapie und einer möglichen Steigerung radiosensibilisierender Effekte wird alternativ die wöchentliche Cisplatin-Applikation simultan zur RT in der klinischen Routine eingesetzt und wurde auch bereits in retro- und prospektiven Studien gegenüber der alleinigen RT geprüft [5, 6].

In der hier kommentierten Nichtunterlegenheitsstudie wird nun erstmals die wöchentliche mit der dreiwöchentlichen Cisplatin-Gabe prospektiv randomisiert in einem großen LAHNSCC-Patientenkollektiv verglichen. Die Stu-

**Originalpublikation** Noronha V, Joshi A, Patil VM, et al (2017) Once-a-week versus once-every-3-weeks cisplatin chemoradiation for locally advanced head and neck cancer: a phase III randomized noninferiority trial. *J Clin Oncol*: <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.74.9457>

✉ Prof. Dr. Martina Becker-Schiebe  
[m.schiebe@klinikum-braunschweig.de](mailto:m.schiebe@klinikum-braunschweig.de)

Prof. Dr. Hans Christiansen  
[Christiansen.Hans@mh-hannover.de](mailto:Christiansen.Hans@mh-hannover.de)

<sup>1</sup> Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie, Celler Str. 38, 38114 Braunschweig, Deutschland

<sup>2</sup> Strahlentherapie und Spezielle Onkologie, Medizinische Hochschule Hannover, Carl-Neuberg-Str. 1, 30625 Hannover, Deutschland

die schloss sowohl primär definitiv als auch adjuvant behandelte Patienten ein. Auffällig ist der überproportional hohe Anteil von Mundhöhlentumoren (87 %). Kritisch anzumerken ist der relative kurze und breit verteilte Follow-up-Zeitraum mit einem Median von nicht einmal 2 Jahren (22 Monate, Spanne 3–51 Monate). Ein signifikanter Vorteil zeigt sich deshalb nur hinsichtlich der geschätzten lokalen Kontrollrate nach 2 Jahren zugunsten des dreiwöchentlichen Schemas. Ohne weitere signifikante Unterschiede für das Therapieansprechen. Insbesondere fällt auf, dass bezüglich der sekundären Endpunkte für das Gesamtkollektiv ein abgeschätztes 2-Jahres-PFS von nur knapp 50 % und ein 2-Jahres-OS von 57 % erreicht wird – und dies, obwohl der Anteil operierter Patienten mit einem ECOG von  $\leq 1$  mit 93 % überproportional häufig vertreten war. In einer aktuellen Metaanalyse aus 4209 Patientendaten [5] werden im definitiven und adjuvanten Setting 2-Jahres-OS-Raten von im Mittel bis zu 61 % bzw. 68 % erreicht. Inwieweit eine inadäquate Dosisauslastung bei Fehlen dreidimensional geplanter RT-Techniken hier eine Rolle spielt, bleibt offen. In der vorgelegten Studie wurde die Mehrzahl der Patienten nämlich noch über simulatorgeplante Gegenfelder bestrahlt, teilweise mit Telekobalt.

Trotz dieser methodischen Kritik belegt diese Studie mit gut balancierten Patientenkollektiven, die in 94 % (dreiwöchentlich) bzw. 89 % (wöchentlich) der Fälle die geplante RCT komplett durchliefen, dass 100 mg/m<sup>2</sup> Cisplatin dreiwöchentlich in einer signifikant besseren lokalen Kontrolle resultiert gegenüber der wöchentlichen Gabe von 30 mg/m<sup>2</sup> ( $p=0,014$ ). In den bisher publizierten drei kleineren prospektiven Serien [7–9] mit Patientenzahlen zwischen 30 und 55 ließ sich dieser Unterschied nicht sichern; doch die aktuell publizierten Daten von Sahoo et al. [7] unterstützen wenigstens einen Trend zu mehr Komplettremissionen nach einer RCT mit 100 mg/m<sup>2</sup> Cisplatin dreiwöchentlich. Demgegenüber erbrachte eine Metaanalyse von 52 Studien, die die RCT sowohl im definitiven als auch im adjuvanten Setting verglich, keine signifikanten Unterschiede für die lokale Kontrolle und die Überlebensraten. Zu beachten sind hierbei allerdings die Dosisheterogenitäten mit 20–50 mg/m<sup>2</sup> Cisplatin bei den ausgewerteten Studien im wöchentlichen Setting [5].

Der Vorteil des hochdosierten Cisplatin hinsichtlich des lokalen Ansprechens ist möglicherweise auch auf die kumulativ nicht vergleichbaren Cisplatin-Konzentrationen zurückzuführen. So erhielten die Patienten im wöchentlichen Therapiearm im Median 30,7 mg/m<sup>2</sup> Cisplatin pro Woche, im dreiwöchentlichen Schema umgerechnet 42 mg/m<sup>2</sup> pro Woche. Der prognostische Einfluss der kumulativen Cisplatin-Dosis bei der RCT von LAHNSCC ist in mehreren Studien und Metaanalysen belegt [10]. Hierbei ist das Erreichen von Gesamtdosen von  $\geq 200$  mg/m<sup>2</sup> insbesondere für HPV-negative Tumoren prognostisch relevant [10]. Er-

gänzend wurde daher eine Post-hoc-Analyse durchgeführt, die nur Patienten mit Kumulativdosen  $\geq 200$  mg/m<sup>2</sup> berücksichtigt. Auch hier konnte der prognostisch günstige Effekt des dreiwöchentlichen Therapieschemas auf die LRC und trendmäßig auch auf die Überlebensraten bestätigt werden.

Bei der adjuvanten und definitiven RCT von LAHNSCC treten akute Nebenwirkungen vom Grad 3 in 77–85 % der Fälle auf [4–7]. In der vorliegenden Auswertung entwickelten mit der höher dosierten dreiwöchentlichen Cisplatin-Applikation die Patienten signifikant häufiger akute Grad-3-Toxizitäten (85 % vs. 72 %;  $p=0,06$ ), wohingegen die chronischen Toxizitäten mit 10–13 % sich nicht wesentlich unterschieden. Die Therapiecompliance in beiden RCT-Armen war mit 94 % (dreiwöchentlich) vs. 89 % (wöchentlich) vergleichbar hoch. Dies steht im Gegensatz zu einer Vielzahl, allerdings zumeist retrospektiver Daten, die aufzeigen, dass die wöchentliche Cisplatin-Gabe bei geringerer Akuttoxizität zur verbesserten Therapieadhärenz führte (88 % vs. 71 %;  $p=0,017$ ; [5]). Erwartungsgemäß bedingte die reduzierte Cisplatin-Dosis signifikant weniger Hämato- und Nephrotoxizitäten, Übelkeit und Erbrechen [5].

Anhand der jetzt vorliegenden prospektiven Studienergebnisse lässt sich auch trotz der o. a. methodischen Schwächen nicht abschließend klären, ob das potenziell besser verträgliche wöchentliche Schema äquivalent zum Standard der hochdosierten dreiwöchentlichen Cisplatin-Applikation einzustufen ist. Ergebnisse von In-vitro-Studien unterstützen zumindest eine Aufteilung in Low-dose-Gaben mit Nachweis einer Apoptoseinduktion nach wöchentlicher Cisplatin-Infusion über mindestens 3 Tage [11]. Zwei prospektiv randomisierte RCT-Studien prüfen derzeit die Effektivität einer intensivierten Cisplatin-Dosis mit 40 mg/m<sup>2</sup> pro Woche im Vergleich zu 100 mg/m<sup>2</sup> Cisplatin dreiwöchentlich bei der RCT von LAHNSCC [JCOG#100; PCOG].

## Fazit

- Die Effektivität der kombinierten, cisplatinbasierten Radiochemotherapie im Rahmen der Behandlung lokal fortgeschrittener Kopf-Hals-Tumoren ist in prospektiv randomisierten Studien bestätigt.
- Die hier diskutierte randomisierte Studie bestätigt nicht die Äquivalenz von wöchentlichem (30 mg/m<sup>2</sup>) zu dreiwöchentlichem (100 mg/m<sup>2</sup>) Cisplatin hinsichtlich der lokalen Kontrolle, ohne jedoch Unterschiede für die Überlebensraten aufzuzeigen.
- Ein methodischer Schwachpunkt dieser Studie ist, dass die umgerechneten, wöchentlichen Cisplatin-Konzentrationen in beiden Behandlungsarmen nicht vergleichbar angelegt waren.



- Die dreiwöchentliche Cisplatin-Gabe mit 100 mg/m<sup>2</sup> ist mit einer signifikant höheren Akuttoxizität assoziiert.
- Inwieweit eine Aufteilung der Kumulativdosis auf Low-dose-Gaben mit z. B. 40 mg/m<sup>2</sup> wöchentlich im längeren Follow-up gleichwertig ist, muss weiter prospektiv geprüft werden.

*Martina Becker-Schiebe, Braunschweig/Hannover und Hans Christiansen, Hannover*

**Interessenkonflikt** M. Becker-Schiebe und H. Christiansen geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

## Literatur

1. Adelstein DJ, Li Y, Adams GL et al (2003) An intergroup phase III comparison of standard radiation therapy and two schedules of concurrent chemoradiotherapy in patients with unresectable squamous cell head and neck cancer. *J Clin Oncol* 21:92–98
2. Bernier J, Dornic C, Ozsahin M et al (2004) Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med* 350:1945–1952
3. Budach W, Hehr T, Budach V et al (2006) A meta-analysis of hyperfractionated and accelerated radiotherapy and combined chemotherapy and radiotherapy regimens in unresected locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *BMC Cancer* 6:28
4. Pignon JP, le Maître A, Maillard E et al (2009) Metaanalysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Radiother Oncol* 92:4–14
5. Szturz P, Wouters K, Kiyota N et al (2017) Weekly low-dose versus three-weekly high-dose cisplatin for concurrent chemoradiation in locoregionally advanced non-nasopharyngeal head and neck cancer: a systematic review and meta-analysis of aggregate data. *Oncologist* 22(9):1056–1066
6. Ghosh-Laskar S, Kalyani N, Gupta T et al (2016) Conventional radiotherapy versus concurrent chemoradiotherapy versus accelerated radiotherapy in locoregionally advanced carcinoma of head and neck: results of a prospective randomized trial. *Head Neck* 38:202–207
7. Sahoo TK, Samanta DR, Senapati SN et al (2017) A comparative study on weekly versus three weekly cisplatin based chemoradiation in locally advanced head and neck cancers. *J Clin Diagn Res* 11:XC7–XC11
8. Uygun K, Bilici A, Karagol H et al (2009) The comparison of weekly and three-weekly cisplatin chemotherapy concurrent with radiotherapy in patients with previously untreated inoperable non-metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer Chemother Pharmacol* 64:601–605
9. Tsan DL, Lin CY, Kang CJ et al (2012) The comparison between weekly and three-weekly cisplatin delivered concurrently with radiotherapy for patients with postoperative high-risk squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Radiat Oncol* 7:215
10. Strojan P, Vermorken JB, Beitler JJ et al (2016) Cumulative cisplatin dose in concurrent chemoradiotherapy for head and neck cancer: a systematic review. *Head Neck* 38:E2151–E2158
11. Dasari S, Tchounwou PB (2014) Cisplatin in cancer therapy: molecular mechanisms of action. *Eur J Pharmacol* 740:364–378