



Neoadjuvante Chemotherapie vor radikaler Hysterektomie beim Zervixkarzinom – Response ist nicht Überleben

Simone Marnitz¹ · Nadine Gharbi²

Online publiziert: 9. Juli 2018
© Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2018

Hintergrund Obwohl zunehmend außerhalb klinischer Studien eingesetzt, war und ist die Evidenz für einen Vorteil durch eine neoadjuvante Chemotherapie (NACT) bei den hier untersuchten Stadien des Zervixkarzinoms mehr als dürftig [2, 3]. Trotzdem fand und findet, mit Verweis auf beeindruckende Responderaten, der Einsatz der NACT viele Befürworter und Anwender. Diese Kenntnislücke wollten die Autoren mit einer randomisierten Phase-III-Studie an einem großen Patientengut schließen [1].

Patientinnen und Methode In dieser randomisierten Single-center-Phase-III-Studie [1] wurden Patientinnen zwischen 18 und 65 Jahren mit einem histologisch gesicherten Plattenepithelkarzinom der Zervix uteri mit den FIGO-Stadien IB2, IIA, oder IIB eingeschlossen und einem Arm mit NACT gefolgt von einer radikalen Hysterektomie (OP) sowie einen Arm mit Radiochemotherapie (RCTX) zugeteilt. Arm A (NACT) bestand aus drei Zyklen Paclitaxel (175 mg/m²) und Carboplatin („Area under the Curve“ [AUC] 5–6) alle drei Wochen. Die NACT-Patientinnen wurden bei Vorliegen von Risikofaktoren zudem postoperativ radio(chemo)therapiert. Der primäre Endpunkt war das erkrankungsfreie Überleben („disease free survival“, DFS), sekundäre Endpunkte waren das Gesamtüberleben und die Toxizität.

Ergebnisse Innerhalb von 13 Jahren konnten 633 Patientinnen eingeschlossen werden (NACT: $n=316$; RCTX: $n=317$). Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 58,5 Monate. Das 5-Jahres-DFS betrug 69,3 % für NACT versus 76,7 % für RCTX ($P=0,038$). Das 5-Jahres-Gesamtüberleben unterschied sich nicht signifikant mit 75,4 % für NACT versus 74,7 % RCTX ($P=0,87$). Die rektale, urogenitale und vaginale Spättoxizität war mit jeweils 3,5, 3,5 und 26% nach RCTX höher, verglichen mit 2, 1,6 und 12% im NACT-Arm. GU- und GI-Toxizitäten vom Grad 3/4 unterschieden sich nicht. Arm A (NACT) wies mehr hämatologische Grad-3/4-Toxizitäten auf.

Schlussfolgerung der Autoren Die primäre kombinierte RCTX führt gegenüber der NACT gefolgt von OP (\pm RCTX) nicht zu einem Vorteil beim DFS.

Kommentar

Obwohl die Evidenz für die NACT mehr als dürftig ist [2, 3], findet mit Verweis auf beeindruckende Responderaten die NACT viele Befürworter und Anwender.

Zur Datenbasis: Bislang existierte lediglich eine randomisierte Studie [4]. Diese hatte die Überlegenheit der NACT+OP gegenüber einer alleinigen Radiatio nachgewiesen, war aber bereits in ihrem Erscheinungsjahr 2002 (im Journal of Clinical Oncology!) überholt, da seit 1999 die kombinierte RCTX der Standard der Therapie ist [4]. Und Daten, die eine Überlegenheit der NACT+OP gegenüber einer kombinierten RCTX nachweisen, existieren bis heute nicht. Weder die Operation noch die applizierten Chemotherapien, Dosierungen und Substanzen sind in den zahlreichen Publikationen vergleichbar.

In Analogie zum Ovarialkarzinom konnte, wiederum auch von Benedetti-Panici et al., gezeigt werden, dass dosisdichte Schemata (wöchentliche Gabe von Cisplatin) auch beim Zervixkarzinom zu besseren Responderaten gegenüber den dreiwöchentlichen Schemata führen [5].

Originalpublikation Gupta S, Maheshwari A, Parab P et al (2018) Neoadjuvant chemotherapy followed by radical surgery versus concomitant chemotherapy and radiotherapy in patients with stage IB2, IIA, or IIB squamous cervical cancer: a Randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 36(16):1548–1555

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

¹ Medizinische Fakultät, Klinik und Poliklinik für Radioonkologie, CyberKnife- und Strahlentherapie, Universität zu Köln, Kerpener Str. 62, 50937 Köln, Deutschland

² Köln, Deutschland

Weiterhin postulierten Landoni et al. [6], dass „optimal responders“ der FIGO-Stadien IB2–IIB nach dosisdichter NACT und OP keine weitere Strahlentherapie und/oder Chemotherapie benötigten. Patientinnen wiederum mit „suboptimal response“ würden dagegen mit einer adjuvanten Chemotherapie bezüglich des rezidivfreien Überlebens profitieren. Die Autoren behaupteten weiterhin, dass die Prognose von Patientinnen mit extrazervikaler residueller Erkrankung (also R1/2 nach NACT+OP) weder durch Strahlen- noch durch Chemotherapie verbessert werden könnte. Somit wäre die NACT ein Instrument, frühzeitig „optimal responder“ zu entdecken und ihnen dadurch eine trimodale Therapie zu ersparen, ohne aber die Prognose der anderen Patientinnen zu verschlechtern. Die erwähnte Arbeit stellte somit den Startschuss für interdisziplinäre Überlegungen zu strahlentherapiefreien Konzepten nach neoadjuvanter Chemotherapie dar (s. Ausblick).

Die vorliegende und hier zu diskutierende Studie ist – und das ist ihr einziges Verdienst – die einzige randomisierte Studie, die den Standard (!) RCTX gegen die NACT+OP verglichen hat. Bezüglich ihres primären Endpunkts, nämlich der Verbesserung des DFS durch die NACT gefolgt von OP versus RCTX, verfehlte die vorliegende Studie ihr Ziel.

Worin sind die Ursachen dafür zu sehen? Es wurde kein dosisdichtes Chemotherapieschema eingesetzt. Die FIGO-Stadien sind reine klinische Stadien, obwohl klar ist, dass das operative Staging vor Therapie zu einem Upstaging bei ca. 30 % der Patientinnen führt [7]. Klare Aussagen zum Befall der Lymphknoten – und damit zum wichtigsten Prognoseparameter – finden sich nicht; ein chirurgisches Staging fand nicht statt. Alle Operationen erfolgten offen (laparotomisch), eine paraaortale Lymphonodektomie erfolgte nur als „Sampling“ der am ehesten wohl inframesenterischen Lymphknoten. Dazu erscheint der Blutverlust von mehr als einem Liter bei 8 % der Patientinnen recht hoch.

Bedenklich ist ferner, dass über 20 % der für die Chirurgie randomisierten Patienten gar nicht operiert wurden, sondern eine primäre RCTX erhielten. Dies stellt die Machbarkeit des neoadjuvanten Konzepts in Frage. Weitere 10 % bzw. 13 % der Patientinnen im Arm A erhielten trotz NACT und OP eine postoperative Radiotherapie bzw. RCTX, also eine Triple-Therapie, die sicher die Gesamtoxizität erhöht hat. Die dafür verwendeten Parameter bleiben unklar, weil, wie bereits erwähnt, kein präoperatives Staging durchgeführt wurde.

Die Strahlentherapie in der vorliegenden Studie muss zudem in wichtigen Aspekten hinterfragt werden, auch nach Kriterien von 2003, dem Beginn der Studie. Sie impliziert nach Verwendung des Mittenblocks ab 20 Gy (!) eine deutliche Unterdosierung im Tumor, der lediglich 30 Gy (LDR) oder 35 Gy (HDR) auf den nicht mehr zeitgemäßen Punkt A (!) dosierte. Trotz der zu geringen biologisch äquivalenten

Dosis $[EQD2_{\alpha/\beta 10} = 20 \text{ Gy}_{(EBRT)} + 50 \text{ Gy}_{(Brachytherapie)} = 70 \text{ Gy}]$ war die kombinierte RCTX bezüglich des rezidivfreien Überlebens signifikant überlegen, was den Verfechtern der NACT zusätzlich zu denken geben sollte.

Bezüglich des Gesamtüberlebens (sekundärer Endpunkt) unterschieden sich die Arme nicht, auch nicht bezüglich der höhergradigen GI- und GU-Toxizitäten vom Grad ≥ 3 . Die hämatologische Toxizität war erwartungsgemäß im neoadjuvanten Arm häufiger und schwerer in der Ausprägung.

Fazit

Es ist bedauerlich, dass diese Studie, die über 13 Jahre über 600 Patientinnen rekrutierte und damit viele Ressourcen verbrauchte, aufgrund der insuffizienten Chemotherapie und der veralteten RCTX und fragwürdiger operativer Konzepte zu der Frage des Stellenwerts der NACT+OP versus RCTX nichts Neues beisteuern konnte.

Ausblick

Die neue ARO/AGO/NOGGO-Intergroup-Studie wird diesen Ansatz im Rahmen einer randomisierten Studie bei Patientinnen mit Zervixkarzinomen der FIGO-Stadien IB2 und IIB mit dosisdichter Applikation der cisplatinhaltigen Chemotherapie gefolgt von Hysterektomie (strahlentherapiefreier Arm) gegen die Standard-RCTX testen. Die Studie (Acronym: NACOPRAD, Clinical trial number NCT02422563) wird in Kürze starten.

Simone Marnitz und Nadine Gharbi, Köln

Interessenkonflikt S. Marnitz und N. Gharbi geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Gupta S, Maheshwari A, Parab P, Mahantshetty U, Hawaldar R, Sastri Chopra S, Kerkar R, Engineer R, Tongaonkar H, Ghosh J et al (2018) Neoadjuvant chemotherapy followed by radical surgery versus concomitant chemotherapy and radiotherapy in patients with stage IB2, IIA, or IIB squamous cervical cancer: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol*. <https://doi.org/10.1200/jco.2017.75.9985>
2. Angioli R, Plotti F, Montera R, Aloisi A, Luvero D, Capriglione S, Terranova C, De Cicco Nardone C, Muzii L, Benedetti-Panici P (2012) Neoadjuvant chemotherapy plus radical surgery followed by chemotherapy in locally advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol* 127:290–296
3. Benedetti-Panici P, Bellati F, Pastore M, Mancini N, Musella A, Pauselli S, Angelucci M, Muzii L, Angioli R (2007) An update in neoadjuvant chemotherapy in cervical cancer. *Gynecol Oncol* 107:S20–S22
4. Benedetti-Panici P, Greggi S, Colombo A, Amoroso M, Smaniotto D, Giannarelli D, Amunni G, Raspagliesi F, Zola P, Mangioni

- C, Landoni F (2002) Neoadjuvant chemotherapy and radical surgery versus exclusive radiotherapy in locally advanced squamous cell cervical cancer: results from the Italian multicenter randomized study. *J Clin Oncol* 20:179–188
5. Benedetti Panici P, Palaia I, Marchetti C, Ruscito I, Fischetti M, Musella A, Di Donato V, Perniola G, Vertechy L, Muzii L (2015) Dose-dense neoadjuvant chemotherapy plus radical surgery in locally advanced cervical cancer: a phase II study. *Oncology* 89:103–110
6. Landoni F, Sartori E, Maggino T, Zola P, Zanagnolo V, Cosio S, Ferrari F, Piovano E, Gadducci A (2014) Is there a role for postoperative treatment in patients with stage Ib(2)-IIb cervical cancer treated with neo-adjuvant chemotherapy and radical surgery? An Italian multicenter retrospective study. *Gynecol Oncol* 132:611–617
7. Marnitz S, Martus P, Köhler C, Stromberger C, Asse E, Mallmann P, Schmidberger C, Affonso RJ Jr, Nunes JS, Sehouli JVB (2016) Role of surgical versus clinical staging in Chemoradiated FIGO stage IIB–IVA cervical cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 94:243–253 (Acute toxicity and treatment quality of the Uterus-11 Multicenter Phase III Intergroup Trial of the German Radiation Oncology Group and the Gynecologic Cancer Group)



Stellenwert der stereotaktischen Radiotherapie für das nichtresezierte Pankreaskarzinom

Jana Heitmann¹ · Matthias Guckenberger¹

Online publiziert: 9. Juli 2018
© Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2018

Hintergrund Patienten mit einem Pankreaskarzinom haben noch immer eine vergleichsweise schlechte Prognose, auch wenn bei der Erstdiagnose keine Metastasen vorhanden sind. Obwohl das Pankreaskarzinom bei manchen Onkologen als verhältnismäßig radioresistent gilt, haben Studien doch einen Überlebensvorteil durch eine kombinierte Radiochemotherapie (RCT) zeigen können. Allerdings bleibt der Einfluss der verschiedenen Radiotherapietechniken und Fraktionierungsschemata sowie die optimale Einbettung in multimodale Therapiekonzepte weiterhin unklar. Die Autoren der hier zu diskutierenden Studie strebten deshalb eine Aussage über die Rolle verschiedener Bestrahlungstechniken, also externe Strahlentherapie („external-beam radiation therapy“, EBRT), intensitätsmodulierte Strahlentherapie (IMRT) und insbesondere der stereotaktischen Radiotherapie („stereotactic body radiation therapy“, SBRT) in Kombination mit einer Chemotherapie, an.

Patienten und Methoden In einer großen retrospektiven Studie durchsuchten die Autoren die Datenbank der National Cancer Data Base nach Patienten mit nichtresezierten und nichtmetastasierten Pankreaskarzinomen der Jahre 2004 bis 2012. Sie analysierten die Behandlungs- und Überlebensdaten für 14.331 Patienten und bildeten vier Behandlungsgruppen: 38,1 % der Patienten erhielten ausschließlich eine Chemotherapie, 44,8 % außerdem eine EBRT, 2,3 % eine IMRT und 14,8 % wurden mittels SBRT radiochemotherapiert. Um eine mögliche Stichprobenver-

zerrung zu kontrollieren, führten die Autoren ein Propensity Score Matching durch.

Ergebnisse Die Patienten, die mittels SBRT radiochemotherapiert wurden, hatten einen Gesamtüberlebensvorteil von 3,7 Monaten im Vergleich zu lediglich chemotherapierten Patienten (13,9 vs. 10,2 Monate). Patienten, die zusätzlich zur Chemotherapie eine SBRT erhielten, profitierten auch im medianen Gesamtüberleben gegenüber solchen, die mit einer EBRT therapiert wurden (13,9 vs. 11,6 Monate). Es zeigte sich hingegen kein signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben zwischen Patienten mit SBRT gegenüber solchen mit IMRT.

Schlussfolgerung der Autoren Wegen der kurzen Behandlungsdauer, der sicheren Anwendung, der hohen lokalen Kontrolle und des guten Schmerzansprechens sollte eine SBRT als Behandlungsoption in Betracht gezogen werden. Künftig seien weitere Studien dringend erforderlich, um die Rolle der SBRT-Radiochemotherapie bei Pankreaskarzinompatienten weiter untersuchen zu können.

Kommentar

Die Studie von Geus et al. beabsichtigte, den Effekt einer SBRT als Teil eines multimodalen Behandlungskonzepts für Patienten mit nichtreseziertem und nichtmetastasiertem Pankreaskarzinom zu eruieren. Mehrere Einschränkungen zur Aussagemöglichkeit dieser Studie sollten jedoch Erwähnung finden: Zum einen handelt es sich um eine retrospektive Arbeit, die eine inhärente Selektionsverzerrung insofern beinhalten könnte, als für eine SBRT-Behandlung geeignete Patienten auch für die SBRT favorisiert wurden. Die Autoren bemühten sich zwar, die Unterschiede bei den Patienten- und Tumoreigenschaften unter Verwendung des Propensity Score Matching hinsichtlich Alter, Geschlecht, Rasse, Komorbiditäten, Versicherung, Behandlungszentrumstyp, Tumorlokalisation und klinischem Stadium zu harmonisieren. Weitere u. U. wichtige prognos-

Originalpublikation de Geus SWL, Eskander MF, Kasumova GG et al (2017) Stereotactic body radiotherapy for unresected pancreatic cancer: a nationwide review. *Cancer* 123(21):4158–4167

✉ Dr. med. Jana Heitmann
Jana.Heitmann@usz.ch

✉ Prof. Dr. med. Matthias Guckenberger
Matthias.Guckenberger@usz.ch

¹ Radio-Onkologie, Universitätsspital Zürich, Rämistrasse 100, 8091 Zürich, Schweiz

tische Variablen wie Allgemeinzustand, Höhe des Tumormarkers CA-19-9 und chirurgische Resektabilität wurden jedoch nicht berücksichtigt, weil diese in der National Cancer Data Base nicht erfasst sind. Außerdem ist bekannt, dass die Art der Chemotherapie das Therapieansprechen beeinflusst. Und auch diese Information war in der Analyse nicht enthalten. Darüber hinaus war die Patientengruppe, die SBRT erhielt, klein im Vergleich zu den Gruppen, die ohne Bestrahlung (RT) oder mit EBRT behandelt wurden.

Trotz einer Reihe positiver Mitteilungen in der Literatur ist die Rolle der RT bei der Behandlung von Patienten mit nichtreseziertem und noch nicht metastasiertem Pankreaskarzinom auch heute noch umstritten, da verschiedene randomisierte klinische Studien, die normofraktionierte RT-Schemata einsetzten, widersprüchliche Ergebnisse zeigten: Eine Phase-III-Studie aus dem Jahr 2008 legte nahe, dass eine zusätzliche RT zur Chemotherapie bei diesen Patienten die Toxizität der Behandlung erhöhe und sogar das mediane Überleben der Patienten reduziere [1]. Allerdings wurde in dieser Studie eine vergleichsweise hohe Dosis von 60 Gy in 30 Fraktionen appliziert, was die erhebliche Toxizität erklärt (Toxizität Grad 3–4 bei 65,5 % im RCT-Arm vs. 40 % im Gemcitabin-Arm). Andererseits zeigten Loehrer et al. in einer randomisiert kontrollierten Studie der Eastern Cooperative Oncology Group, dass eine RT mit einer Gesamtdosis von 50,4 Gy zu je 1,8 Gy Einzeldosis zusätzlich zum Gemcitabin das Überleben von Patienten signifikant verlängerte [2]. In dieser Studie war die Toxizität in beiden Armen vergleichbar ausgeprägt. Andererseits konnte in der 2016 veröffentlichten LAP07-Studie lediglich eine minimale Verbesserung der lokalen Kontrolle mit Hilfe der RCT, nicht aber des Gesamtüberlebens erreicht werden. In dieser Studie wurde die RCT allerdings lediglich bei Patienten appliziert, die nach stattgehabter Chemotherapie mit Gemcitabin 4 Monate progressionsfrei überlebten [3]. Die deutsche randomisiert kontrollierte Phase-III-Studie CONKO007 rekrutiert zurzeit Patienten mit nichtresektablem, nichtmetastasiertem Pankreaskarzinom. Nach einer Induktionschemotherapie (Gemcitabin oder FOLFIRINOX) erhalten die Patienten randomisiert entweder eine alleinige Chemotherapie oder eine normofraktionierte RCT mit 28 × 1,8 Gy, um den Einfluss einer zusätzlichen RT zu untersuchen. Resultate werden frühestens im Jahre 2022 erwartet.

Basierend auf dem unklaren Wert der konventionell fraktionierten RT für die hier fokussierten Patienten, ergeben sich zwei Gründe für einen potenziellen Vorteil der SBRT:

Erstens ist der Vorteil der SBRT die Applikation von hohen ablativen Dosen. In der Studie von Geus et al. erhielten die mittels SBRT radiotherapierten Patienten zumeist 30 Gy in 3 Fraktionen, kombiniert mit einer Mono- oder Kombinationschemotherapie. Herman et al. zeigten in einer Phase-II-Studie, dass Gemcitabin kombiniert mit einer SBRT (33 Gy

in 5 Fraktionen) für lokal fortgeschrittene Pankreaskarzinome nur minimale gastrointestinale Toxizität hervorruft und besonders effektiv abdominale Schmerzen lindert [4]. Allerdings bedeutet mehr RT nicht automatisch auch besseres lokales Ansprechen. Beide oben erwähnten Studien von Geus und Herman applizierten allerdings niedrigere Dosen im Vergleich zu vorigen SBRT-Studien, in denen nach Applikation von 18–25 Gy in einer einzigen Sitzung oder 3 × 15 Gy von signifikanter Toxizität berichtet wurde [5–7]. Anhand einer Metaanalyse von 16 Studien mit einer Gesamtzahl von 572 Patienten schlossen Brunner und Kollegen, dass Bestrahlungsdosen von über 75 Gy BED („biologically effective dose“) nicht mehr zu einem Vorteil im Überleben führen, sondern vielmehr lediglich zu einer Steigerung der Toxizität [8]. Daher scheint die Optimierung der SBRT-Dosierung der entscheidende Punkt für die Sicherheit und Effektivität der SBRT bei unseren Pankreaskarzinompatienten zu sein.

Zweitens erleichtert die kurze Behandlungsdauer einer SBRT die Integration in ein volldosiertes Chemotherapie-regime, z. B. als Applikation zwischen den Zyklen.

Fazit

Es gibt vielversprechende Daten für die Integration einer hypofraktionierten SBRT in ein multimodales Behandlungskonzept für Patienten mit nichtreseziertem und nichtmetastasiertem Pankreaskarzinom. Außerhalb von Studien kommt dieses Konzept bereits zur Anwendung. Trotz der unterschiedlichen Ergebnisse mit der normofraktionierten RCT gibt die retrospektive Datenanalyse von Geus et al. Anlass, die SBRT in Zukunft weiter im Rahmen multimodaler Konzepte prospektiv zu evaluieren.

Jana Heitmann und Matthias Guckenberger, Zürich

Interessenkonflikt J. Heitmann und M. Guckenberger geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Chauffert B, Mornex F, Bonnetain F, et al (2008) Phase III trial comparing intensive induction chemoradiotherapy (60 Gy, infusional 5-FU and intermittent cisplatin) followed by maintenance gemcitabine with gemcitabine alone for locally advanced unresectable pancreatic cancer. Definitive results of the 2000-01 FFCD/SFRO study. *Ann Oncol*. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdn281>
2. Loehrer PJ Sr, Feng Y, Cardenes H et al (2011) Gemcitabine alone versus gemcitabine plus radiotherapy in patients with locally advanced pancreatic cancer: an eastern cooperative oncology group trial. *J Clin Oncol* 29:4105–4112. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.34.8904>
3. Hammel P, Huguet F, Van Laethem JL et al (2016) Effect of chemoradiotherapy vs chemotherapy on survival in patients with locally

- advanced pancreatic cancer controlled after 4 months of gemcitabine with or without erlotinib the LAP07 randomized clinical trial. *JAMA*. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.4324>
4. Herman JM, Chang DT, Goodman KA et al (2015) Phase 2 multi-institutional trial evaluating gemcitabine and stereotactic body radiotherapy for patients with locally advanced unresectable pancreatic adenocarcinoma. *Cancer* 121(7):1128. <https://doi.org/10.1002/cncr.29161>
 5. Goodman KA, Wiegner EA, Maturen KE et al (2010) Dose-escalation study of single-fraction stereotactic body radiotherapy for liver malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.08.020>
 6. Hoyer M, Roed H, Traberg Hansen A et al (2006) Phase II study on stereotactic body radiotherapy of colorectal metastases. *Acta Oncol (Madr)* 45:823–830. <https://doi.org/10.1080/02841860600904854>
 7. Murphy JD, Christman-Skieller C, Kim J et al (2010) A dosimetric model of duodenal toxicity after stereotactic body radiotherapy for pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.09.075>
 8. Brunner TB, Nestle U, Grosu A-L, Partridge M (2015) Systematic review SBRT in pancreatic cancer: what is the therapeutic window? *Radiother Oncol* 114:109–116. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2014.10.015>



Einsatz alternativer Behandlungsmethoden bei Krebserkrankungen und Auswirkungen auf das Überleben

Kilian Schiller¹ · Stephanie E. Combs^{1,2,3}

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

Ziel der Arbeit Vergleich von alternativen Behandlungsmethoden mit etablierten konventionellen Therapien bezüglich des Überlebens.

Patientengut und Methoden Die Autoren bedienen sich der National Cancer Database, um Patienten mit Brust-, Prostata- und Lungenkrebs oder kolorektalen Karzinomen zu identifizieren, die keine konventionellen Krebstherapien im Zeitraum von 2004 bis 2013 wahrgenommen haben, um „alternative Behandlungen von ‚nichtmedizinischem Fachpersonal‘ durchführen zu lassen“. Ausschlusskriterien beinhalteten u. a. metastasierte Stadien sowie ein Stadium IV (nach AJCC) oder wenn Patienten vorab Therapien in palliativer Intention erhalten hatten. Die Patientengruppe, die mit alternativen Methoden behandelt wurde (280 Patienten), wurde 1:2 nach klinischen Merkmalen gepaart mit Patienten, die sich für konventionelle Behandlungsmethoden entschieden hatten.

Ergebnisse Patienten, die einen alternativen Therapieansatz gegenüber konventionellen Krebstherapien vorzogen,

waren bevorzugt jünger, weiblich, mit weniger Komorbiditäten, hatten ein höheres Tumorstadium, ein höheres Einkommen und eine höhere Bildung. Gehäuft präferierten Brustkrebspatientinnen oder Lungenkrebspatienten alternative Heilverfahren. Nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 66 Monaten waren die Patienten, die lediglich mit alternativen Methoden behandelt wurden, mit einem schlechteren 5-Jahres-Überleben vergesellschaftet. Stratifiziert galt dies für alle untersuchten Tumorentitäten bis auf das Prostatakarzinom; hier konnte kein schlechteres Gesamtüberleben detektiert werden. Der größte Unterschied konnte für Brustkrebspatientinnen festgestellt werden, die sich schon zu Beginn ihrer Erkrankung exklusiv für alternative Therapien entschieden hatten. Diese Gruppe hatte ein 5-fach erhöhtes Sterberisiko (kolorektales Karzinom 4-fach und Lungenkrebs 2-fach erhöht).

Schlussfolgerung der Autoren Vor der Wahl von alternativen Behandlungsmethoden als primäre Krebstherapie gilt es, diese kritischer zu hinterfragen.

Kommentar

Die Nachfrage, aber auch die Behandlungsangebote von alternativen Behandlungsmethoden nehmen kontinuierlich zu. Während es für einen supportiven Einsatz dieser Methoden gute Daten gibt, werden komplementäre bzw. alternative Behandlungsmethoden immer wieder kontrovers diskutiert, wenn sie als *Alternative* zur Schulmedizin eingesetzt werden. Die vorliegende Arbeit bestätigt eine Annahme, die zumindest Schulmediziner intuitiv vermutet hätten: Konventionelle Krebstherapien sind den alternativen Behandlungsmethoden in einer breiten Auswertung (bis auf das Prostatakarzinom) überlegen, v. a. hinsichtlich des Überlebens [1].

Um ehrlich zu sein, wäre jedes andere Ergebnis als unerwartet bis schockierend einzuordnen gewesen, denn alternative Therapieverfahren finden zwar anhaltend Zulauf und ihnen wird sehr viel Interesse entgegengebracht, aber

Originalpublikation Johnson SB, Park HS, Gross GP, Yu JB et al (2018) Use of alternative medicine for cancer and its impact on survival. *J Natl Cancer Inst* 110 (1) <https://doi.org/10.1093/jnci/djx145>.

✉ Dr. med. Kilian Schiller
kilian.schiller@mri.tum.de

✉ Univ.-Prof. Dr. med. Stephanie E. Combs
stephanie.combs@tum.de

¹ Klinik und Poliklinik für RadioOnkologie und Strahlentherapie, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München, Ismaninger Str. 22, 81675 München, Deutschland

² Institut für Innovative Radiotherapie (iRT), Department of Radiation Sciences (DRS), Helmholtz Zentrum München (HMGU), München, Deutschland

³ Partner Site Munich, Deutsches Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK), München, Deutschland

oft kann ihre Wirksamkeit in Placebo-kontrollierten Studien nicht belegt werden. Bei manchen der Therapieansätze ist es auch schon von anatomischer, physiologischer, biochemischer oder pharmakologischer Ansicht schwer nachvollziehbar, wie sie eine onkologische Wirkung haben sollen. Gepaart mit einer etablierten onkologischen Therapie sind viele dieser Ansätze jedoch sehr wertvoll und können zu einer Steigerung der Lebensqualität beitragen.

Wie bei schulmedizinischen Verfahren müssen sich aber auch komplementärmedizinische Behandlungen in klinischen Studien beweisen und meist mindestens gleich oder effektiver sein als der aktuelle Goldstandard der Behandlung. Diese Studien liegen aber leider für viele Ansätze nicht vor.

Nichtsdestotrotz gibt es noch weitere Punkte zu bedenken: In dieser Studie wurde streng getrennt zwischen Patienten, die sich gegen eine etablierte, konventionelle Therapie und *exklusiv* für eine alternative Therapie entschieden hatten, und das ist auch der springende Punkt:

Die häufigere und in vielerlei zu bevorzugende Herangehensweise *kombiniert* alternative und natürlich Heilmethoden mit der konventionellen Herangehensweise um z. B. Nebenwirkungen zu reduzieren, das emotionale Befinden zu verbessern, das Immunsystem zu stärken oder den Patienten eine gewünscht holistische Behandlung zu ermöglichen. Dies alles kann die Lebensqualität deutlich steigern. So nehmen bei steigenden Zahlen bislang 14,8–73,1 % der Krebspatienten alternative Verfahren in Europa wahr [2, 3].

Diesem Interesse der Patienten sollte allenfalls Rechnung getragen werden, und die Diskussion solcher Verfahren mit den Patienten muss offen geführt werden bis hin zur Eingliederung der Patienten in begleitende Behandlungen. Wenn nicht schlicht aus Überzeugung an der Sache, dann doch wenigstens, um Patienten vor einer Entweder-oder-Entscheidung und damit dem nun belegten früheren Versterben zu bewahren.

Eine mögliche Lösung ist also letztlich die Information, das Angebot und die Integration solcher Verfahren im Sinne einer *integrativen Medizin* [4].

Sinngemäß empfiehlt die EUSOMA (European Society of Breast Cancer Specialists) die Aufklärung und offene Diskussion mit allen Patientinnen bezüglich Komplementärmedizin und alternativer Medizin [5, 6].

Um speziell auf das Prostatakarzinom einzugehen, sei angemerkt, dass die Autoren die Ergebnisse als nicht über-

raschend einordnen: So sind beim Prostatakarzinom mit oftmals protrahiertem Verlauf und dem kurzen Follow-up in dieser Studie keine großen Unterschiede zu erwarten gewesen. Zumal fast 75 % der Fälle einer niedrigen oder mittleren Risikogruppe zuzuschreiben waren, bei denen die Evidenz darauf hindeutet, dass eine Therapie keinen Vorteil gegenüber einer Überwachung zeigt.

Fazit

Zusammenfassend ist die Arbeit wertvoll für die Beratung von Patienten: Eine alleinige alternativmedizinische Behandlung ist für das Gesamtüberleben nachteilig. Kombinationen aus etablierten Krebstherapien und komplementärmedizinischen Begleitbehandlungen können jedoch von Vorteil sein.

Kilian Schiller und Stephanie E. Combs, München

Interessenkonflikt K. Schiller und S.E. Combs geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Johnson SB et al (2017) Use of alternative medicine for cancer and its impact on survival. *J Natl Cancer Inst* 110(1):121–124. <https://doi.org/10.1093/jnci/djx145>
2. Molassiotis A, Fernandez-Ortega P et al (2005) Use of complementary and alternative medicine in cancer patients: a European survey. *Complement Ther Clin Pract* 11(2):105–110
3. Asadpour R, Combs SE et al (2016) Use of acupuncture to alleviate side effects in radiation oncology: Current evidence and future directions. *Adv Radiat Oncol* 1(4):344–350. <https://doi.org/10.1016/j.adro.2016.08.002> (eCollection 2016 Oct–Dec)
4. Schiller K, Paepke D, Combs SE (2017) Biologisch basierte komplementäre Krebstherapien. *Forum* 32(5):399–405. <https://doi.org/10.1007/s12312-017-0316-9> (ISSN 0947-0255)
5. Baum M et al (2006) Role of complementary and alternative medicine in the care of patients with breast cancer: report of the European Society of Mastology (EUSOMA) Workshop, Florence, Italy, December 2004. *Eur J Cancer* 42(12):1702–1710 (Epub 2006 Jun 21)
6. Cardoso F et al (2012) The European Society of Breast Cancer Specialists recommendations for the management of young women with breast cancer. *Eur J Cancer* 48(18):3355–3377. <https://doi.org/10.1016/j.ejca> (Epub 2012 Oct 29)