



Carboplatin verbessert nicht die Wirksamkeit der adjuvanten Radiotherapie bei fortgeschrittenen kutanen Plattenepithelkarzinomen der Kopf-Hals-Region

Robert Michael Hermann¹ · Hans Christiansen²

Online publiziert: 27. September 2018
© Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2018

Zielsetzung Die optimale postoperative Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenen kutanen Plattenepithelkarzinomen der Kopf-Hals-Region ist noch ungeklärt. Bei erhöhten Risiken für ein Rezidiv ist die adjuvante Radiotherapie (RT) etabliert. In Analogie zur Therapie der mukosalen Plattenepithelkarzinome dieser Region wird aber auch eine adjuvante Radiochemotherapie (RCT) empfohlen. Die kommentierte Arbeit publiziert die Ergebnisse der ersten prospektiv randomisierten Studie zur Frage, ob Patienten in dieser Situation von einer adjuvanten RCT im Vergleich zur alleinigen adjuvanten RT profitieren.

Patienten und Methode Prospektiv wurden zwischen 2005 und 2014 in Australien und Neuseeland 321 Patienten in der TROG-05.01-Studie randomisiert. Einschlusskriterien waren kutane Plattenepithelkarzinome, die oberhalb der Klavikel lokalisiert waren. Die Karzinome mussten makroskopisch vollständig reseziert sein (R0/R1) und Risikofaktoren für ein Rezidiv aufweisen. Die Vorgaben zur Operation waren bewusst recht weit gefasst, es sollte lediglich eine makroskopisch vollständige Tumoresektion angestrebt werden. Bei nachgewiesener intraparotidaler Metastasierung wurde eine Parotidektomie gefordert. Als Risikofak-

toren waren definiert: 1) ein lokal fortgeschrittener Primärtumor (Tumorausdehnung mindestens 5 cm [T3] oder Infiltration umliegender Strukturen [T4] oder In-transit-Metastasen) oder 2) eine Lymphknotenmetastasierung mit erhöhten Risiken (Metastasen in der Parotis oder mindestens 2 zervikale Lymphknotenmetastasen oder 1 Metastase mit über 3 cm Durchmesser oder extrakapsuläres Tumorstadium). Die adjuvante Therapie sollte innerhalb von 6 Wochen postoperativ eingeleitet werden. Die RT wurde in 3-D-Technik appliziert. In beiden Behandlungsarmen wurden initial normofraktioniert 60 Gy verordnet; die Dosis wurde im Studienverlauf auf 66 Gy nach R1-Resektionen angehoben (in den Studienzentren entstanden Befürchtungen, dass 60 Gy in dieser Situation nicht ausreichen würden). Im experimentellen Arm (RCT) wurde als simultane Chemotherapie 6 x Carboplatin AUC 2 einmal pro Woche appliziert. Primärer Endpunkt war die lokoregionäre Tumorkontrolle; sekundäre Endpunkte waren das krankheitsfreie Überleben und das Gesamtüberleben.

Ergebnisse Von den eingeschlossenen Patienten litten 77% an einer Lymphknotenmetastasierung mit erhöhten Risiken, 19% an einem fortgeschrittenen Primarius, 4% an beiden Risikokonstellationen. Über 90% der Patienten erhielten die initial verschriebene Strahlendosis (median 60 Gy). Im RCT-Arm wurden 84% der Patienten 6 Zyklen Carboplatin infundiert; von diesen benötigten 11% eine Dosisreduktion. Die lokoregionäre Kontrolle nach 2 und 5 Jahren betrug 88% bzw. 83% im Standardarm. Durch die simultane Chemotherapie wurden diese Raten nicht signifikant auf 89% bzw. 88% gesteigert. Ebenfalls wurden keine signifikanten Unterschiede im krankheitsfreien Überleben und im Gesamtüberleben gefunden: Das krankheitsfreie Überleben 5 Jahre nach Therapie betrug 67% nach RT vs. 73% nach RCT, das Gesamtüberleben nach 5 Jahren 76% vs. 79%. Selten traten im Verlauf isolierte Fernmetastasen auf, auch hierauf hatte die Chemotherapie keinen Einfluss (7% in beiden Armen). Die akute radiogene Toxizität wurde

Originalpublikation Porceddu SV, Bressel M, Poulsen MG et al (2018) Postoperative concurrent chemoradiotherapy versus postoperative radiotherapy in high-risk cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck: the randomized phase III TROG 05.01 trial. *J Clin Oncol* 36:1275–1283

✉ Prof. Dr. med. Robert Michael Hermann
hermann@strahlentherapie-westerstede.com

✉ Prof. Dr. med. Hans Christiansen
Christiansen.Hans@mh-hannover.de

¹ Zentrum für Strahlentherapie und Radioonkologie, Mozartstr. 30, 26655 Westerstede, Deutschland

² Klinik für Strahlentherapie und Spezielle Onkologie, Medizinische Hochschule Hannover, Carl-Neuberg-Str. 1, 30625 Hannover, Deutschland

durch die Chemotherapie nicht signifikant gesteigert; nur selten wurden Grad-III/IV-Nebenwirkungen dokumentiert. Die Lebensqualität wurde zwar auch zusätzlich im Rahmen der Studie untersucht, allerdings konnten nur bei weniger als 50% der Patienten diese Daten erhoben werden. Hierbei fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen in allen abgefragten Bereichen.

Schlussfolgerung der Autoren Durch Operation und adjuvante RT wurde eine sehr gute lokoregionäre Kontrolle erzielt. Die zusätzliche Chemotherapie verbesserte die Therapieergebnisse nicht.

Kommentar

Die vorgestellte Studie ist die erste prospektiv randomisierte Studie, die den Stellenwert einer adjuvanten kombinierten RCT im Vergleich zur alleinigen adjuvanten RT bei kutanen Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich geprüft hat.

Verschiedene retrospektive Serien zeigten im Vorfeld einen Benefit für eine adjuvante RT bei nodalem Befall [1, 2]. Die Therapieergebnisse variierten dabei nicht nur zwischen den Serien, sondern auch zwischen den Kontinenten: Während in den US-Serien 5-Jahres-Überlebensraten von 22–54% publiziert wurden, berichteten australische Gruppen von 48–88% (Übersicht in [3]).

Eine Analogie zur Therapie der mukosalen Plattenepithelkarzinome im HNO-Bereich liegt nahe. Hier ist der Nutzen der adjuvanten RCT für Patienten mit Risikofaktoren gut belegt. Indikationen für eine die RT begleitende Chemotherapie sind insbesondere mikroskopisch positive oder unsichere Resektionsränder, extrakapsuläres Tumorstadium oder ≥ 2 befallene Lymphknoten [4, 5]. Dieses Risikoprofil wird auch durch das in der vorgestellten Studie für kutane Plattenepithelkarzinome randomisierte Patientenkollektiv reflektiert: 59% der Teilnehmer wiesen ein extrakapsuläres Tumorstadium auf, 77% hatten eine lymphogene Risikokonstellation, 13% waren R1 reseziert worden. Entsprechend ist die Vermutung plausibel, dass eine adjuvante kombinierte RCT auch bei lokal oder regional ausgedehnten Plattenepithelkarzinomen der Haut in dieser Region ebenfalls eine Verbesserung der onkologischen Ergebnisse im Vergleich zur alleinigen RT bringen könnte. Zwar steigerte die RCT in der vorgestellten Studie die langfristige lokale Kontrolle und das krankheitsfreie Überleben um 5% und das Gesamtüberleben um 3%, jedoch wurden bei allen Endpunkten die Signifikanzniveaus verfehlt. Dennoch kann dieses scheinbar negative Ergebnis einen positiven Effekt der RCT gegenüber der alleinigen RT letztlich nicht ausschließen:

1. Die lokoregionären Rezidive nach der RT traten deutlich seltener auf als bei der initialen statistischen Planung der Studie angenommen. Dabei wurde nach retrospektiven Erfahrungen eine lokoregionäre Kontrolle von 70% nach Operation und RT angenommen, die durch die zusätzliche Chemotherapie um ca. 15% angehoben werden würde. Während des Studienverlaufs zeigten sich aber deutlich weniger Rezidive im RT-Arm (88% lokoregionäre Kontrolle nach 2 Jahren), sodass für eine Power von 80% die avisierte Fallzahl von 265 auf 350 erhöht wurde. Allerdings nahmen nach der flächendeckenden Einführung der IMRT-Technik die Rekrutierungsraten in den Studienzentren nach 2011 deutlich ab (IMRT war zur Gewährleistung einer vergleichbaren Therapie innerhalb des Studienprotokolls nicht erlaubt), weswegen die Studie 2014 mit 321 Patienten vorzeitig geschlossen wurde. Damit ist die Studie nicht ausreichend „gepowert“, um geringere Effekte der RCT im Vergleich zur RT nachweisen zu können.
2. Der ideale Kombinationspartner der RT, der über Jahrzehnte in allen klinischen Konstellationen beim HNSCC eingesetzt wurde, ist Cisplatin [4, 5]. Ob aber Cisplatin durch Carboplatin in Hinblick auf onkologische Endpunkte ersetzt werden kann, erscheint uns sehr fraglich. In Kombination mit einem weiteren Zytostatikum hingegen ist Carboplatin bei verschiedenen Tumorentitäten als Radiosensitizer effektiv, z. B. mit einem Taxan beim Ösophaguskarzinom [6] oder beim mukosalen Plattenepithelkarzinom des HNO-Bereichs [7]. Allerdings ist Carboplatin als alleiniger Kombinationspartner zur RT für das ältere Patientenkollektiv (medianes Alter 64 Jahre) besser verträglich als Cisplatin. Insofern kann der Stellenwert der verwendeten Chemotherapie aktuell nicht beurteilt werden.

Insgesamt aber setzt die Studie Maßstäbe für die Therapie lokoregionär fortgeschrittener Hautkarzinome mit beeindruckend geringen Rezidivraten im Kontrollarm. Zudem wurde sie technisch extrem gut mit einer intensiven Qualitätssicherung durchgeführt. Lediglich bei 6% der Patienten waren gröbere Verstöße gegen die Dosisvorgaben nachzuweisen.

Fazit

- Durch die adjuvante RT können bei resezierten kutanen Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich eine lokoregionäre Kontrolle von 83% nach 5 Jahren und ein Gesamtüberleben von 76% erzielt werden.
- Eine simultane Chemotherapie mit Carboplatin scheint die Therapieergebnisse nicht zu verbessern. Dennoch kann ein positiver Effekt aus methodischen Gründen

statistisch nicht ausgeschlossen werden, sodass individuell bei jüngeren Patienten mit ausgedehnten Tumoren/Lymphknotenmetastasen eine RCT (nach Verweis auf die fehlende Level-1-Evidenz) immer noch zu rechtfertigen wäre. In dieser Situation sollte aber – in Analogie zur RCT bei anderen Tumorentitäten – nicht Carboplatin alleine gegeben werden, sondern entweder als Kombinationspartner mit einem Taxan oder aber Cisplatin.

*Robert Michael Hermann, Westerstede,
und Hans Christiansen, Hannover*

Interessenkonflikt R.M. Hermann und H. Christiansen geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Wang JT, Palme CE, Morgan GJ et al (2012) Predictors of outcome in patients with metastatic cutaneous head and neck squamous cell carcinoma involving cervical lymph nodes: Improved survival with the addition of adjuvant radiotherapy. *Head Neck* 34:1524–1528
2. Veness MJ, Morgan GJ, Palme CE et al (2005) Surgery and adjuvant radiotherapy in patients with cutaneous head and neck squamous cell carcinoma metastatic to lymph nodes: combined treatment should be considered best practice. *Laryngoscope* 115:870–875
3. Amoils M, Lee CS, Sunwoo J et al (2017) Node-positive cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck: Survival, high-risk features, and adjuvant chemoradiotherapy outcomes. *Head Neck* 39:881–885
4. Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA et al (2004) Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 350:1937–1944
5. Bernier J, Dornge 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
6. Shapiro J, van Lanschot JJB, Hulshof MCCM 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* 16:1090–1098
7. Schwartz DL, Montgomery RB, Yueh B et al (2005) Phase I and initial phase II results from a trial investigating weekly docetaxel and carboplatin given neoadjuvantly and then concurrently with concomitant boost radiotherapy for locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer* 103:2534–2543



Ist Operation und anschließende Radiochirurgie gleichwertig mit Operation und Ganzhirnbestrahlung erst im Rezidiv bezüglich Gesamtüberleben und intrazerebraler Tumorkontrolle bei Patienten mit 1–4 Hirnmetastasen?

Gunther Klautke¹

Online publiziert: 27. September 2018
© Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2018

Hintergrund Die Autoren sehen die Ganzhirnbestrahlung (WBRT) als Standardtherapie bei Hirnmetastasen nach deren Resektion an, geben aber zu bedenken, dass die Radiochirurgie (SRS) in diesen Fällen immer häufiger eingesetzt wird, um so eine mögliche Verschlechterung von neurokognitiven Funktionen zu vermeiden. Da die Frage der Effektivität der WBRT, der SRS oder einer Kombination aus beiden Verfahren durchaus als offen angesehen werden kann, wurde die oben genannte randomisierte Studie initiiert.

Patienten und Methode In die Studie wurden Patienten mit 1–4 Hirnmetastasen unterschiedlichster Primärtumoren, mit maximaler Größe von 3 cm (außer einer Läsion, die größer 3 cm sein durfte), mit ECOG 0–2 bzw. 3 nach primärer neurochirurgischer Resektion eingeschlossen und randomisiert zwischen einer konventionell fraktionierten WBRT (Spanne 2,5–37,5 Gy) und einer SRS (keine Dosisangabe). Diese SRS wurde bei residualem Tumor postoperativ durchgeführt bzw. wenn sich im Verlauf eine neue Läsion zeigte. Stratifiziert wurde nach dem Allgemeinzustand, dem Primärtumor (NSCLC, Mammakarzinom, CRC, Sonstige), der Anzahl von Hirnmetastasen sowie bezüglich weiterer Fernmetastasen. Ferner wurden zu definierten Zeitpunkten die neurokognitiven Funktionen mittels dem Mini-Mental Status Examination (MMSE) Score durchgeführt. Der primäre

Endpunkt war das Gesamtüberleben; sekundäre Studienendpunkte waren das intrakranielle PFS, Akutnebenwirkungen sowie der MMSE.

Ergebnisse Es wurden zwischen Januar 2006 und Mai 2014 aus 32 Zentren 137 Patienten in die WBRT-Gruppe und 134 Patienten in die SRS-Gruppe randomisiert. Das Alter betrug 20–79 Jahre. Im SRS-Arm wurden 67 Patienten einmal, 16 Patienten zweimal und 3 Patienten dreimal einer SRS unterzogen. Ferner wurden im SRS-Arm 50 Patienten zusätzlich mit einer WBRT behandelt. Das mediane Gesamtüberleben (mOS) betrug in beiden Armen 15,6 Monate, das intrazerebrale PFS 10,4 Monate im WBRT-Arm bzw. 4 Monate im SRS-Arm (kein *P*-Wert; HR 1,91). Bezüglich des MMSE gab es nach 6 bzw. 12 Monaten keinen Unterschied zwischen beiden Gruppen. Allerdings wurden nach 91 Tagen im WBRT mehr kognitive Dysfunktionen vom Grad 2–4 beobachtet (16,4% vs. 7,7%; *p*=0,048).

Schlussfolgerung der Autoren Die Salvage-SRS nach neurochirurgischer Intervention ist vergleichbar effektiv wie die WBRT und kann bei 1–4 Hirnmetastasen als Standardtherapie angesehen werden.

Kommentar

Die Therapie von Hirnmetastasen ist aktuell in der Tat eine echte Herausforderung, weil gegenwärtig von den Systemtherapeuten immer wieder suggeriert wird, dass beispielsweise durch TKIs der dritten Generation oder durch die Checkpoint-Inhibitoren eine primäre Strahlentherapie nicht mehr notwendig sei. Über einen operativen Ansatz wird hier routinemäßig, insbesondere bei Herden unter 3–4 cm, gar nicht mehr diskutiert. Daher ist es umso wichtiger, eine klare Vorstellung von den strahlentherapeutischen Optionen der Hirnmetastasen zu haben, und zwar abhängig von der

Originalpublikation Kayama T, Sato S, Sakurada K et al (2018) Effects of surgery with salvage stereotactic radiosurgery versus surgery with whole-brain radiation therapy in patients with one to four brain metastases (JCOG0504): a phase III, noninferiority, randomized controlled trial. *J Clin Oncol* (Epub ahead of print) doi: <https://doi.org/10.1200/JCO.2018.78.6186>

✉ PD Dr. med. Gunther Klautke
G.Klautke@skc.de

¹ Klinikum Chemnitz gGmbH,
Flemmingstraße 2, 09116 Chemnitz,
Deutschland

Tumorentität, vom GPA-Score sowie der Anzahl an Hirnmetastasen.

Die Studie wirkt zwar auf den ersten Blick gut konzipiert und v. a. vom Titel her aussagekräftig und interessant, hat aber bei genauerem Betrachten doch große Schwächen:

1. Die Rekrutierung der Patienten verlief offensichtlich sehr schleppend, denn es wurde im Schnitt pro Zentrum 1 Patient pro Jahr eingeschlossen. Über die Gründe hierfür kann nur spekuliert werden. Ein Grund könnte sein, dass bei Hirnmetastasen mit einer Größe <3 cm eine Operation nicht mehr zwingend als Standardtherapie angesehen wurde (siehe EORTC 22952-26001; [1]), sondern stattdessen eine stereotaktische RT mit oder ohne WBRT. Ebenso kann man als Radioonkologe kritisieren, dass unabhängig von der Histologie des Primärtumors postoperativ immer die WBRT als Standardtherapie angesehen wurde. Dies wäre sicherlich beim NSCLC und beim Mammakarzinom leichter zu vertreten als beispielsweise bei gastrointestinalen Tumoren.
2. Der Titel der Arbeit und der Abstract suggerieren, dass die SRS in der Studie erst im Falle eines Rezidivs eingesetzt wurde. Tatsächlich wird aber auch beim sog. „residual tumor after surgery“ bereits eine SRS durchgeführt. Dies war immerhin bei 40% der Patienten im SRS-Arm der Fall. Dabei wird nicht klar, ob es sich hier um Residuen von evtl. „anresezierten“ Hirnmetastasen handelte oder ob die Hirnmetastasen operativ erst gar nicht angegangen wurden oder beides.
3. Der MMSE wird in dieser, wie in vielen anderen Studien zur Beurteilung der neurokognitiven Funktionen herangezogen. Es ist allerdings unklar, ob dieser für Patienten mit Hirnmetastasen überhaupt validiert ist. Bemerkenswerterweise wurde in der Studie kein Unterschied zwischen beiden Gruppen gesehen. Die Ursachen können vielschichtig sein. So wurde im SRS-Arm gut ein Drittel der Patienten auch mit einer WBRT behandelt. Ebenso ursächlich könnte die Systemtherapie sein, die laut Autoren in beiden Armen identisch war. Ursachen hierfür wurden in der Arbeit nicht diskutiert. Etwas inkonsistent wirkt in diesem Zusammenhang, dass die kognitiven Dysfunktionen nach 91 Tagen im WBRT-Arm signifikant schlechter als im SRS-Arm gewesen sein sollen. Ebenso ist hier auch ein deutlicher Sprung zwischen den Tagen 31–90 und dem Tag 91 aufgetreten. Da es sich hier um ein AE handelt, spielen sicherlich subjektive Beurteilungen eine Rolle, zumal man sicherlich die Patienten im WBRT-Arm über diese potenzielle Nebenwirkung aufgeklärt hat und v. a. auch Nichtstrahlentherapeuten solche Nebenwirkungen für gewöhnlich besonders prominent betonen.
4. Ob der primäre Studienendpunkt „Gesamtüberleben“ in einer eher palliativen Gesamtsituation ein sinnvoller End-

punkt ist, darf bezweifelt werden. Denn das ist oftmals ja gerade das Argument der Internisten gegen eine WBRT, weil diese am OS nichts verbessere. Diese Aussage ist allerdings so pauschal nicht zutreffend, da die WBRT bei Patienten mit günstigem Prognosescore (GPA 3,5–4 bzw. 2,5–4) sowohl in der RTOG 9508 [2] als auch in einer japanischen Studie [3] im Vergleich zur alleinigen SRS bei 1–4 Hirnmetastasen eine Verbesserung des mOS zeigen konnte.

Ein sinnvollerer Studienendpunkt wäre sicherlich die intrazerebrale Tumorkontrolle gewesen, da i. d. R. das Rezidiv mit neurologischen Symptomen und mit einer Verschlechterung der Lebensqualität einhergeht. In dieser, wie auch in den o. g. Studien kann diese mit einer zusätzlichen WBRT verbessert werden und es kann sogar eine Verschlechterung des MMSE um mehr als 3 Punkte verzögert werden (16,5 Monate vs. 7,6 Monate; $p=0,05$; [4]). Damit sind summa summarum weniger Rebestrahlungen nötig, was bei einer limitierten Lebenserwartung auch als positiv zu vermerken ist.

Fazit

Die strahlentherapeutische Behandlung von Hirnmetastasen muss differenziert betrachtet werden in Abhängigkeit vom Primärtumor, dem GPA-Score und der Anzahl der Hirnmetastasen. Wie die EORTC-Studie [1] zeigt, bewirkt eine alleinige neurochirurgische Intervention die schlechteste intrazerebrale Tumorkontrolle, deutlich schlechter als die alleinige SRS. Daher muss postoperativ mindestens lokal nachbestrahlt werden. Ohne Operation konnte in der EORTC-Studie die beste intrazerebrale Kontrolle mit einer SRS plus WBRT erreicht werden.

Insgesamt kann – entgegen der Meinung der Autoren – der experimentelle Arm der hier diskutierten Studie nicht als Standard für den klinischen Alltag angesehen werden. So konnte die Studie auch nur in einem internistisch geprägten Journal publiziert werden. Bei einem Review für die *Strahlentherapie und Onkologie* wäre sie bestenfalls mit „major revision“ bewertet worden.

Gunther Klautke, Chemnitz

Interessenkonflikt G. Klautke gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Kocher M, Soffiatti R, Abacioglu U et al (2011) Adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation after radiosurgery or surgical resection of one to three cerebral metastases: results of the EORTC 22952-26001 study. *J Clin Oncol* 29:134–141
2. Sperduto PW, Shanley R, Luo X et al (2014) Secondary analysis of RTOG 9508, a phase 3 randomized trial of whole-brain radiation therapy versus WBRT plus stereotactic radiosurgery in patients with 1–3 brain metastases; poststratified by the graded prognostic assessment (GPA). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 90:526–531
3. Aoyama H, Tago M, Shirato H et al (2015) Stereotactic Radiosurgery with or without whole-brain radiotherapy for brain metastases: secondary analysis of the JROSG 99–1 randomized Clinical trial. *Jama Oncol* 4:457–464
4. Aoyama H, Tago M, Kato N et al (2007) Neurocognitive function of patients with brain metastasis who received either whole brain radiotherapy plus stereotactic radiosurgery or radiosurgery alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 68:1388–1395



Die kapazitive Hyperthermie scheint das Schmerzansprechen bei der palliativen Bestrahlung von schmerzhaften Knochenmetastasen zu verbessern

Pirus Ghadjar¹ · Peter Wust¹ · Volker Budach¹ · Wilfried Budach²

Online publiziert: 27. September 2018
© Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2018

Hintergrund Die palliativ-analgetische Radiotherapie ist eine häufig angewendete Therapie für schmerzhafte Knochenmetastasen. Meist erfolgt die Bestrahlung fraktioniert, z. B. mit 10×3 Gy. Allerdings erfahren durch die alleinige Radiotherapie etwa ein Drittel der Patienten keine Schmerzbesserung und nur ein Viertel der Patienten eine vollständige Schmerzreduktion [1, 2]. Die Hyperthermie, d. h. die Erwärmung des Gewebes auf etwa $40\text{--}43^\circ\text{C}$, kann die Wirksamkeit der Radiotherapie steigern. Einerseits werden DNA-Reparaturmechanismen durch die Erwärmung gestört, andererseits werden die Tumoren über die konsekutiv folgende bessere Durchblutung verstärkt oxygeniert [3, 4]. Die kapazitive Hyperthermie nutzt die einfachste Methode, über ein alternierendes elektromagnetisches Feld Wärme zu erzeugen, den Plattenkondensator. Für die kapazitive Hyperthermie liegen positive Daten aus randomisierten Studien zu HNO-Tumoren, Zervixkarzinomen und Ösophaguskarzinomen vor [4]. Da die kapazitive Technik auch für eine lokale Hyperthermie geeignet ist (die üblicherweise mit Mikrowellenapplikatoren durchgeführt wird), gelten die positiven randomisierten Studien zur lokalen Hyperthermie (Melanommetastasen, Mammakarzinomrezidive) analog für die kapazitive Technik. Wenig war bisher bekannt zur Kombination aus kapazitiver Hyperthermie und Radiotherapie bei der Behandlung von schmerzhaften Knochenmetastasen.

Patientengut und Methoden Chi und Kollegen führten eine randomisierte Phase-III-Studie durch, bei welcher die Kombination aus kapazitiver Hyperthermie und Radiotherapie mit alleiniger Radiotherapie im Hinblick auf Unterschiede bei der Schmerzreduktion von Patienten mit schmerzhaften Knochenmetastasen verglichen wurde [5]. Der primäre Endpunkt war die Rate von Patienten mit kompletter Schmerzreduktion an festgelegter Stelle (Index-Läsion) innerhalb von 3 Monaten nach Radiotherapie, welche als BPI-Score (Brief Pain Inventory) von 0 Punkten ohne Erhöhung der vorbestehenden Analgesie definiert war. Sekundäre Endpunkte beinhalteten den Zeitpunkt und die Dauer der vollständigen Schmerzbeseitigung, Unterschiede im radiologischen Tumoransprechen und behandlungsassoziierte Nebenwirkungen. Eingeschlossene Patienten hatten Knochenmetastasen von soliden Tumoren mit einer Lebenserwartung von mindestens 3 Monaten. Die Index-Läsion sollte <20 cm messen, eine Schmerzhaftigkeit von mindestens 4 Punkten im BPI haben und effektiv von der maximal 30 cm durchmessenden Elektrode abgedeckt sein. Jeder Patient durfte nur eine Index-Läsion haben; die Bestrahlung weiterer Läsionen war jedoch zulässig. Die analgetische Medikation und sonstige Systemtherapie sollten für insgesamt 4 Wochen vor und nach der Radiotherapie nicht verändert werden. Ausgeschlossen wurden Patienten mit Läsionen am Schädel, Patienten mit pathologischen Frakturen, an der Läsion vorbestrahlte Patienten sowie Patienten mit Metallimplantaten und Herzschrittmachern. Die Patienten wurden nach Anzahl der Knochenmetastasen (solitär vs. multipel), BPI-Score (4–6 vs. 7–10 Punkte) und nach Art des Primärtumors (Mammakarzinom und Prostatakarzinom vs. andere Tumore) stratifiziert. Die Radiotherapie erfolgte über 2 Wochen mit 5 Fraktionen pro Woche entweder mittels 3-D-konformaler Radiotherapie oder intensitätsmodulierter Radiotherapie. Die Hyperthermie wurde in kapazitiver Technik in Rückenlage am Thermotron-RF-8-System zweimal pro Woche insgesamt viermal appliziert. Die Hyperthermie erfolgte jeweils innerhalb von 2 h nach der Radiotherapie, die Zieltemperatur wurde für

Originalpublikation Chi MS, Yang KL, Chang YC et al (2018) Comparing the effectiveness of combined external beam radiation and hyperthermia versus external beam radiation alone in treating patients with painful bony metastases: a phase 3 prospective, randomized, controlled trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 100:78–87

✉ PD Dr. med. Pirus Ghadjar
pirus.ghadjar@charite.de

¹ Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie, Charité Universitätsmedizin Berlin, Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin, Deutschland

² Düsseldorf, Deutschland

40 min aufrechterhalten. Eine invasive Temperaturmessung erfolgte in den meisten Fällen nicht. Der BPI wurde insgesamt 15-mal während einer sechsmonatigen Nachbeobachtungsphase gemessen. Hyperthermieassoziierte Nebenwirkungen wurden mit dem Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 4.0, erfasst. Das radiologische Ansprechen wurde 3 Monate nach Behandlung mit Computertomographie und Anwendung des Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (Version 1.1) beurteilt. Die Studie wurde nach einer geplanten Interimsanalyse, 3 Jahre nach Studienbeginn, nach Einschluss von 57 Patienten (29 Patienten im Kombinationsarm, 28 Patienten mit alleiniger Radiotherapie) vorzeitig beendet, nachdem sich im primären Endpunkt ein signifikantes Ergebnis zugunsten des Kombinationsarms gezeigt hatte. Außerdem hätte man aufgrund der langsamen Rekrutierung noch weitere >3 Jahre benötigt, um die initial geplanten 152 Patienten zu rekrutieren.

Ergebnisse Es gab keinen signifikanten Unterschied der Patientencharakteristika zwischen den beiden Therapiearmen. Die akkumulierte Rate an kompletter Schmerzreduktion innerhalb von 3 Monaten nach Behandlung betrug 58,6 % im Kombinationsarm und 32,1 % im alleinigen Radiotherapie-Arm ($p=0,045$). Im alleinigen Radiotherapie-Arm betrug die mediane Zeitspanne bis zur Schmerzprogression 55 Tage bei Patienten mit kompletter Schmerzreduktion ($n=9$), wohingegen dieser Endpunkt im Kombinationsarm nicht erreicht wurde ($p<0,01$). Die Rate an kompletten Schmerzreduktionen 3 Monate nach Behandlung (nicht akkumuliert) betrug 37,9 % im Kombinationsarm und 7,1 % im alleinigen Radiotherapie-Arm ($p=0,006$). Weiter wurde eine signifikant höhere Rate an radiologischem Ansprechen bei Patienten im Kombinationsarm festgestellt als bei Patienten nach alleiniger Radiotherapie (73,4 % vs. 25 %, $p=0,014$). Acht Patienten (53,3 %) hatten zumindest eine partielle Ossifikation im Kombinationsarm, wobei dies nur bei 2 Patienten (16,7 %) nach alleiniger Radiotherapie der Fall war. Die Nebenwirkungen waren generell in beiden Studienarmen mild, Grad-3-Nebenwirkungen waren nicht zu verzeichnen. Im Kombinationsarm trat häufiger ein wärmebedingter lokaler Schmerz auf (48,3 % [$n=14$] vs. 0%; $p<0,001$). Bei übergewichtigen Patienten beobachtete man gehäuft eine subkutane Fettgewebsinduration (13,7 %, $n=4$), welche jeweils mehrere Wochen anhielt.

Schlussfolgerung der Autoren Die Kombination aus Radiotherapie und lokaler kapazitiver Hyperthermie steigert die Schmerzkontrolle signifikant und verlängert die Dauer der Schmerzfreiheit im Vergleich zur alleinigen Radiotherapie bei Patienten mit schmerzhaften Knochenmetastasen.

Kommentar

Als Ergebnis der Arbeit von Chi et al. steht fest, dass insbesondere die Rate an kompletter Schmerzreduktion 3 Monate nach palliativer analgetischer Radiotherapie mit 10×3 Gy signifikant erhöht ist, wenn zusätzlich zur Strahlentherapie eine kapazitive Hyperthermie durchgeführt wird. Auch die Zeit bis zur Schmerzprogression war nach der Kombinationstherapie im Vergleich zur alleinigen Radiotherapie im Median signifikant verlängert.

Hierzu ist festzustellen, dass der primäre Endpunkt der Studie eigentlich die akkumulierte Rate an kompletten Schmerzreduktionen innerhalb von 3 Monaten nach Behandlung war, welche selbst nur knapp eine statistische Signifikanz zugunsten des Kombinationsarms zeigte. Dennoch wurde die Studie nach geplanter Interimsanalyse frühzeitig beendet, einerseits angesichts der langsamen Patientenrekrutierung und andererseits, weil der Unterschied an kompletten Schmerzreduktionen nach 3 Monaten deutlich zugunsten der kapazitiven Hyperthermie ausfiel und dieses Resultat als der bedeutsamere Endpunkt angesehen wurde. Letztlich wurde der Verzicht auf die Hyperthermie als unethisch eingeschätzt.

Insgesamt fällt auf, dass die Rate an vollständiger Schmerzreduktion 3 Monate nach alleiniger Radiotherapie mit 7,1 % vergleichsweise niedrig war [1, 2]. Dies mag an bestimmten Merkmalen der in die Studie eingeschlossenen Patienten liegen, bei denen möglicherweise häufiger fortgeschrittene Knochenmetastasen mit Weichteilbeteiligung vorlagen, ohne dass dazu in der Veröffentlichung Angaben zu finden sind. Dies könnte auch den relativ großen Zusatznutzen der Hyperthermie erklären, da Weichteilläsionen generell besser als Knochenläsionen erwärmt werden können. Solche Knochenmetastasen mit größerem Weichteilanteil könnten möglicherweise mit höheren Strahlendosen, z. B. 13×3 Gy, effektiver behandelt werden. Ob dann der Zusatznutzen der kapazitiven Hyperthermie gleich groß wäre, kann nur spekuliert werden.

Die kapazitive Hyperthermie nimmt hinsichtlich der erreichbaren Eindringtiefe eine Mittelstellung zwischen der lokalen und der regionalen Hyperthermie ein. Es können verschiedene Frequenzen angewendet werden, z. B. 8 MHz beim in Asien verbreiteten und von Chi et al. angewendeten Thermotron-System oder auch die zugelassene ISM (Industrial, Scientific and Medical Band)-Frequenz von 13,56 MHz bei den in Europa verbreiteten kapazitiven Geräten der Firma Celsius 42 bzw. Oncotherm. Diese Geräte sind in Deutschland weit verbreitet. Während die kapazitive Hyperthermie relativ einfach durchzuführen und auch für den Patienten gut verträglich ist, sind die erreichten Temperaturverteilungen nur unter bestimmten Voraussetzungen zufriedenstellend: Zwischen den zwei Elektroden kann sich nur dann ein homogenes elektroma-

gnetisches E-Feld aufbauen, wenn die Abmessungen der Elektroden größer sind (idealerweise viel größer) als die Distanz zwischen beiden Polen, was im menschlichen Körper je nach Habitus und Region nicht immer erreicht wird. Das größte Hindernis zum Erreichen einer befriedigenden Wärmeverteilung mithilfe der kapazitiven Hyperthermie sind Inhomogenitäten des Körpers, vor allem Luft, größere Knochenabschnitte und Fettschichten >1 cm. Im „elektrisch dünneren“ Medium (Fett) kann es oberflächlich zu unerwünschten Überwärmungen kommen, die nur teilweise durch Kühlung der Oberfläche mittels Bolus verhindert werden können. Gerade beim Übergang von Muskel (hohe dielektrische Konstante und hohe elektrische Leitfähigkeit) zu Knochen (niedrige dielektrische Konstante und niedrige elektrische Leitfähigkeit) stellt jedoch der Knochen das „elektrisch dünnere“ Medium dar, sodass im eigentlichen Zielgebiet (Knochen) die höhere Feldstärke/Temperatur erreicht wird.

Bei den vorliegenden Studienergebnissen aus Taiwan sollte neben der Patientenselektion auch der relativ schlanke Habitus der asiatischen Patienten berücksichtigt werden, so dass die Ergebnisse möglicherweise auf Mitteleuropäer mit durchschnittlich höherem BMI (Body mass index) nur eingeschränkt zu übertragen sind. Eine bestätigende Studie unter Berücksichtigung von höheren Strahlendosen bei Läsionen mit Weichteilanteil sollte in Deutschland durchgeführt werden, um den Stellenwert der Hyperthermie in Kombination mit der palliativen Radiotherapie weiter zu charakterisieren. In der Zwischenzeit kann aufgrund der vorliegenden randomisierten Daten von Chi et al. die zusätzliche kapazitive Hyperthermie, soweit verfügbar, den Patienten angeboten werden. Die Abrechnung wäre vorerst mit den gesetzlichen Krankenkassen auszuhandeln.

Fazit

Die Kombination aus palliativer Radiotherapie und kapazitiver Hyperthermie scheint bzgl. des Schmerzansprechens nach 3 Monaten der alleinigen Radiotherapie überlegen zu sein. Ähnliche Resultate können auch bei Anwendung einer regionalen Hyperthermie angenommen werden. Es bestehen aber weiterhin offene Fragen, z. B. bzgl. der Patientenselektion und der Hyperthermietechnik, sodass weitere Studien zu diesem Thema durchgeführt werden sollten. Die Voraussetzungen für die Patientenbehandlung und für weitere Studien sind in Deutschland günstig.

Pirus Ghadjar, Peter Wust und Volker Budach, Berlin, und Wilfried Budach, Düsseldorf

Interessenkonflikt P. Ghadjar berät die Firma BYTEC Medizintechnik GmbH. P. Wust, V. Budach und W. Budach geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Chow E, Harris K, Fan G et al (2007) Palliative radiotherapy trials for bone metastases: A systematic review. *J Clin Oncol* 25:1423–1436
2. Agarawal JP, Swangsilpa T, van der Linden Y et al (2006) The role of external beam radiotherapy in the management of bone metastases. *Clin Oncol* 18:747–760
3. Wust P, Hildebrandt B, Sreenivasa G, Rau B, Gellermann J, Riess H, Felix R, Schlag PM (2002) Hyperthermia in combined treatment of cancer. *Lancet Oncol* 3:487–497
4. Wust P (2016) *Thermotherapy in Oncology*. UNI-MED Science, Bremen, London, Boston
5. Chi MS, Yang KL, Chang YC et al (2018) Comparing the Effectiveness of Combined External Beam Radiation and Hyperthermia Versus External Beam Radiation Alone in Treating Patients With Painful Bony Metastases: A Phase 3 Prospective, Randomized, Controlled Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 100:78–87